



LINEE GUIDA
MALATTIA DI VON WILLEBRAND
DIAGNOSI





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 3 maggio 2024**

Composizione del panel:

Augusto Bramante Federici (Chairman)

Paolo Gresele (Co-chairman)

Laura Contino

Raimondo De Cristofaro

Elvira Grandone

Silvia Linari

Angelo Claudio Molinari

Rita Carlotta Santoro

Paolo Simioni

Armando Tripodi

Barbara Bianchi Bonomi (Rappresentante dei pazienti)

Team metodologico:

Atto Billio

Jacopo Olivieri

Sommario

Acronimi.....	5
Flow-chart	7
Abstract	9
Tabella riassuntiva delle raccomandazioni	9
Linee guida Malattia di von Willebrand - Diagnosi	15
Obiettivi e scopo	15
A chi sono destinate queste linee guida	15
Come usare queste linee guida.....	15
Gradazione della qualità delle prove e interpretazione delle raccomandazioni	16
Introduzione	18
Descrizione del problema	18
Classificazione	19
Prevalenza	21
Modalità di trasmissione	21
Tipologia di diatesi emorragica.....	21
Il sospetto diagnostico di VWD	22
Bleeding Assessment Tool (BAT)	23
Raccomandazioni	25
RACCOMANDAZIONE 1a	25
RACCOMANDAZIONE 1b	25
RACCOMANDAZIONE 1c	26

GUIDA ALLE PROCEDURE RELATIVE AI TEST DI LABORATORIO DIAGNOSTICI.....	28
Variabili preanalitiche	28
Il soggetto con gruppo 0	28
Condizioni associate a variazione dei livelli di VWF	29
Test di primo livello	29
Ripetizione dei test in soggetti con risultati clinici borderline o discordanti.....	29
RACCOMANDAZIONE 2	31
Modifiche del VWF con l'avanzare dell'età	32
RACCOMANDAZIONE 3	33
RACCOMANDAZIONE 4	34
Test del pro-peptide del VWF (VWFpp).....	36
VWD di tipo 1 C.....	36
Infusione test con desmopressina (DDAVP).....	37
RACCOMANDAZIONE 5	38
RACCOMANDAZIONE 6	39
Test di secondo livello.....	41
Integrazione dei test di primo livello con test alla desmopressina	43
RACCOMANDAZIONE 7	44
RACCOMANDAZIONE 8	46
RACCOMANDAZIONE 9	47
Criteri per la diagnosi differenziale con altre malattie emorragiche congenite (MEC).....	49
Stato attuale della diagnosi di laboratorio di VWD presso i centri italiani che seguono i pazienti MEC	51
Parametri di laboratorio nella VWD.....	52
Metodi	53
Composizione del panel.....	53
Interazione del panel e processi	55
Dichiarazione e gestione dei conflitti di interesse	56
Aspetti medico-legali.....	57
Identificazione di linee guida di elevata qualità metodologica e selezione della linea guida di riferimento ...	58
Valutazione delle evidenze e sviluppo delle raccomandazioni cliniche	59

Selezione dei quesiti clinici	61
Selezione degli outcome	62
Valutazione degli EtD, integrazione dell'evidenza e formulazione delle raccomandazioni	62
Indicazioni di buona pratica clinica e procedure	64
Revisione esterna del documento	64
Programma di aggiornamento della linea guida.....	65
Adattamento locale della linea guida	65
Disseminazione, implementazione e monitoraggio	65
Dichiarazioni del produttore delle LG	67
Appendici	68
Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework	69
QUESITO 1	70
QUESITO 2	105
QUESITO 3	120
QUESITO 4	131
QUESITO 5	142
QUESITO 6	159
QUESITO 7	176
QUESITO 8	191
QUESITO 9	207
Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi	221

Selezione e votazione degli outcomes.....	223
Conflitti di interesse	227
Bibliografia	232

Acronimi

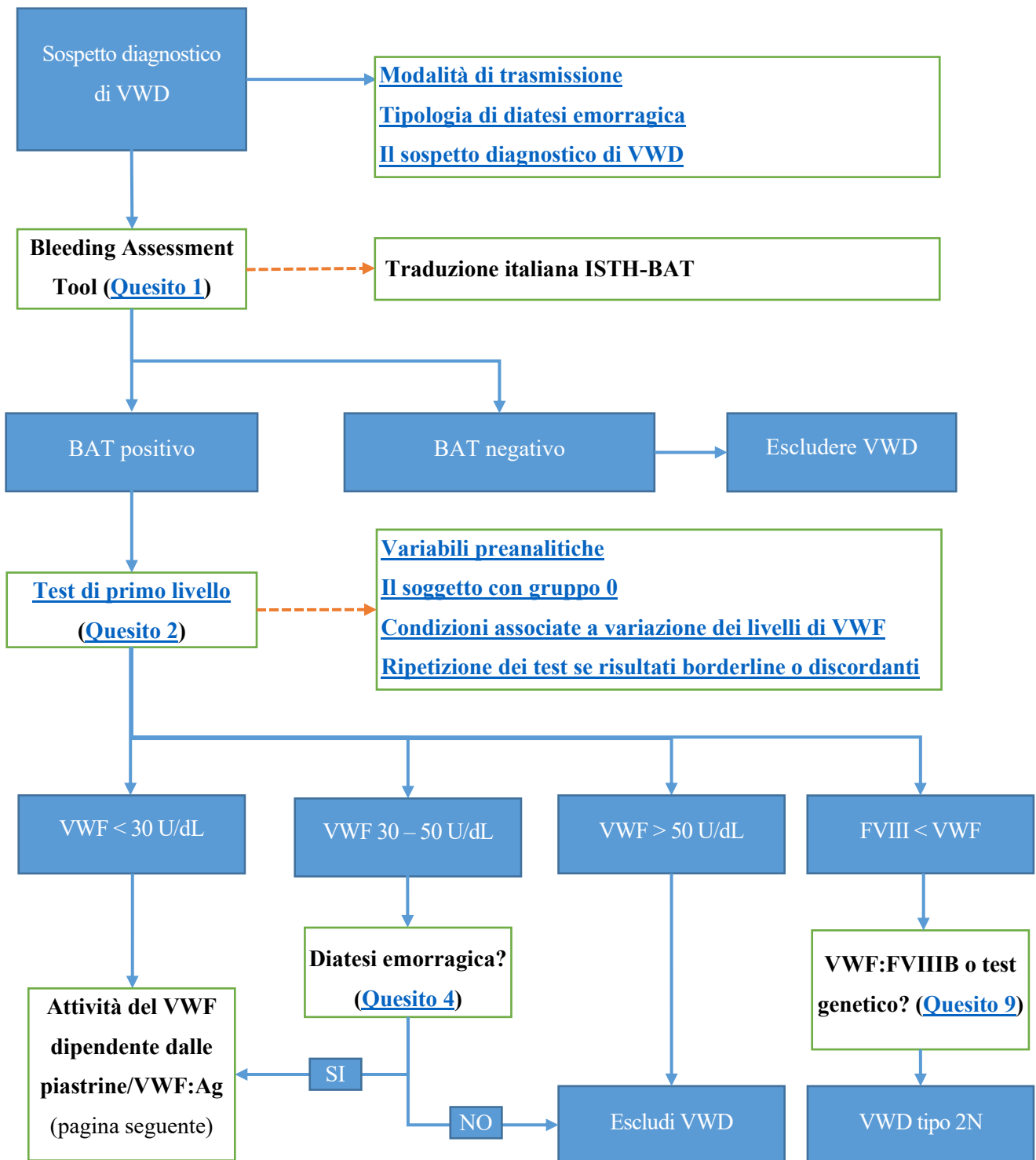
ACOG	American College of Obstetrician and Gynecologist
AUB	Abnormal Uterine Bleeding – Sanguinamento uterino anomalo
ASH	American Society of Hematology
BAT	Bleeding Assessment Tool
COI	Conflict of interest - Conflitto di interesse
DDAVP	Desmopressina acetato
EtD	Evidence to Decision
IC	Intervallo di confidenza
IBP	Indicazione di Buona Pratica clinica
FVIII	Fattore VIII
LG	Linea Guida
LLN	Lower Limit of Normal – Limite inferiore di normalità
Multimeri	Multimeric structure of VWF – struttura multimerica del VWF
OS	Overall Survival – Sopravvivenza globale
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PO	Per os
PS	Performance Status
RCT	Randomized Clinical Trial - Studio clinico randomizzato
RIPA	Ristocetin Induced Platelet Aggregation– Aggregazione piastrinica indotta da ristocetina
RS	Revisione Sistemática
SNC	Sistema Nervoso Centrale
ULN	Upper Limit of Normal – Limite superiore di normalità
VWD	von Willebrand Disease – Malattia di von Willebrand
VWF	von Willebrand Factor – Fattore di von Willebrand
VWF:Ag	VWF antigen – antigene del VWF
VWF:RCo	VWF Ristocetin Cofactor activity – attività del VWF come cofattore della ristocetina
PD-VWF:Act	Platelet-Derived VWF activity – Attività del VWF dipendente dalle piastrine

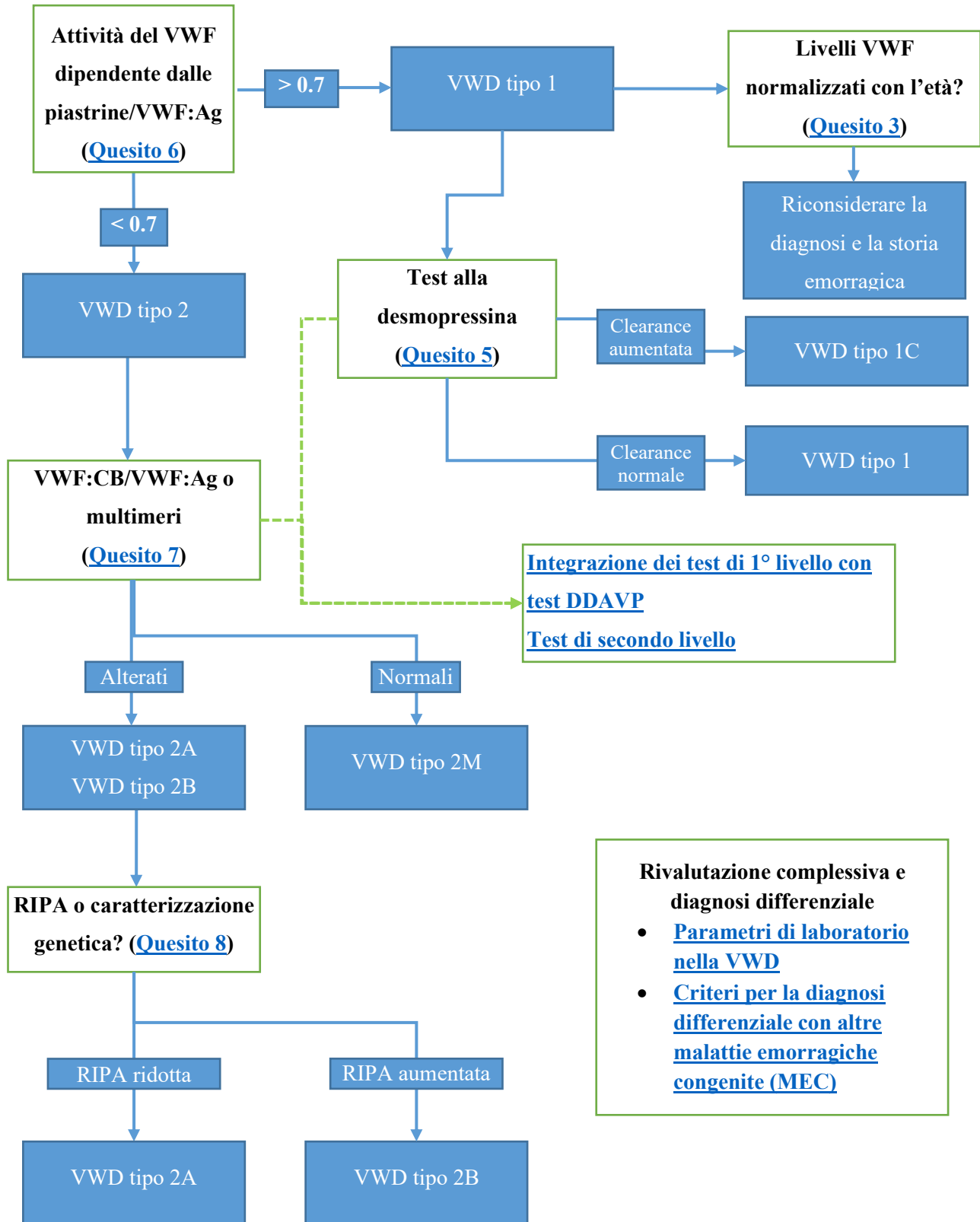
VWF:CB Collagen Binding activity del VWF – Attività del VWF nella sua interazione con il collagene

VWFpp VWF pro-peptide – pro-peptide del VWF

VWF:FVIII B VWF binding to FVIII – Attività del VWF nella sua interazione con il FVIII

Flow-chart





Abstract

Le seguenti linee guida rappresentano un adattamento delle LG ASH ISTH NHF WFH 2021 utilizzando l'approccio GRADE – ADOLOPMENT.¹

Tabella riassuntiva delle raccomandazioni

QUESITO 1a

Nei soggetti con bassa probabilità di VWD è preferibile utilizzare come test di screening un questionario validato per la valutazione della diatesi emorragica?

RACCOMANDAZIONE 1a

Nei soggetti con bassa probabilità di VWD, il panel raccomanda di utilizzare uno strumento di valutazione del sanguinamento (BAT) come test di screening iniziale per determinare la necessità di test di laboratorio specifici^a rispetto alla sola valutazione clinica non standardizzata (raccomandazione forte basata su una moderata certezza nelle prove di accuratezza diagnostica).

OSSERVAZIONI: questa raccomandazione si rivolge ad una popolazione con bassa probabilità pre-test di VWD (~ 3%), corrispondente ai soggetti tipicamente osservati nel contesto delle cure primarie.

QUESITO 1b

Nei soggetti con probabilità intermedia di VWD è preferibile utilizzare come test di screening un questionario validato per la valutazione della diatesi emorragica?

RACCOMANDAZIONE 1b

Nei soggetti con probabilità intermedia di VWD, il panel suggerisce di non utilizzare il BAT come test di screening iniziale per determinare la necessità di test di laboratorio specifici^a per la diagnosi di VWD (raccomandazione condizionale basata su una moderata certezza nelle evidenze degli studi di accuratezza diagnostica).

OSSERVAZIONI: questa raccomandazione si rivolge ad una popolazione con probabilità intermedia di VWD (20%), corrispondente a soggetti indirizzati alla valutazione ematologica con anamnesi emorragica positiva o test di laboratorio anormali (ad esempio PTT prolungato). In questo contesto il panel suggerisce di eseguire direttamente gli esami del sangue specifici per la diagnosi di VWD^a, associando, come parte dell'approccio diagnostico iniziale, un BAT validato per valutare e documentare la gravità del sanguinamento.

QUESITO 1c

Nei soggetti con alta probabilità di VWD è preferibile utilizzare come test di screening un questionario validato per la valutazione della diatesi emorragica?

RACCOMANDAZIONE 1c

Nei soggetti con alta probabilità di VWD, il panel raccomanda di non utilizzare il BAT come test di screening iniziale per determinare la necessità di test di laboratorio specifici^a per la diagnosi di VWD (raccomandazione forte basata su una moderata certezza delle evidenze)

OSSERVAZIONI: questa raccomandazione si rivolge ad una popolazione con alta probabilità di VWD (50%) corrispondente a soggetti indirizzati a una valutazione ematologica a causa di familiarità in un parente di primo grado, indipendentemente dalla storia emorragica o dall'esito degli esami di laboratorio iniziali. In questo contesto il panel raccomanda di eseguire direttamente gli esami del sangue specifici per la diagnosi di VWD^a, associando, come parte dell'approccio diagnostico iniziale, un BAT validato per valutare e documentare la gravità del sanguinamento.

NOTE:

a: Gli esami del sangue specifici per la diagnosi di VWD si riferiscono alla determinazione dell'antigene Von Willebrand (VWF:Ag), all'attività del VWF e al FVIII.

QUESITO 2

Nel sospetto di VWD, per la valutazione dell'attività del VWF, è preferibile utilizzare i test più recenti che misurano l'attività VWF piastrino-dipendente (PD-VWF:Act) o il test VWF:RC₀?

RACCOMANDAZIONE 2

Nel sospetto di VWD, per la valutazione dell'attività del VWF, il panel suggerisce di utilizzare i test più recenti che misurano l'attività VWF piastrino-dipendente (PD-VWD:Act) rispetto al test di attività di cofattore ristocetinico del VWF (VWF:RCo) (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza delle evidenze degli studi di accuratezza diagnostica).

QUESITO 3

Nei pazienti con pregressa diagnosi di VWD in cui i livelli di VWF si siano normalizzati con l'avanzare dell'età, è preferibile ripetere il processo diagnostico o escludere la diagnosi?

RACCOMANDAZIONE 3

Nei pazienti con pregressa diagnosi di VWD in cui i livelli di VWF si siano normalizzati con l'avanzare dell'età il panel suggerisce di ripetere il processo diagnostico piuttosto che escludere la diagnosi (raccomandazione condizionale basata su una certezza nelle prove degli effetti molto bassa).

QUESITO 4

Nei soggetti con screening iniziale anormale suggestivo per la presenza di VWD (VWF:Ag e/o attività VWF piastrino-dipendente) e sospetta VWD di tipo 1, il livello soglia diagnostico dovrebbe essere posto ad un livello di VWF:Ag e/o di attività VWF piastrino-dipendente <30 U/dL o <50 U/dL?

RACCOMANDAZIONE 4

Per la conferma diagnostica di VWD di tipo 1 il panel raccomanda un livello-soglia di VWF <30 U/dL nei pazienti senza diatesi emorragica e un livello-soglia di VWF <50 U/dL nei pazienti con diatesi emorragica (raccomandazione forte basata su una bassa certezza nelle prove degli effetti).

QUESITO 5

Nel sospetto diagnostico di VWD di tipo 1C, è preferibile utilizzare il rapporto tra pro-peptide VWF e VWF:Ag (VWFpp/VWF:Ag) o i risultati dell'infusione test di desmopressina (con dosaggio dei livelli di VWF dopo 1 e 4 ore)?

RACCOMANDAZIONE 5

Nei pazienti con sospetto VWD di tipo 1C il panel suggerisce di utilizzare i risultati dell'infusione test di desmopressina con valutazione della risposta dopo 1 e 4 ore, quest'ultima per confermare l'aumento della clearance del VWF (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza delle evidenze).

QUESITO 6

Nei soggetti con screening di laboratorio per VWD anormale (riduzione di VWF:Ag e/o attività VWF piastrino-dipendente) e con sospetto diagnostico di VWD di tipo 2, per la conferma diagnostica è preferibile utilizzare un livello-soglia del rapporto PD-VWF:Act/ VWF:Ag <0,5 o <0,7?

RACCOMANDAZIONE 6

Per la conferma diagnostica di VWD di tipo 2 (2A, 2B o 2M) nei soggetti con uno screening iniziale per VWD anormale il panel suggerisce di utilizzare un livello-soglia del rapporto PD-VWF:Act/VWF:Ag<0,7 (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

QUESITO 7

Nei pazienti con sospetto diagnostico di VWD di tipo 2A, 2B o 2M è preferibile un'analisi dei multimeri del VWF o la determinazione del rapporto VWF:CB/VWF:Ag (rapporto tra il legame del collagene VWF e l'antigene)?

RACCOMANDAZIONE 7

Nei pazienti con sospetto di VWD di tipo 2A, 2B o 2M il panel suggerisce che l'analisi dei multimeri del VWF e la determinazione del rapporto VWF:CB/VWF:Ag siano parimenti validi per la conferma diagnostica (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa delle evidenze).

QUESITO 8

Nei pazienti con sospetto di VWD di tipo 2A o 2B, per la conferma della diagnosi di VWD di tipo 2B è preferibile utilizzare il test di aggregazione piastrinica indotto da basse dosi di ristocetina (RIPA) o il test genetico?

RACCOMANDAZIONE 8

Per la diagnosi differenziale tra VWD di tipo 2A e 2B il panel suggerisce l'utilizzo del test genetico piuttosto che il test di aggregazione indotto da basse dosi di ristocetina (RIPA) (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza delle evidenze).

QUESITO 9

Per la conferma della diagnosi nei pazienti con sospetta VWD di tipo 2N, è opportuno utilizzare il test specifico di secondo livello che valuta il legame del VWF con il FVIII (VWF:FVIII) o un test genetico?

RACCOMANDAZIONE 9

Nei pazienti con sospetta VWD di tipo 2N il panel suggerisce di utilizzare il test VWF:FVIII o in alternativa il test genetico mirato (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza nelle evidenze).

Linee guida Malattia di von Willebrand - Diagnosi

Obiettivi e scopo

La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono diagnosticati a causa della variabile penetranza genetica e di un fenotipo emorragico lieve o assente.² Lo scopo della presente Linea Guida (LG) è produrre raccomandazioni e definire gli standard per una diagnosi tempestiva ed accurata della VWD orientando il clinico al sospetto diagnostico e alla richiesta della corretta tipologia e sequenza degli esami diagnostici.

La LG ha come obiettivo la produzione di raccomandazioni basate sulle migliori evidenze di efficacia, efficienza, appropriatezza e sicurezza degli interventi diagnostici e delle loro ricadute cliniche e gestionali per pazienti con VWD. I benefici attesi dall'implementazione di tali raccomandazioni consistono nel promuovere una maggiore uniformità e una migliore qualità dell'assistenza clinica per i pazienti con VWD sul territorio nazionale. Il contesto assistenziale in cui si collocano queste LG è quello del paziente nel setting del Sistema Sanitario Nazionale.

NOTE: La descrizione della gestione terapeutica del VWD non fa parte dello scopo di queste LG.

A chi sono destinate queste linee guida

La prospettiva della linea guida è quella del sistema sanitario e i destinatari sono gli operatori sanitari coinvolti, gli stakeholder ed i pazienti.

Come usare queste linee guida

Il documento è stato organizzato in due sezioni:

- una sezione principale che riporta i metodi del processo di sviluppo della LG e, per ciascun quesito formulato dal panel, i risultati della ricerca bibliografica, la valutazione della qualità degli studi inclusi e le raccomandazioni prodotte.

- le appendici che riportano:
 - la valutazione secondo lo strumento AGREE II della LG ASH ISTH NHF WFH 2021 dalla quale è stata adattata l'attuale LG
 - la selezione e la votazione degli outcome
 - le tabelle di evidenza che riassumono la qualità delle prove per ogni esito considerato dal panel e gli Evidence to Decision Framework (EtD) in cui vengono esaminati i seguenti domini: bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse necessarie, costo efficacia, equità, accettabilità e fattibilità
 - la dichiarazione dei conflitti di interesse per ogni partecipante del panel e dei revisori esterni

Gradazione della qualità delle prove e interpretazione delle raccomandazioni

Per segnalare l'applicazione del metodo GRADE per lo sviluppo della raccomandazione, è stata utilizzata una formattazione specifica: lo sfondo del testo è azzurro nella parte del quesito e grigio nella parte della raccomandazione. Le raccomandazioni sono inoltre corredate dalla gradazione della qualità delle evidenze e dalla forza della raccomandazione, la cui interpretazione è di seguito esplicitata.

GRADAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE PROVE

- QUALITÀ ALTA: Alto grado di confidenza nei risultati. È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima dell'effetto
- QUALITÀ MODERATA: Discreto grado di confidenza nei risultati. È possibile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima dell'effetto
- QUALITÀ BASSA. I risultati sono poco credibili. È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento.
- QUALITÀ MOLTO BASSA. I dati esaminati sono totalmente inaffidabili. Non è possibile fare affidamento sulle stime dell'effetto disponibili.

INTERPRETAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Il metodo GRADE esprime la forza delle raccomandazioni individuando 4 categorie mutuamente esclusive: “forte” e “debole”, a favore (positiva) o contro (negativa) l’uso di uno specifico intervento.

La forza della raccomandazione riflette la confidenza del panel nel giudicare che, per un particolare intervento, gli effetti benefici superino gli effetti indesiderabili (o viceversa per raccomandazioni negative).

Raccomandazione forte

- per i **clinici**: la maggior parte dei pazienti dovrebbe ricevere l’intervento raccomandato;
- per i **pazienti**: la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporterà secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglierà diversamente;
- per i **decisori**: la raccomandazione può essere adottata per l’utilizzo delle risorse.

Raccomandazione condizionale (debole)

- per i **clinici**: dovrebbero considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;
- per i **pazienti**: una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporterà secondo quanto raccomandato ma una buona percentuale sceglierà diversamente;
- per i **decisori**: è necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholder

Per la formulazione di raccomandazioni “forti” e “condizionali” (a favore o contro), si è concordato di usare espressioni standard quali:

- Si raccomanda di utilizzare (raccomandazione “a favore forte”)
- Si suggerisce di utilizzare (raccomandazione “a favore condizionale”)
- Si suggerisce di non utilizzare (raccomandazione “contro condizionale”)
- Si raccomanda di non utilizzare (raccomandazione “contro forte”)

Introduzione

Descrizione del problema

La VWD è il più comune disturbo emorragico ereditario ed è causato dalla carenza quantitativa o qualitativa del fattore di von Willebrand (VWF), una glicoproteina plasmatica ad alto peso molecolare sintetizzata nelle cellule endoteliali e nei megacariociti, che ha un ruolo essenziale nell'emostasi primaria e che partecipa indirettamente anche alla coagulazione come trasportatore del fattore VIII (FVIII) in circolo.^{2,3} Il gene del VWF è situato sul braccio lungo del cromosoma 12 e comprende 52 esoni che codificano 2813 aminoacidi.⁴ Una rappresentazione schematica delle diverse attività del VWF è riportata nella Tabella 1.

La caratteristica clinica della VWD è rappresentata dai sanguinamenti muco-cutanei (ad esempio epistassi, menorragia ed emorragia gastrointestinale) o post-chirurgici; nelle forme gravi in cui anche i livelli di FVIII sono significativamente ridotti possono verificarsi ematomi o ematomi spontanei.²

I criteri da soddisfare per una corretta diagnosi di VWD sono tre:³ 1) una storia clinica positiva per eventi emorragici prevalentemente localizzati a livello della cute e delle mucose; 2) una ridotta attività del VWF misurata nel plasma; 3) la presenza di altri membri familiari con la medesima storia emorragica. Poiché il VWF gioca un ruolo determinante nelle prime fasi dell'emostasi come proteina adesiva ed è la proteina vettrice del FVIII, diverse sono le attività del VWF che è necessario misurare per stabilire il difetto responsabile della diatesi emorragica nei pazienti affetti dalla VWD. I test di attività del VWF sono rivolti ad indagare le interazioni della porzione centrale della proteina VWF (dominio A1) con il suo recettore specifico sulle piastrine (GPIb) e quelle del dominio A3 con la matrice endoteliale rappresentata dal collagene.^{5,6}

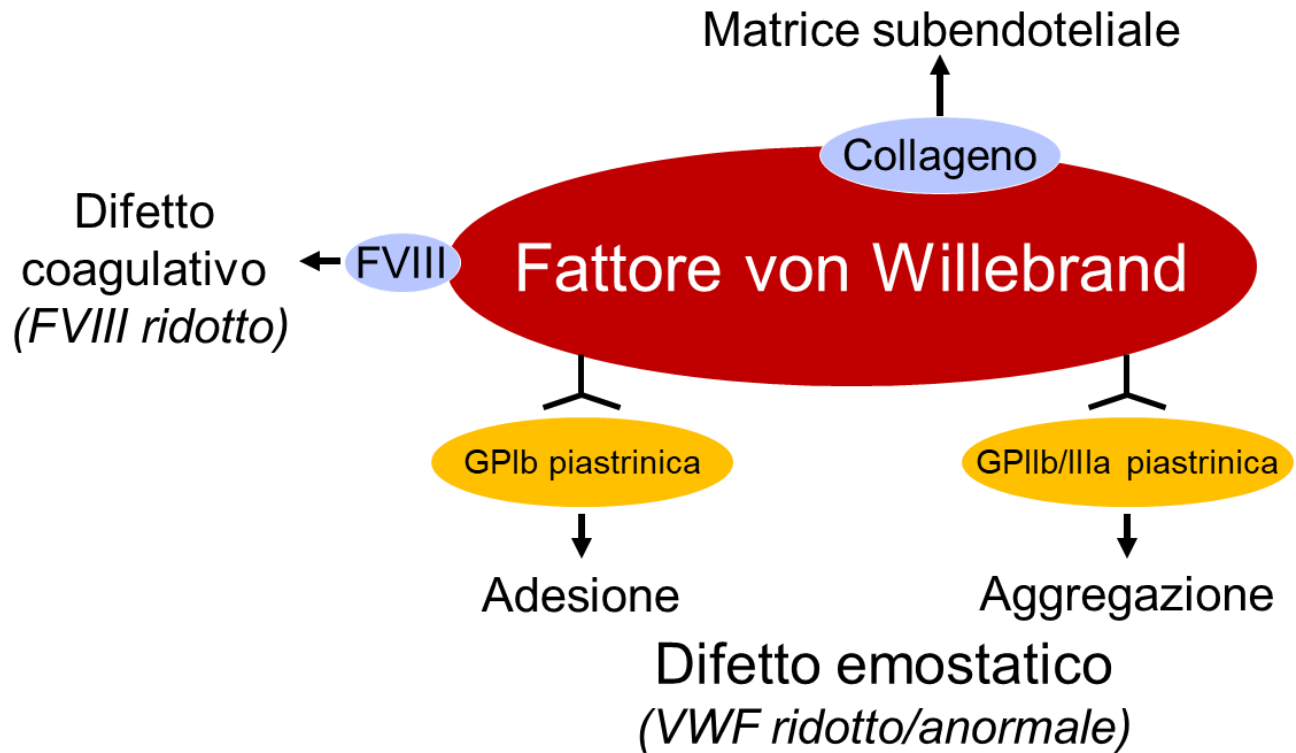


Figura 1: Schematica rappresentazione delle attività del VWF [modificata da una figura originale ideata da Giancarlo Castaman]

Classificazione

La VWD ereditaria è un disturbo eterogeneo, classificato in tre tipi principali a seconda che si tratti di anomalie quantitative (tipi 1 e 3) o qualitative del VWF (tipo 2).^{2,3}

I tipi 1 e 3, dovuti a una riduzione quantitativa della proteina del VWF (più lieve nel tipo 1 e grave nel tipo 3), sono caratterizzati da una riduzione simile della concentrazione del VWF espressa come antigene del VWF (VWF:Ag) e dell'attività del VWF.

Il tipo 1C è causato da un'aumentata clearance del VWF ed è associato a specifiche mutazioni localizzate nella regione dei domini D-D3 del VWF.^{7,8}

Tra le varianti di tipo 2, sono stati descritti quattro tipi sulla base di diversi meccanismi fisiopatologici (2A, 2B, 2M e 2N).

Uno schema di classificazione riassuntivo è riportato in Tabella 1.⁹

Tabella 1: Classificazione della Malattia di von Willebrand (adapted from: Sadler JE, Budde U, Eikenboom JCJ, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: A report of the Subcommittee on von Willebrand factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2103.)

TIPO	CARATTERISTICHE CLINICHE	TRASMISSIONE
TIPO 1 (PARZIALE DEFICIT QUANTITATIVO)	75% dei pazienti con VWD sintomatologia emorragica muco-cutanea variabile (lieve-moderata)	autosomica dominante
TIPO 1 C (aumentata clearance del VWF))	sintomatologia emorragica muco-cutanea variabile (moderata)	autosomica dominante
TIPO 2 (VARIANTE QUALITATIVA)		
TIPO 2A (deficit selettivo di multimeri VWF ad alto peso molecolare, ridotto legame al recettore piastrinico GP1b)	10-20% dei pazienti con VWD sintomatologia emorragica muco-cutanea variabile (moderata-grave)	autosomica dominante, occasionalmente autosomica recessiva
TIPO 2B (aumentato legame dei multimeri VWF ad alto peso molecolare al recettore piastrinico GP1b; possibile associazione a deficit dei multimeri VWF ad alto peso molecolare circolanti)	5% dei pazienti con VWD sintomatologia emorragica muco-cutanea variabile (talvolta piastrinopenia moderata-grave)	autosomica dominante
TIPO 2M (ridotto legame del VWF al recettore piastrinico GP1b)	poco frequente sintomatologia emorragica muco-cutanea variabile (moderata)	autosomica dominante o più raramente recessiva
TIPO 2N (ridotto legame del VWF al fattore VIII)	poco frequente raramente sintomatologia emorragica simile ad emofilia A (HA) moderata (emartrosi, emorragie tessuti molli)	autosomica recessiva
TIPO 3 (deficit grave/assenza di VWF)	Raro Sintomatologia emorragica simile a HA moderata/grave (emartrosi, emorragie tessuti molli, emorragie urinarie) con emorragie muco-cutanee	autosomica recessiva

Prevalenza

La VWD è il più comune difetto emostatico congenito con una prevalenza di circa 1/1000 (0.1%) considerando i pazienti con sintomatologia emorragica anche lieve e 1/100 (1%) considerando la popolazione con sintomi emorragici dubbi o lievi e con livelli circolanti di VWF ai limiti inferiori della norma.^{2,10,11,12}

La grande maggioranza dei casi di VWD descritti nei vari registri internazionali è rappresentata dal tipo 1 (65-80%). I pazienti con tipi 2 e tipo 3 costituiscono i casi più gravi ma meno frequenti con percentuali rispettivamente del 20-30% (tipi 2) e del 3-5% circa (tipi 3) dell'intera popolazione di VWD diagnosticata.¹³

Modalità di trasmissione

Nella maggior parte dei casi la trasmissione della VWD è autosomica dominante. La maggioranza delle varianti di tipo 2 sono ereditate in maniera autosomica dominante, con l'eccezione del tipo 2N ereditato in modo autosomico recessivo.^{4,3,13,14}

La variante di tipo 3, tipicamente a trasmissione autosomica recessiva, è molto rara (5% di tutti i casi di VWD) e si associa in genere ad una diatesi emorragica grave come quella dei primi casi descritti da Erik von Willebrand nel 1926.¹⁵

Tipologia di diatesi emorragica

La sintomatologia emorragica è variabile anche all'interno dello stesso tipo di VWD ed è rappresentata da tendenza alle ecchimosi, epistassi, emorragie muco-cutanee, emorragia post-chirurgica, menorragie ed emorragia post-partum.² I pazienti affetti da VWD possono diventare sintomatici anche in età adulta e non solo nell'infanzia.¹³ Anche se il difetto genetico si trasmette in uguale misura nei due sessi, sono le donne in età fertile (dai 12 ai 45 anni) che giungono più frequentemente all'attenzione dei medici per la frequenza significativa di mestruazioni eccessive o emorragie post-partum.^{16,17,18} Le emorragie in età pediatrica dalla nascita fino alla pubertà sono del tutto sovrapponibili tra maschi e femmine.¹⁹ Se in precedenza non si sono verificati eventi che espongono al rischio di sanguinamento, molti VWD di sesso maschile vengono diagnosticati solo in età adulta dopo traumi o interventi chirurgici maggiori.²⁰

Il sospetto diagnostico di VWD

La formulazione di una tempestiva e corretta diagnosi della VWD è tuttora l'aspetto più critico nella gestione della malattia.^{21,22,23,24,17}

Se da una parte i pazienti possono esperire un ritardo nella diagnosi anche di diversi anni, dall'altra l'accurata classificazione della VWD richiede procedure diagnostiche complesse alla portata di pochi centri specializzati.¹⁷

La diagnosi di VWD va sospettata in caso di:

- a) Soggetti con anamnesi familiare positiva per VWD
- b) Adolescenti /Donne in età fertile, affette da sanguinamenti uterini abnormi (AUB - Abnormal Uterine Bleeding) dopo valutazione specialistica mediante score ACOG (American College of Obstetrician and Gynecologist) che ne escluda cause ginecologiche
- c) Bambini e adolescenti affetti da epistassi recidivanti o diatesi emorragica muco-cutanea recidivante in assenza di altre cause note
- d) Soggetti asintomatici con riscontro occasionale di PTT allungato
- e) Soggetti con test globali di funzionalità piastrinica (PFA) alterati
- f) Soggetti con anamnesi personale di sanguinamenti prolungati ed eccessivi dopo manovre invasive (ad es estrazioni dentarie) o traumi di lieve entità (ad es. tagli) in assenza di altre cause note.

Nella Tabella 2 è riportata l'interpretazione dei test generali di laboratorio in riferimento alla diagnosi di VWD.

Tabella 2: Approccio alla diagnosi - test generali

TEST GENERALI	
EMOCROMO	➤ la presenza di anemia ipocromica rappresenta un possibile indice di emorragia cronica mentre la ridotta conta piastrinica può indirizzare ad un difetto piastrinico primitivo oppure secondario ad una forma peculiare di VWD come il tipo 2B.
aPTT	➤ può risultare prolungato nei pazienti con VWD quando si associa a livelli di fattore VIII (FVIII:C) < 50 U/dL
PT, TT, FIBRINOGENO	➤ sono normali nei pazienti con VWD.
PLATELET FUNCTION ANALYSER (PFA)	➤ test globale su sangue intero che analizza la funzione delle piastrine in un sistema standardizzato ad alto flusso in cui il VWF riveste un ruolo essenziale. Da alcuni decenni viene utilizzato nelle fasi iniziali del percorso diagnostico della VWD perché ha sostituito di fatto nella pratica clinica il tempo di emorragia (TE) che veniva eseguito insieme al dosaggio del FVIII:C nei soggetti con PTT prolungato per distinguere i pazienti con emofilia A (TE normale) da quelli con VWD (TE prolungato). Poiché il PFA può essere alterato anche nei pazienti con difetti piastrinici congeniti ed acquisiti, per la diagnosi di VWD deve essere sempre associato ad una ridotta attività del VWF circolante misurata con i test descritti di seguito. Inoltre, non infrequentemente il test può risultare normale nei difetti quantitativi lievi di VWF e nel tipo 2N

Bleeding Assessment Tool (BAT)

I Bleeding Assessment Tool (BAT) sono strumenti utilizzati nella raccolta della storia emorragica, in grado di correlare l'entità della storia pregressa di emorragie con le caratteristiche e le sedi dei sintomi emorragici (Tabella 3). Oltre alla loro utilità come test di screening, i BAT possono essere utilizzati per valutare e documentare la gravità della storia emorragica e possono essere utilizzati in associazione a specifici esami del sangue come parte dell'approccio diagnostico iniziale.^{25,26,27,28,29,30,31,32,33,34} È disponibile una versione italiana dell'ISTH-BAT.³⁵

Tabella 3: Approccio alla diagnosi – Bleeding Assessment Tools (https://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/#bleeding_assessment_tools1a42-60ce78a1-2573f205-9a34).

BLEEDING ASSESSMENT TOOL	
ISTH BAT	Questionario validato dal Sottocomitato per la Standardizzazione di ISTH. Può essere utilizzato sia nei bambini sia negli adulti per diagnosticare malattie emorragiche. La popolazione target è costituita da soggetti che vengono valutati per la prima volta per un disturbo emorragico.
SRAMEK BLEEDING SCORE	Breve questionario che non necessita di essere somministrato da parte di un esperto, progettato per aiutare nella diagnosi clinica di lievi disturbi emorragici ereditari. La popolazione target è costituita da soggetti con lievi disturbi emorragici.
PBQ (Pediatric Bleeding Questionnaire):	Questionario di sanguinamento pediatrico specifico utilizzato come strumento di screening per VWD. La popolazione target sono i bambini con VWD.
MCMDM-1-VWD (Molecular and Clinical Markers for Diagnosis and Management-1 VWD):	Questionario somministrato da esperti, studiato principalmente nel contesto della ricerca per distinguere tra i tipi di VWD e per valutare il modello e la gravità del sanguinamento. La popolazione target è costituita dai pazienti con VWD e dai loro familiari.
MCMDM-1-VWD CONDENSED	La versione sintetica del questionario di sanguinamento MCMDM-1 VWD può essere utilizzata in ambito clinico per determinare la gravità del sanguinamento. La popolazione target comprende i pazienti con VWD nota e i soggetti con sospetto clinico di VWD.
MSST: (Menorrhagia Specific Screening Tool) PBAC (Pictorial blood loss Assessment Chart)	Sono utilizzati per valutare l'entità delle menorragie.
ESS (Epistaxis Scoring Sistem)	È utilizzato per valutare l'entità delle epistassi.

Raccomandazioni

QUESITO 1a

Nei soggetti con bassa probabilità di VWD è preferibile utilizzare come test di screening un questionario validato per la valutazione della diatesi emorragica?

RACCOMANDAZIONE 1a

Nei soggetti con bassa probabilità di VWD, il panel raccomanda di utilizzare uno strumento di valutazione del sanguinamento (BAT) come test di screening iniziale per determinare la necessità di test di laboratorio specifici^a rispetto alla sola valutazione clinica non standardizzata (raccomandazione forte basata su una moderata certezza nelle prove di accuratezza diagnostica).

OSSERVAZIONI: questa raccomandazione si rivolge ad una popolazione con bassa probabilità pre-test di VWD (~ 3%), corrispondente ai soggetti tipicamente osservati nel contesto delle cure primarie.

QUESITO 1b

Nei soggetti con probabilità intermedia di VWD è preferibile utilizzare come test di screening un questionario validato per la valutazione della diatesi emorragica?

RACCOMANDAZIONE 1b

Nei soggetti con probabilità intermedia di VWD, il panel suggerisce di non utilizzare il BAT come test di screening iniziale per determinare la necessità di test di laboratorio specifici^a per la diagnosi di VWD (raccomandazione condizionale basata su una moderata certezza nelle evidenze degli studi di accuratezza diagnostica).

OSSERVAZIONI: questa raccomandazione si rivolge ad una popolazione con probabilità intermedia di VWD (20%), corrispondente a soggetti indirizzati alla valutazione ematologica con anamnesi emorragica positiva o test di laboratorio anormali (ad esempio PTT prolungato). In questo contesto il panel suggerisce di eseguire direttamente gli esami del sangue specifici per la diagnosi di VWD^a, associando, come parte dell'approccio diagnostico iniziale, un BAT validato per valutare e documentare la gravità del sanguinamento.

QUESITO 1c

Nei soggetti con alta probabilità di VWD è preferibile utilizzare come test di screening un questionario validato per la valutazione della diatesi emorragica?

RACCOMANDAZIONE 1c

Nei soggetti con alta probabilità di VWD, il panel raccomanda di non utilizzare il BAT come test di screening iniziale per determinare la necessità di test di laboratorio specifici^a per la diagnosi di VWD (raccomandazione forte basata su una moderata certezza delle evidenze)

OSSERVAZIONI: questa raccomandazione si rivolge ad una popolazione con alta probabilità di VWD (50%) corrispondente a soggetti indirizzati a una valutazione ematologica a causa di familiarità in un parente di primo grado, indipendentemente dalla storia emorragica o dall'esito degli esami di laboratorio iniziali. In questo contesto il panel raccomanda di eseguire direttamente gli esami del sangue specifici per la diagnosi di VWD^a, associando, come parte dell'approccio diagnostico iniziale, un BAT validato per valutare e documentare la gravità del sanguinamento.

NOTE:

a: Gli esami del sangue specifici per la diagnosi di VWD si riferiscono alla determinazione dell'antigene Von Willebrand (VWF:Ag), all'attività del VWF e al FVIII.

VOTAZIONE PANEL

- a. 9 a favore di raccomandazione forte per l'intervento.
- b. 9 a favore di raccomandazione condizionale per il controllo.
- c. 9 a favore di raccomandazione forte per il controllo.

SINTESI DELL'EVIDENZA

Queste raccomandazioni sono state stratificate in base alla diversa prevalenza di VWD in popolazioni e contesti clinici diversi.

La raccomandazione 1a ipotizza una prevalenza bassa di VWD (3%) ed è basata su una popolazione sottoposta a test di screening seguita nelle strutture primarie con esami di laboratorio anormali (ad esempio, aPTT prolungato).³⁶

La raccomandazione 1b ipotizza una prevalenza di VWD del 20% ed è basata sulla casistica di pazienti consecutivi indirizzati a una clinica ematologica sulla base di anamnesi personale di emorragia e/o sulla base di test di laboratorio anormali (ad esempio aPTT prolungato).³⁷

La raccomandazione 1c ipotizza una prevalenza di VWD del 50% ed è basata su soggetti con un parente di primo grado affetto indipendentemente dalla storia emorragica o dai risultati degli esami di laboratorio iniziali.^{38,39}

Le raccomandazioni sono basate su 7 studi di coorte (totale di 112 pazienti) che hanno evidenziato un buon grado di accuratezza del BAT con una sensibilità pari a 0.75 (intervallo di confidenza 95% [CI] 0.66-0.83), risultata maggiore per la popolazione femminile. Sette studi di coorte (totale di 863 pazienti) hanno evidenziato una specificità pari a 0.54 (95% CI, 0.29-0.77) con un grado di accuratezza del BAT moderato. È importante notare che gli studi inclusi hanno confrontato l'utilizzo di BAT validati rispetto al non utilizzo di un BAT piuttosto che rispetto a scores di sanguinamento non standardizzati.

Il beneficio principale dell'utilizzo di un BAT consiste nell'identificazione di pazienti affetti da VWD che non verrebbero altrimenti individuati senza l'uso di questo strumento.

Il panel sottolinea come gli studi identificati hanno incluso soprattutto donne adulte con la conseguenza che quest'ultime rappresentano il gruppo di soggetti in cui i BAT hanno la maggiore sensibilità diagnostica.

I potenziali danni che potrebbero essere causati dall'uso di un BAT includono la possibilità di non diagnosticare la VWD in soggetti affetti che non abbiano ancora manifestato sintomi di sanguinamento, in primis maschi e bambini.

Queste considerazioni rappresentano il motivo per cui nei contesti a più alta prevalenza di VWD i BAT devono sempre essere associati all'esecuzione di esami specifici del sangue.

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 1](#)

GIUSTIFICAZIONI

Il panel ha stabilito che vi è una moderata confidenza nel grado di accuratezza dei BAT convalidati. Il panel ha concordato che a differenza di un chiaro beneficio nell'utilizzo dei BAT in contesti a bassa prevalenza, i BAT non dovrebbero essere utilizzati come unico test di screening in contesti a più alta prevalenza.

Il panel ha individuato la necessità di promuovere studi incentrati sulla sensibilità e la specificità degli scores emorragici nella popolazione pediatrica (in particolare quella adolescenziale) e negli uomini.

GUIDA ALLE PROCEDURE RELATIVE AI TEST DI LABORATORIO DIAGNOSTICI

Variabili preanalitiche

Tecnica del prelievo:

- ▶ Il prelievo deve essere eseguito sul soggetto a riposo. Particolare attenzione va posta ai soggetti pediatrici: lo stress da prelievo nei bambini può stimolare il rilascio di VWF dalle cellule endoteliali (CE) e mascherare eventuali livelli lievemente diminuiti di VWF.
- ▶ Il sangue venoso va prelevato da una vena periferica con un ago di calibro non piccolo e senza stasi venosa prolungata.
- ▶ Il sangue venoso va poi trasferito immediatamente in provette con sodio citrato al 3,2%. Le provette contenenti sodio citrato devono essere ben miscelate e poi immediatamente centrifugate.
- ▶ Il plasma deve essere separato subito dai globuli rossi per l'esecuzione dei test di attività del VWF: se il test non può essere eseguito entro 2 ore dal prelievo, il plasma va congelato a - 40 °C e mantenuto a questa temperatura fino al momento di eseguire il test.

Il soggetto con gruppo 0

La glicoproteina VWF dei soggetti con gruppo 0 presenta una glicosilazione inferiore rispetto ai soggetti di gruppo A e B. I livelli circolanti di VWF dei soggetti con gruppo 0 risultano significativamente più bassi rispetto a quelli con gruppo non-0 perché il VWF di gruppo 0 viene degradato più rapidamente dalla proteasi ADAMTS-13.^{40,41}

- ▶ Nella pratica clinica si è deciso di non utilizzare due separati intervalli di normalità ma di riferirsi ad intervalli di normalità (50-150 U/dL) indipendentemente dal gruppo sanguigno.
- ▶ Nel caso di soggetti con attività di VWF tra 30 e 50 U/dL il gruppo sanguigno 0 va considerato, ma il livello di VWF circolante va interpretato da parte del medico in base alla storia emorragica personale e familiare del

soggetto con sospetta VWD. In questi casi la decisione diagnostica è a carico del clinico che deve stabilire se si tratta di soggetto normale con ridotti livelli di VWF oppure di un paziente affetto da VWD tipo 1.

Condizioni associate a variazione dei livelli di VWF

Le seguenti condizioni devono essere attentamente considerate per l'interpretazione degli esami di laboratorio specifici e la diagnosi di VWD:

- ▶ Il VWF e il fattore VIII sono proteine di fase acuta e i loro livelli possono aumentare da due a cinque volte rispetto al valore basale durante l'esercizio fisico, la stimolazione adrenergica (stress) e i processi infiammatori.⁴²
- ▶ I livelli di VWF aumentano con l'esposizione agli estrogeni (es. contraccettivi orali contenenti estrogeni, terapia ormonale in menopausa).^{43,44} La gravidanza è associata a un aumento da due a cinque volte dei livelli di VWF.⁴⁵
- ▶ I livelli di VWF diminuiscono nell'ipotiroidismo.⁴⁶

Test di primo livello

Sono riportati in Tabella 4.

Ripetizione dei test in soggetti con risultati clinici borderline o discordanti

- ▶ Diversi fattori influenzano i livelli di VWF. Pertanto, nei soggetti con sospetto disturbo emorragico (soprattutto con anamnesi personale o familiare positiva e risultati di laboratorio borderline), è opportuno ripetere i test diagnostici, riducendo al minimo il rischio di un possibile incremento del livello di VWF legato allo stress e quindi eseguendo i test quando i pazienti si trovano in uno stato di riposo.⁴⁷

► I test iniziali per la diagnosi di VWD idealmente non devono essere eseguiti in gravidanza; se una donna con sospetta VWD ha un livello borderline o normale in gravidanza, è opportuno ripetere il test sei settimane o più dopo il parto.

Tabella 4: Approccio alla diagnosi - Test di primo livello^{48,49,50,51,52,53}

TEST DI PRIMO LIVELLO
VWF:AG: misura il livello della proteina VWF. Può essere eseguito con metodi home-made che prevedono l'impiego di anticorpi anti-VWF in piastre ELISA. Sono disponibili kit commerciali che utilizzano test immunologici al lattice con rilevazione turbidimetrica. Questi kit commerciali devono essere impiegati in apparecchiature fornite dalle ditte che producono i kit commerciali.
PD-VWF:ACT: misurano l'attività del VWF dipendente dalle piastrine esplorando le interazioni del VWF circolante con il recettore specifico del VWF sulle piastrine.
VWF:RCo. Test di attività di cofattore della Ristocetina (-R-): esplora il legame del VWF con il recettore piastrinico Ib in presenza di Ristocetina. Nella maggior parte dei casi questo test è home-made e viene effettuato con le apparecchiature normalmente utilizzate per i test di aggregazione piastrinica. Viene previsto l'utilizzo di piastrine da soggetti normali fissate in formalina e/o liofilizzate che vanno esposte a varie concentrazioni di plasma del sospetto paziente in presenza di una concentrazione fissa (1 mg/mL) di -R- . L'aggiunta della -R- produce curve di aggregazione che sono proporzionali all'attività di VWF presente nel plasma del soggetto testato (Figura 3).
VWF:GPIbR: utilizza al posto delle piastrine un frammento di GPIb ricombinante che per indurre l'interazione con il VWF richiede sempre la presenza di -R- . Può essere eseguito oltre che mediante kit commerciali anche home-made in laboratori specializzati.
VWF:GPIbM: utilizza un frammento GPIb ricombinante mutato (M) che si lega spontaneamente al dominio A1 del VWF e non richiede la -R- per promuovere l'interazione con il VWF
VWF:Ab: test basati sul legame di anticorpi monoclonali che si legano al dominio A1 del VWF. Oltre ai metodi home-made, da diversi anni sono disponibili kit commerciali che utilizzano particelle di latex rivestite di frammenti ricombinanti di GPIb e anticorpi monoclonali contro il dominio A1 del VWF che producono agglutinazione, misurata con metodi immunologici/turbidimetrici o di chemiluminescenza.
FVIII : misura l'attività del FVIII con metodi coagulativi o cromogenici.

QUESITO 2

Nel sospetto di VWD, per la valutazione dell'attività del VWF, è preferibile utilizzare i test più recenti che misurano l'attività VWF piastrino-dipendente (PD-VWF:Act) o il test VWF:RCo?

RACCOMANDAZIONE 2

Nel sospetto di VWD, per la valutazione dell'attività del VWF, il panel suggerisce di utilizzare i test più recenti che misurano l'attività VWF piastrino-dipendente (PD-VWD:Act) rispetto al test di attività di cofattore ristocetinico del VWF (VWF:RCo) (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza delle evidenze degli studi di accuratezza diagnostica).

VOTAZIONE PANEL: 9 a favore di raccomandazione condizionale per l'intervento

SINTESI DELL'EVIDENZA

Sono stati identificati 13 studi di cui 6 hanno informato la raccomandazione finale.

Nonostante la ricerca sistematica abbia interessato tutti i dati pubblicati per i test di VWF:RCo, VWF:GPIbM, VWF:GPIbMR e VWF:Ab, solo i primi tre test sono stati considerati valide misure dirette dell'attività di legame piastrinico del VWF.^{54,55}

Sulla base dei ranges di sensibilità e specificità sottoriportati, il panel ha ritenuto che il grado di accuratezza dei 3 test fosse comparabile:

- VWF:RCo (4 studi): sensibilità pari a 0,83-1,00 e specificità pari a 0,87-0,95
- VWF:GPIbR (4 studi): sensibilità pari a 0,80-1,00 e specificità pari a 0,81-0,97
- VWF:GPIbM (2 studi) sensibilità pari a 0,62-0,82 e specificità pari a 0,90-0,97

A causa del disegno caso-controllo tutti gli studi sono stati valutati a rischio severo di bias con soli 2 studi risultati informativi per tutti i 3 test. L'evidenza disponibile è di tipo indiretto in quanto tutti gli studi sono stati condotti con intento classificatorio piuttosto che a scopo diagnostico.

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 2](#)

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha giudicato che l'utilizzo dei nuovi test comporta un vantaggio moderato grazie al più basso coefficiente di variazione e alla maggiore riproducibilità rispetto a VWF:RCo. Peraltro, sebbene gli studi pubblicati mostrassero risultati comparabili in termini di accuratezza tra i vari test, il panel ha osservato che la mancata inclusione di un numero adeguato di pazienti di origine africana ha limitato la presenza di varianti del VWF identificate da un ridotto legame al recettore specifico del VWF sulla piastrina (GPIb) nel test di attività del VWF come cofattore della ristocetina (VWF:RCo) ma senza effetti sulla funzione del VWF (per esempio, la variante di sequenza D1472H)^{56,57} comportando quindi un rischio di diagnosi non corretta con il solo utilizzo del test VWF:RCo.

Il panel ha giudicato che il livello di evidenza a sostegno di un beneficio netto nell'uso dei nuovi test (VWF:GPIbM, VWF:GPIbR) rispetto al VWF:RCo per la diagnosi di VWD sia basso.

Il panel ha individuato la necessità di promuovere studi incentrati sulle prestazioni dei test in diversi gruppi razziali/etnici. Il panel ha inoltre sottolineato la necessità di linee-guida che specifichino le competenze che un laboratorio deve avere per l'esecuzione dei test diagnostici per la VWD.

Modifiche del VWF con l'avanzare dell'età

I livelli di VWF aumentano con l'età, di circa 0,8 punti percentuali all'anno. Un individuo con un livello di VWF di 30-50 U/dL che viene ritestato anni dopo potrebbe quindi non avere più un livello di VWF compatibile con la diagnosi di VWD.^{58,59,60,61,62}

QUESITO 3

Nei pazienti con pregressa diagnosi di VWD in cui i livelli di VWF si siano normalizzati con l'avanzare dell'età, è preferibile ripetere il processo diagnostico o escludere la diagnosi?

RACCOMANDAZIONE 3

Nei pazienti con pregressa diagnosi di VWD in cui i livelli di VWF si siano normalizzati con l'avanzare dell'età il panel suggerisce di ripetere il processo diagnostico piuttosto che escludere la diagnosi (raccomandazione condizionale basata su una certezza nelle prove degli effetti molto bassa).

VOTAZIONE PANEL: 9 a favore di raccomandazione condizionale per il controllo.

SINTESI DELL'EVIDENZA

Sono stati identificati 6 studi osservazionali che hanno informato indirettamente il quesito evidenziando che il 43% dei pazienti con VWD presentano livelli di VWF che si normalizzano con l'età. Va sottolineato come un solo studio abbia aggiustato i dati in base ad eventuali comorbidità in grado di aumentare il livello di VWF. Inoltre, nessuno studio ha valutato longitudinalmente se la tendenza emorragica migliorasse o si risolvesse con l'aumentare dei livelli di VWF. Un ulteriore aspetto critico è rappresentato dalla mancanza di intervalli di riferimento dei livelli del VWF nei soggetti normali suddivisi per fasce di età.

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 3](#)

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha considerato che ripetere la valutazione diagnostica per VWD sia più prudente e anche vantaggioso in quanto permetterebbe di confermare la diagnosi di VWD e di identificare un eventuale disturbo emorragico precedentemente non diagnosticato. L'esclusione della diagnosi semplicemente sulla base della normalizzazione dei livelli di VWF potrebbe di contro sfavorire il paziente, negandogli la necessaria terapia in caso di esposizione a procedure a rischio emorragico o in caso di emorragia conclamata.

Il panel ha valutato che esiste una certezza molto bassa di un beneficio netto derivante dalla rivalutazione diagnostica, anziché dalla esclusione dalla diagnosi di VWD per i soggetti che presentano livelli di VWF normalizzati con l'età. Non essendo disponibili dati che dimostrino che un aumento dei livelli di VWF con l'età si associ ad una diminuzione del rischio di emorragia, la semplice esclusione dalla diagnosi di VWD risulta pertanto potenzialmente rischiosa.

Il panel ha individuato la necessità di studi longitudinali aggiustati per le comorbidità che mettano in relazione i livelli di VWF con la sintomatologia emorragica all'aumentare dell'età dei pazienti.

QUESITO 4

Nei soggetti con screening iniziale anormale suggestivo per la presenza di VWD (VWF:Ag e/o attività VWF piastrino-dipendente) e sospetta VWD di tipo 1, il livello soglia diagnostico dovrebbe essere posto ad un livello di VWF:Ag e/o di attività VWF piastrino-dipendente <30 U/dL o <50 U/dL?

RACCOMANDAZIONE 4

Per la conferma diagnostica di VWD di tipo 1 il panel raccomanda un livello-soglia di VWF <30 U/dL nei pazienti senza diatesi emorragica e un livello-soglia di VWF <50 U/dL nei pazienti con diatesi emorragica (raccomandazione forte basata su una bassa certezza nelle prove degli effetti).

Note: Il livello di VWF si riferisce a VWF:Ag e/o all'attività VWF piastrino-dipendente. Il panel raccomanda di riferirsi al limite inferiore dell'intervallo di normalità del laboratorio locale quando quest'ultimo sia <50 U/dL. Non sono richiesti intervalli di riferimento specifici per gruppo ABO.

Nota pratica per l'interpretazione dei risultati dei test di attività indicati come PD-VWF:Act: per distinguere se un paziente è affetto da una anomalia quantitativa (VWD tipo 1) o qualitativa (VWD tipo 2) del VWF, i livelli ottenuti con PD-VWF:Act vanno sempre correlati alla concentrazione di VWF circolante misurata con il VWF:Ag. Un rapporto VWF:Act/ VWF:Ag > 0,7 indica una concordanza tra livelli di PD-VWF:ACT e VWF:Ag ed è compatibile con VWD 1.

VOTAZIONE PANEL: 9 a favore di raccomandazione forte per il controllo.

SINTESI DELL'EVIDENZA

Sono stati presi in considerazione 9 studi osservazionali che hanno valutato le basi genetiche della VWD di tipo 1, i likelihood ratios (LR) per la diagnosi di VWD di tipo 1, i livelli di VWF correlati agli eventi emorragici e che hanno valutato i pazienti per un possibile disturbo dell'emostasi. Il valore di soglia limite pari a 30 U/dL è stato scelto in base al consenso degli esperti e alle precedenti raccomandazioni delle linee guida.⁶³ Livelli di VWF <30 U/dL nei pazienti sono risultati associati alla presenza di mutazioni del gene VWF nel 75% -82% dei casi. Al contrario, nei pazienti con livelli di VWF compresi tra 30 e 50 U/dL sono state rilevate mutazioni del gene VWF nel 44-60% dei casi. In termini di LR, i casi con livelli di VWF compresi tra 30 e 40 U/dL presentavano un LR infinito con diagnosi di VWD confermata in tutti i casi con test di secondo livello. Per livelli di VWF compresi tra 41 e 50 U/dL, il LR è risultato pari a 0,73 (0,41-1,30); per livelli di VWF compresi tra 51 e 60 U/dL, il LR è risultato pari a 0,33 (0,18-0,62).

Il panel ha sottolineato come negli studi che hanno valutato la correlazione tra livelli di VWF e gli eventi emorragici il fenotipo di sanguinamento fosse simile per tutta la gamma dei livelli di VWF ed in modo particolare nel caso dei pazienti con livelli di VWF <30 U/dL che non presentano una storia emorragica caratterizzata da emorragie frequenti.

Inoltre, 70 dei 93 pazienti con livelli di VWF compresi tra 30 e 50 U/dL sono stati esaminati per episodi emorragici: 35 pazienti hanno presentato sanguinamenti muco-cutanei spontanei, 25 pazienti hanno esperito un evento emorragico dopo un intervento chirurgico e 10 pazienti dopo procedure odontoiatriche. Dieci pazienti hanno sofferto più di un evento emorragico.

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 4](#)

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha ritenuto che nei pazienti con livelli di VWF compresi tra 30 e 50 U/dL e storia di diatesi emorragica ci sia un beneficio netto nel porre una chiara diagnosi di VWD di tipo 1. Il panel ha preso in considerazione la possibilità di raccomandare che anche i pazienti con livelli di VWF compresi tra 30 e 50 U/dL e un'anamnesi familiare positiva vengano diagnosticati con VWD di tipo 1 (indipendentemente dalla presenza e gravità dei sintomi di sanguinamento); tuttavia, il rischio di imprecisione nella diagnosi di VWD in un membro della famiglia è stato ritenuto un problema significativo. Inoltre, è stato riconosciuto che le strutture familiari variano ampiamente e potrebbero influenzare la possibilità di una diagnosi, ad esempio in persone con molti parenti di sesso femminile affetti da menorragia. Inoltre, benché l'ereditarietà della VWD di tipo 1 nelle famiglie con livelli di VWF <30 U/dL sia autosomica dominante, nelle famiglie con livelli di VWF compresi tra 30 e 50 U/dL, altri fattori come la penetranza incompleta e l'espressività variabile complicano l'interpretazione della trasmissione ereditaria.⁶⁴ In quest'ultimo gruppo, è probabile che le cause dell'emorragia siano complesse, con un possibile contributo alla espressività della VWD da parte di geni diversi dal VWF, suggerendo l'associazione con un ulteriore disturbo emorragico. Il panel ha ritenuto in definitiva probabile che i pazienti con storia emorragica e livelli di VWF <50 U/dL siano avvantaggiati dall'accesso ai trattamenti per il VWD nonostante i possibili effetti collaterali associati ai trattamenti

La diagnosi di VWD di tipo 1 in soggetti con livelli di VWF compresi tra 30 e 50 U/dL potrebbe comportare la necessità di test ripetuti nei casi con livelli di VWF borderline. Ciò potrebbe avere implicazioni in termini di accessibilità e fattibilità, in particolare per coloro che non vivono nei pressi di laboratori di coagulazione specializzati.

Il panel ha valutato che esiste una bassa certezza di un beneficio netto derivante dall'applicazione di criteri diagnostici meno restrittivi per la diagnosi di VWD di tipo 1. Nonostante la bassa certezza delle prove, il panel ha deciso di formulare una raccomandazione forte per due motivi: (1) è stato attribuito un valore elevato a una diagnosi confermata per garantire l'accesso

alle cure a coloro che presentano un fenotipo emorragico e (2) per garantire l'uniformità internazionale dei criteri diagnostici ed evitare soglie specifiche per ogni centro basate su una raccomandazione condizionale.⁶⁵ Sebbene una diagnosi certa di VWD di tipo 1 sia semplice in coloro che presentano livelli di VWF <30 U/dL, confrontando i benefici derivanti dall'assegnare una diagnosi definitiva anche nei casi lievi o borderline rispetto agli svantaggi di una sovradiagnosi e di una medicalizzazione ingiustificata, il panel ha optato per privilegiare la formulazione di una diagnosi per i pazienti con sintomi di sanguinamento, al fine di garantire la prevenzione ed il trattamento delle emorragie.

Sono state identificate le seguenti priorità di ricerca: la raccolta di dati nei pazienti (comprese le complicanze emorragiche associate a procedure invasive e la prevalenza di disturbi emorragici concomitanti) con livelli di VWF compresi tra 30 e 60 U/dL, nonché studi sulla correlazione tra eventi emorragici e informazioni sui familiari dei pazienti con VWD di tipo 1.

Test del pro-peptide del VWF (VWFpp)

Il pro-peptide del VWF (VWFpp) viene separato dal VWF all'interno delle CE, rimanendo tuttavia legato in maniera covalente alla proteina VWF circolante. Solo dopo la secrezione in circolo, le due proteine si dissociano completamente circolando indipendentemente, ciascuna con un'emivita specifica (circa 1-2 ore per VWFpp e 10-12 ore per il VWF). Il VWFpp rappresenta di conseguenza un marcatore della quantità di VWF di nuova sintesi e rilascio. Nei soggetti normali il VWF:Ag e il VWFpp circolano con un rapporto costante (1:1). I dosaggi utilizzano anticorpi specifici anti-VWFpp con metodi ELISA e sono disponibili nei laboratori esperti come home-made anche se attualmente sono disponibili anche KIT commerciali.^{66,67,68}

VWD di tipo 1 C

Un'aumentata clearance del VWF è stata a lungo ipotizzata come potenziale meccanismo fisiopatologico nella VWD di tipo 1 ed è ora nota come responsabile di circa il 15-20% dei casi.^{3,7} Questo fenomeno è stato descritto per la prima volta nei pazienti con VWD affetti dalla variante Vicenza causata dalla mutazione missense R1205H del VWF.^{69,70,71} È stato successivamente dimostrato che questo fenotipo può essere identificato da un aumentato rapporto VWFpp/VWF:Ag, considerato che il pro-peptide è immagazzinato nei corpi di Weibel-Palade delle cellule

endoteliali in un rapporto 1:1 con la proteina matura, ma si dissocia dopo la secrezione.⁶⁶ Se il VWF maturo è soggetto ad un'aumentata clearance, il rapporto tra VWFpp e VWF:Ag si eleva. Sottoponendo questi pazienti al test di infusione con desmopressina (DDAVP) si evidenzia una rapida e robusta normalizzazione dei livelli di VWF e FVIII al picco (1 ora) ma con altrettanto rapido ritorno ai livelli pre-somministrazione dopo 4 ore.^{69, 71,72}

Infusione test con desmopressina (DDAVP)

La desmopressina (1-deamino-8-d-arginine vasopressin), un analogo sintetico della vasopressina, induce il rilascio del VWF e del FVIII dai depositi endoteliali dei pazienti con emofilia lieve (più raramente nei moderati) e VWD, correggendo in tal modo, anche se solo transitoriamente, le loro carenze.^{55,73,74,75}

La DDAVP (Emosint®, Minirin®) può essere iniettata a una dose di 0,3 µg/kg per via sottocutanea, se la sua formulazione concentrata è disponibile, o per via endovenosa, diluita in 50-100 mL di soluzione fisiologica ed infusa in 30 min. Questo farmaco in genere aumenta di 2-4 volte il livello plasmatico basale di VWF e FVIII entro 30-60 min.

L'esecuzione del test con DDAVP è indicata nei pazienti per i quali il farmaco può rappresentare una valida opzione terapeutica (principalmente pazienti con VWD di tipo 1 e che hanno livelli basali di VWF ≤30 U/dL. Il trattamento verrà quindi pianificato sulla base dei livelli osservati di VWF e FVIII prima, 1 ora dopo (picco) e 4 ore dopo la sua somministrazione.⁷⁰ Va ricordato che i bambini tendono ad avere risposte di minor entità e pertanto il test dovrebbe essere ripetuto in età adulta, quando la probabilità di osservare una risposta favorevole è più elevata.

L'incremento di almeno 2 volte dei livelli basali di attività del VWF e del FVIII, con livelli post-somministrazione >50 U/dL viene definito come risposta clinicamente utile.^{70,72,76}

La misurazione dei livelli plasmatici di VWF e FVIII non solo dopo 1 ora ma anche dopo 4 ore dalla somministrazione permette inoltre di determinare il pattern di clearance dei fattori.^{71,75} E' inoltre utile ripetere la conta piastrinica ad 1 ora e 4 ore per verificare l'eventuale insorgenza di piastrinopenia, elemento utile per identificare i casi di VWD 2B, non correttamente identificati con i test di screening (vedi oltre).

QUESITO 5

Nel sospetto diagnostico di VWD di tipo 1C, è preferibile utilizzare il rapporto tra pro-peptide VWF e VWF:Ag (VWFpp/VWF:Ag) o i risultati dell'infusione test di desmopressina (con dosaggio dei livelli di VWF dopo 1 e 4 ore)?

RACCOMANDAZIONE 5

Nei pazienti con sospetto VWD di tipo 1C il panel suggerisce di utilizzare i risultati dell'infusione test di desmopressina con valutazione della risposta dopo 1 e 4 ore, quest'ultima per confermare l'aumento della clearance del VWF (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza delle evidenze).

VOTAZIONE PANEL: 9 a favore di raccomandazione condizionale per l'intervento.

SINTESI DELL'EVIDENZA

Sono stati esaminati cinque studi, di cui 2 che hanno valutato la correlazione tra il rapporto VWFpp/VWF:Ag e l'emivita del VWF e 3 che hanno riportato la correlazione tra il rapporto VWFpp/VWF:Ag e la mutazione del VWF. Negli studi inclusi non sono stati presentati dati relativi all'accuratezza del test a causa della mancanza di uno standard di riferimento per definire la VWD di tipo 1C. In generale un rapporto VWFpp/VWF:Ag più elevato è stato associato a un'emivita del VWF più breve e a un tasso più elevato di mutazioni del VWF identificate, ma è stato notato che in alcuni pazienti il rapporto può essere normale nonostante una rapida clearance del VWF.

L'identificazione accurata dei pazienti con VWD di tipo 1C ha implicazioni cliniche, in quanto questi pazienti possono richiedere un concentrato di VWF per trattare/prevenire le emorragie, soprattutto quando l'emostasi deve essere mantenuta più a lungo (es. chirurgia). Il test con DDAVP inoltre a identificare i pazienti con un'aumentata clearance del VWF, fornisce anche informazioni utili per il trattamento. In pazienti selezionati a rischio di complicanze associate all'uso della DDAVP, come bambini ed anziani, la determinazione del rapporto VWFpp/VWF:Ag potrebbe essere utile.

Il test con DDAVP richiede risorse significative in termini di tempo di monitoraggio, spazio clinico e costi di laboratorio. Sono necessari ripetuti prelievi di sangue, che potrebbero diminuire l'accettabilità per alcuni pazienti. Per completare lo studio è richiesto anche un notevole impegno di tempo, con la conseguenza che i pazienti devono spesso perdere un giorno di lavoro o di scuola. A questo riguardo il panel ha peraltro considerato che con un'adeguata motivazione la maggior parte dei pazienti potrebbe accettare di sottoporsi al test con DDAVP, considerando anche l'elevata consistenza del risultato per predire la sua utilità clinica in futuro. Per contro il dosaggio del VWFpp è semplice da eseguire e richiede un solo prelievo di sangue, ma non è disponibile nella maggior parte dei laboratori sul territorio nazionale.

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia QUESITO 5\)](#)

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha valutato che vi è una bassa certezza di un beneficio netto derivante dall'uso del test con DDAVP rispetto alla determinazione del rapporto VWFpp/ VWF:Ag per l'identificazione della VWD di tipo 1C.

I problemi di fattibilità e di accettabilità del test con DDAVP sono stati giudicati sostanziali, ma ciò è controbilanciato dalla scarsa disponibilità del test VWFpp nei laboratori diagnostici.

Le priorità di ricerca includono la necessità di studi che determinino la sensibilità e la specificità delle varie soglie VWFpp/VWF: Ag, la clearance e l'emivita del VWFpp e se queste variabili siano costanti.

QUESITO 6

Nei soggetti con screening di laboratorio per VWD anormale (riduzione di VWF:Ag e/o attività VWF piastrino-dipendente) e con sospetto diagnostico di VWD di tipo 2, per la conferma diagnostica è preferibile utilizzare un livello-soglia del rapporto PD-VWF:Act/ VWF:Ag <0,5 o <0,7?

RACCOMANDAZIONE 6

Per la conferma diagnostica di VWD di tipo 2 (2A, 2B o 2M) nei soggetti con uno screening iniziale per VWD anormale il panel suggerisce di utilizzare un livello-soglia del rapporto PD-VWF:Act/VWF:Ag<0,7 (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

Osservazione: - Alcuni pazienti con VWD di tipo 2 hanno livelli di VWF:Ag e/o attività VWF piastrino-dipendente nella norma, ma un basso rapporto PD-VWF:Act/ VWF:Ag.

VOTAZIONE PANEL: 9 a favore di raccomandazione condizionale per l'intervento.

SINTESI DELL'EVIDENZA

Sono stati identificati sei studi osservazionali informativi per questo quesito; tutti gli studi hanno valutato l'accuratezza dei test diagnostici e 1 studio ha anche riportato le mutazioni del VWF ritenute causali della VWD di tipo 2M. La sensibilità associata al livello soglia di PD-VWF:Act/ VWF:Ag $<0,70$ è risultata pari a 0,90 (95% CI, 0,83-0,94) rispetto ad una sensibilità pari a 0,58-0,79 associata ad una soglia di PD-VWF:Act/ VWF:Ag $<0,5$. Non essendo direttamente disponibile negli studi pubblicati, la specificità è stata ipotizzata pari al 100% per il limite soglia $<0,5$.

Il panel ha ritenuto che ci fosse un grave rischio di bias a causa del disegno di studio caso-controllo in 4 studi e a causa di una importante eterogeneità.

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 6](#)

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha considerato clinicamente poco rilevante l'incidenza di falsi positivi, in quanto per la diagnosi VWD di tipo 2 si eseguono abitualmente test aggiuntivi, come l'analisi dei multimeri del VWF, il test VWF:CB e/o l'analisi del genotipo mediante la ricerca di mutazioni del gene del VWF.

Di contro, i falsi negativi sono stati considerati di maggiore importanza clinica sia dai medici che dai pazienti, a causa del rischio di non trattare correttamente i pazienti affetti da VWD di tipo 2. Il tasso di falsi negativi è risultato maggiore per il livello soglia $<0,5$ rispetto alla soglia $<0,7$ (65 falsi negativi in più su 1000 in una popolazione con una prevalenza del 30%). A questo riguardo il panel ha osservato che il quesito si applica a pazienti con test iniziali anormali, il che rende più probabile che un paziente venga classificato erroneamente come affetto da VWD di tipo 1 piuttosto che come non affetto da VWD.

L'utilizzo di diversi livelli soglia del rapporto per la VWD di tipo 2 non comporterebbe alcuna variazione diretta dei costi; tuttavia, un livello soglia più elevato comporterebbe probabilmente un maggior numero di test ripetuti e l'esecuzione di analisi aggiuntive. Il panel ha considerato tra le potenziali criticità la mancanza di disponibilità diffusa del test, la variabilità nella competenza clinica e di laboratorio riguardo alla diagnosi di VWD di tipo 2.

Il panel ha valutato che esiste una bassa certezza di un beneficio netto derivante dall'utilizzo di una soglia di VWF:RCo/VWF:Ag <0,7 rispetto ad una soglia <0,5 nel sospetto di VWD tipo 2.

Le priorità di ricerca riguardano studi sulla variabilità nel test VWF:RCo nei diversi gruppi etnici.

Test di secondo livello

I test di secondo livello sono generalmente indicati se il livello di VWF:Ag e/o uno dei test di PD-VWF:ACT risultano <30 U/dL o <50 U/dL in soggetti con storia emorragica (Tabella 5).

Tabella 5: Approccio diagnostico - Test di secondo livello

TEST DI SECONDO LIVELLO	
Ref: 77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112	
VWF:CB	Misura l'interazione del VWF del paziente con il collagene. Il test riproduce <i>in vitro</i> ciò che si verifica <i>in vivo</i> a livello del collagene esposto in seguito alla lesione di un vaso. Il collagene sia <i>in vivo</i> sia <i>in vitro</i> si lega specificamente alle forme a più alto peso molecolare del VWF e per questo motivo questo test può essere utilizzato come surrogato della presenza o meno delle forme ad alto peso molecolare del VWF. Anche in questo caso sono disponibili metodi home-made su piastre di ELISA. Recentemente si sono resi disponibili kit commerciali che misurano questa attività del VWF sia con metodi ELISA che con metodi di chemiluminescenza.
RIPA (test di aggregazione piastrinica indotto da basse dosi di ristocetina).	Misura l'agglutinazione delle piastrine del paziente indotta da ristocetina nel plasma ricco di piastrine (PRP). A differenza del dosaggio del VWF:RCo, in questo test è il PRP del paziente che viene esposto a concentrazioni crescenti di ristocetina. Il RIPA deve essere eseguito sugli apparecchi utilizzati per i test di aggregazione piastrinica che sono a disposizione di solito nei laboratori esperti.
TEST CITOFLUORIMETRICI PER LO STUDIO DELLE INTERAZIONI DEL VWF CON I	Il legame del VWF alle piastrine indotto da -R- nel PRP del paziente può essere studiato mediante metodi citofluorimetrici. Essi permettono, come avviene nel RIPA, di evidenziare l'aumentata affinità del VWF per il suo recettore specifico, la glicoproteina GPIb. In caso di VWD tipo 2B questi test presentano una sensibilità maggiore di quella del test RIPA e richiedono un volume di campione molto minore, con notevole vantaggio nei casi pediatrici. Inoltre,

RECETTORI PIASTRINICI	permettono di monitorare gli effetti del test con desmopressina. Non possono essere eseguiti in tutti i laboratori di emostasi per la diagnosi delle malattie emorragiche congenite (MEC) perché richiedono apparecchiature specifiche e personale esperto.
STUDIO DEL LEGAME TRA VWF E FVIII (VWF:FVIII)	Rappresenta un test di conferma per la variante di VWD tipo 2N. Il VWF è la proteina che veicola in circolo il FVIII legandosi ad esso in specifici domini funzionali. Il rapporto tra VWF e FVIII nel plasma normale è 1:1. Il test misura il legame del FVIII al VWF: abitualmente eseguito mediante ELISA utilizzando il plasma del paziente come fonte di VWF e il FVIII ricombinante come proteina legante. Il test è disponibile prevalentemente come metodo non standardizzato (home made) nei laboratori specializzati nella diagnosi di VWD.
ANALISI MULTIMERICA DEL VWF	L'analisi della struttura multimerica del VWF è essenziale per stabilire la normalità della sua funzione. I metodi per la rilevazione dei multimeri del VWD si basano su elettroforesi in SDS-agarosio mediante i quali il VWF viene separato a seconda del peso molecolare. Le forme ad alto peso molecolare si separano da quelle a basso peso molecolare e vengono evidenziate utilizzando anticorpi anti-VWF. Queste metodiche sono di solito home-made e sono disponibili in laboratori esperti nella diagnosi di VWF. La metodica home-made richiede almeno 72 ore per ottenere la valutazione della struttura del VWF. Recentemente si sono resi disponibili kit per l'esecuzione di elettroforesi utilizzando matrici diverse da quella standard di SDS-agarosio con risultati più rapidi ma con minore capacità di risoluzione delle alterazioni del VWF.
ANALISI MUTAZIONALE DEL GENE VWF	Il gene del VWF è molto ampio e l'analisi molecolare delle mutazioni richiede tempi lunghi, con costi elevati. Tuttavia per confermare la diagnosi di VWD si possono ricercare le delezioni, come per la VWD tipo 3, e specifiche mutazioni localizzate all'interno dei domini funzionali quali D2, D3, C2, A2, CK nel caso di VWD tipo 2 A, D3 in caso di VWD tipo 1 Vicenza, D'-D3 in caso di 2N, A1 in caso di VWD 2B e 2M.

Integrazione dei test di primo livello con test alla desmopressina

Oltre alla caratterizzazione della risposta biologica, il test con desmopressina permette anche di caratterizzare il tipo di VWD da cui il paziente è affetto anche solo utilizzando i test di primo livello compresi il VWF:CB, la conta piastrinica, utilizzando i rapporti tra PD-VWF:ACT/Ag, VWF:CB/Ag e FVIII:C/VWF:Ag. Il vantaggio è notevole poiché questa informazione si può ottenere entro la stessa giornata del test con desmopressina se si utilizzano test automatici di primo livello (Tabella 6, Figura 2).^{5,6}

Tabella 6: Approccio alla diagnosi - Integrazione dei test di primo livello con test di infusione con desmopressina

INTEGRAZIONE DEI TEST DI PRIMO LIVELLO CON IL TEST CON DESMOPRESSINA
➤ in caso di riduzione della conta piastrinica 1 e 4 ore dopo la somministrazione di desmopressina associata a PD-VWF:Act/Ag, VWF:CB/Ag<0,7 si può identificare una forma classica di VWD tipo 2B senza eseguire il test specifico VWF:RIPA o l'analisi molecolare.
➤ valori di PD-VWF:Act/Ag, VWF:CB/Ag<0,7 senza ridotta conta piastrinica suggeriscono una forma di VWD tipo 2A o 2M : tuttavia nel caso di VWD tipo 2M caratterizzato dalla presenza di tutte le forme multimeriche il rapporto VWF:CB/Ag è più alto rispetto a quello del tipo 2A che presenta sempre la variabile mancanza di multimeri ad alto peso molecolare.
➤ nel caso di pazienti con VWD tipo 1C caratterizzati da una emivita breve del VWF i valori delle 3 attività del VWF risultano rapidamente in diminuzione dopo il test alla desmopressina e quindi si può evitare di eseguire il dosaggio del VWFpp per identificare questa forma di VWD.
➤ il VWD tipo 2N presenta un rapporto di FVIII:C/VWF:Ag <0,7 1 e 4 ore dopo la somministrazione di desmopressina. Anche in questo caso i test di secondo livello quali il VWF:FVIII B e l'analisi delle mutazioni specifiche del VWF possono essere eseguiti solo per la conferma diagnostica in un secondo momento.
➤ la valutazione dell'emivita del VWF circolante può essere eseguita con il test alla desmopressina misurando i livelli di VWF e FVIII a distanza di 1 e 4 ore dall'inizio della somministrazione del farmaco.

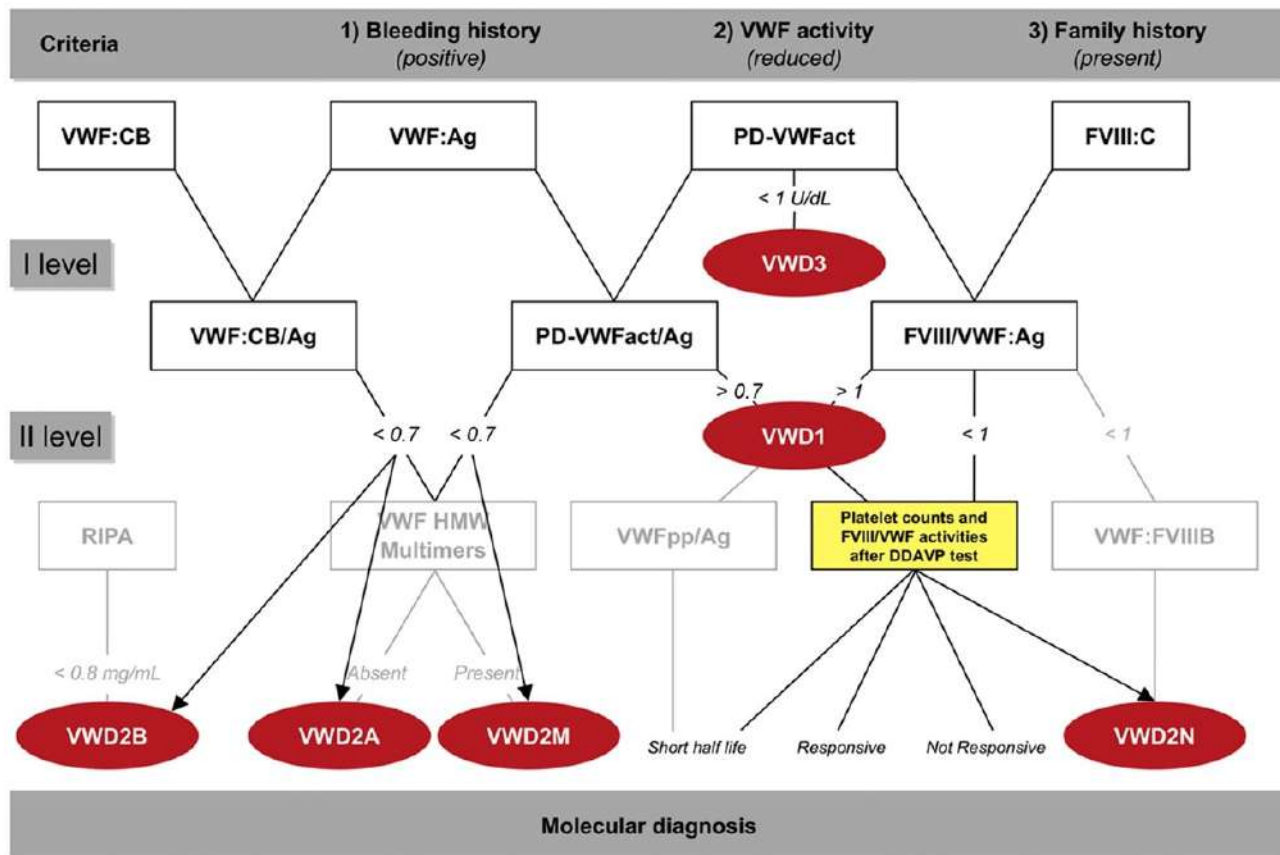


Figura 2: Flow-chart per la diagnosi semplificata dei vari tipi di VWD mediante test automatici di primo livello eseguiti prima e dopo 1-4 ore dopo la infusione test con DDAVP [modificata da Federici AB, Thromb Res 2016:198-201]

QUESITO 7

Nei pazienti con sospetto diagnostico di VWD di tipo 2A, 2B o 2M è preferibile un'analisi dei multimeri del VWF o la determinazione del rapporto VWF:CB/VWF:Ag (rapporto tra il legame del collagene VWF e l'antigene)?

RACCOMANDAZIONE 7

Nei pazienti con sospetto di VWD di tipo 2A, 2B o 2M il panel suggerisce che l'analisi dei multimeri del VWF e la determinazione del rapporto VWF:CB/VWF:Ag siano parimenti validi per la conferma diagnostica (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa delle evidenze).

Osservazione: la maggior parte dei laboratori che eseguono il test VWF:CB utilizzano il collagene di tipo I e/o III, noti per essere un surrogato della presenza di VWF ad alto peso molecolare.

VOTAZIONE PANEL: 9 a favore di raccomandazione condizionale per l'intervento o il controllo

SINTESI DELL'EVIDENZA

Sono stati identificati 10 studi informativi per il quesito. Tutti gli studi hanno riportato il grado di accuratezza diagnostica per la diagnosi dei tipi 2A e 2B (59,85-93), e 6 studi per il tipo 2M (87-90,92,93). Relativamente alla diagnosi dei tipi 2A e 2B, la sensibilità di VWF:CB/VWF:Ag è risultata pari a 0,90 (95% CI, 0,78-0,96) con una specificità dello 0,95 (95% CI, 0,89- 0,98), contro una sensibilità pari a 0,90 (95% CI, 0,90-0,99) e una specificità pari a 0,97 (95% CI, 0,94-0,99) dell'analisi multimerica. Per la diagnosi di VWD di tipo 2M, la sensibilità di VWF:CB/VWF:Ag è risultata pari a 0,98 (95% CI, 0,96-1,00) con una specificità pari a 0,99 (95% CI, 0,98-1,00) rispetto ad una sensibilità pari a 0,86 (95% CI, 0,73-0,98) e ad una specificità pari a 0,97 (95% CI, 0,94-0,99) associata all'analisi multimerica. Il panel ha considerato che in diversi studi è presente un serio rischio di bias a causa del disegno di studio caso-controllo e che non è stata identificata una soglia consistente con l'utilizzo della ratio VWF:CB/VWF:Ag. La diagnosi di VWD di tipo 2M è infine definita da un profilo multimerico normale che definisce quindi questo test come lo standard di riferimento per questo tipo.

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 7](#)

GIUSTIFICAZIONE

L'identificazione dei pazienti con i tipi 2A, 2B o 2M è importante per la prognosi e per la consulenza familiare. I pazienti con VWD di tipo 2 presentano in genere emorragie più significative rispetto a quelli con VWD di tipo 1 e le storie familiari sono chiaramente compatibili con una trasmissione autosomica dominante senza i problemi di penetranza incompleta o di espressività variabile che complicano le forme più lievi di VWD di tipo 1.²⁶ La desmopressina (DDAVP) è relativamente controindicata nella VWD di tipo 2B, poiché può causare trombocitopenia a causa del rilascio di VWF anomalo con aumentata affinità per il recettore piastrinico GpIb; peraltro la diagnostica del tipo 2B si avvale di ulteriori test, come quelli genetici.⁸⁴ I pazienti con il tipo 2A o 2M hanno meno probabilità di rispondere alla desmopressina.⁸⁵

Il test VWF:CB non è largamente disponibile e vi sono differenze nel tipo di collagene utilizzato nei diversi laboratori. I collagene di tipo I e III interagiscono con il dominio A3 del VWF e il collagene di tipo IV con il dominio A1; la maggior parte

dei laboratori che eseguono questo test utilizza prevalentemente una miscela di collagene di tipo I e III. L'analisi multimerica del VWF è tecnicamente impegnativa e generalmente molto più costosa del test VWF:CB.

Il panel ha valutato che esistono prove di bassa certezza per raccomandare l'analisi dei multimeri del VWF o l'uso del rapporto VWF:CB/VWF:Ag per identificare i pazienti VWD di tipo 2A, 2B o 2M. Sono necessarie ulteriori ricerche per valutare l'accuratezza del test diagnostico dei multimeri nei pazienti con VWD che presentano anomalie del rapporto VWF:CB/VWF:Ag.

QUESITO 8

Nei pazienti con sospetto di VWD di tipo 2A o 2B, per la conferma della diagnosi di VWD di tipo 2B è preferibile utilizzare il test di aggregazione piastrinica indotto da basse dosi di ristocetina (RIPA) o il test genetico?

RACCOMANDAZIONE 8

Per la diagnosi differenziale tra VWD di tipo 2A e 2B il panel suggerisce l'utilizzo del test genetico piuttosto che il test di aggregazione indotto da basse dosi di ristocetina (RIPA) (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza delle evidenze).

VOTAZIONE PANEL: 9 a favore di raccomandazione condizionale per l'intervento.

SINTESI DELL'EVIDENZA

Sono stati identificati 15 studi informativi per il quesito, 14 studi hanno riportato l'identificazione di mutazioni del tipo 2B e 9 studi hanno riportato correlazioni fenotipo-genotipo nel tipo 2B. La sensibilità complessiva è risultata rispettivamente pari a 1,00 (95% CI, 1,00-1,00) per i test genetici e pari a 0,99 (95% CI, 0,60-1,00) per la RIPA; la specificità non è stata riportata. Il panel ha considerato che in diversi studi è presente un elevato rischio di errore a causa del disegno caso-controllo e della problematica dello standard di riferimento e/o del test indice; la VWD di tipo 2B è spesso definita dalla mutazione del VWF e/o dall'identificazione di agglutinazione piastrinica a basse concentrazioni di ristocetina con il test RIPA.

Tabella EtD ed evidence profile (inclusa bibliografia) QUESITO 8

GIUSTIFICAZIONE

L'identificazione accurata della VWD di tipo 2B è importante perché ha rilevanza per la prognosi e per il trattamento. I pazienti con tipo 2B presentano in genere un fenotipo emorragico più grave rispetto agli altri pazienti con VWD di tipo 2 e di tipo 1, ed è stato dimostrato che il rischio emorragico è correlato al grado di trombocitopenia associata.⁸⁷ Inoltre la desmopressina è relativamente controindicata perché può peggiorare la trombocitopenia. Le varianti molecolari del VWF che causano la VWD di tipo 2B si trovano nell'esone 28; pertanto, è possibile eseguire test genetici mirati per le mutazioni missense ben caratterizzate come responsabili del tipo 2B. Sia i test genetici che il test RIPA non sono disponibili in tutti i centri; l'utilizzo del test RIPA è inoltre limitato dalla necessità di un campione a fresco. La metodologia del test RIPA non è standardizzata e sono state proposte diverse concentrazioni di ristocetina compatibili con la positività del test (ad esempio, 0,5 mg/mL e 0,25 mg/mL). Il panel ha valutato che esiste una bassa certezza di un beneficio netto derivante dall'uso di test genetici mirati (quando disponibili) rispetto alla RIPA per diagnosticare la VWD di tipo 2B. Ulteriori ricerche, incentrate sull'accuratezza del test diagnostico RIPA sarebbero utili.

QUESITO 9

Per la conferma della diagnosi nei pazienti con sospetta VWD di tipo 2N, è opportuno utilizzare il test specifico di secondo livello che valuta il legame del VWF con il FVIII (VWF:FVIII) o un test genetico?

RACCOMANDAZIONE 9

Nei pazienti con sospetta VWD di tipo 2N il panel suggerisce di utilizzare il test VWF:FVIII o in alternativa il test genetico mirato (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza nelle evidenze).

VOTAZIONE PANEL: 9 a favore di raccomandazione condizionale per l'intervento o il controllo.

SINTESI DELL'EVIDENZA

Sono stati identificati 17 studi informativi per il quesito. 16 studi hanno riportato l'identificazione di una mutazione di tipo 2N e 13 studi hanno riportato la correlazione tra i test. La sensibilità di entrambi i test è stata riportata pari a 1,00 (95% CI, 1,00-1,00). In considerazione del fatto che negli studi entrambi i test sono stati utilizzati come standard di riferimento, il panel ha valutato che esiste un rischio di errore diagnostico. La specificità non è stata riportata. In tutti gli studi sono stati riscontrati gravi bias di selezione dei pazienti a causa del disegno dello studio caso-controllo.

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 9](#)

GIUSTIFICAZIONE

L'identificazione della VWD di tipo 2N è importante per una serie di motivi. A differenza di tutte le altre VWD di tipo 2 e 1, il tipo 2N è autosomico recessivo, dato fondamentale per un'adeguata consulenza genetica familiare. La VWD di tipo 2N può essere confusa con l'emofilia A moderata o lieve a causa del basso livello di FVIII, con implicazioni critiche per il trattamento. Le varianti molecolari del VWF che causano la VWD di tipo 2N si trovano generalmente negli esoni 18-20 del gene VWF. Poiché in via teorica è possibile diagnosticare nuove varianti¹¹³ è necessaria in questi casi l'evidenza del fenotipo (diminuzione del legame del FVIII con il VWF), che può essere identificato solo dal test VWF:FVIIIIB. Va sottolineato che il solo test VWF:FVIIIIB non risulterà informativo come il test genetico in caso di consulenza familiare. I pazienti con VWD di tipo 2N possono infatti essere omozigoti per una singola variante 2N o eterozigoti composti per 2 varianti 2N (in entrambi i casi un soggetto sarebbe eterozigote per un allele 2N con fenotipo emorragico generalmente lieve). Talvolta viene rilevata solo una singola variante 2N, nel qual caso si presume che vi sia la co-ereditarietà di un allele nullo (quindi, un soggetto potrebbe essere eterozigote per 2N o potrebbe avere una VWD di tipo 1). Inoltre, se viene identificata una variante FVIII rispetto a una variante VWD potrebbe essere formulata diagnosi di Emofilia A, con conseguenze anche sull'identificazione di potenziali femmine carrier per emofilia A.¹¹³

Anche se i test genetici e il test VWF:FVIIIIB sono disponibili in pochi laboratori sul territorio nazionale, è relativamente semplice spedire i campioni ai laboratori di riferimento per questo tipo di analisi. Il panel ha considerato che i pazienti accettano generalmente di sottoporsi a entrambi i test anche se alcuni pazienti potrebbero essere in apprensione per il risultato dei test genetici. Il test genetico è più costoso del test VWF:FVIIIIB. Il panel ha valutato che esistono prove di bassa certezza che suggeriscano l'uso del test VWF:FVIIIIB o in alternativa del test genetico per i pazienti con sospetta VWD di tipo 2N. Il panel

ha convenuto che i test possono essere complementari nel work-up diagnostico dei pazienti. L'identificazione di uno standard di riferimento per la VWD di tipo 2N è stata identificata come una priorità di ricerca.

Criteri per la diagnosi differenziale con altre malattie emorragiche congenite (MEC)

Le varie forme e varianti di VWD in corso di diagnosi vanno chiaramente differenziate da altre MEC in base ai seguenti parametri

- a) l'ereditarietà e sesso
- b) la gravità ed il tipo di sintomo emorragico
- c) i test specifici di laboratorio.

I due gruppi di MEC da distinguere dalla VWD sono rappresentati dalle forme di HA lieve o moderata e da alcuni difetti piastrinici ereditari.

- Emofilia A lieve o moderata: dato che l'HA moderata e lieve è caratterizzata da livelli di fattore VIII (FVIII) circolanti variamente diminuiti (2-30 U/dL), la diagnosi differenziale si presenta solamente con i tipi 2N e 3 di VWD che presentano livelli di FVIII paragonabili e quindi sintomi emorragici simili (emartri ed ematomi). I punti di differenziazione e gli esami per distinguere queste condizioni includono aspetti comuni e differenti. In comune con il paziente HA, i casi con VWD tipo 2N possono presentare sanguinamento variabile, più raramente grave. Nella VWD di tipo 3, la tendenza emorragica è solitamente grave. Per quanto riguarda la sede delle emorragie, nei soggetti con VWD tipo 3 e 2N se i livelli di FVIII sono particolarmente bassi (<5 U/dL) si possono riscontrare non solo emorragie muco-cutanee tipiche della maggior parte dei casi VWD ma anche ematomi ed emartri come nei pazienti con HA moderata. La storia familiare con ereditarietà e sesso possono indirizzare ad una corretta diagnosi poiché HA è malattia recessiva legata al cromosoma X ed i maschi sono generalmente più colpiti. I tipi 2N e 3 di VWD sono autosomici; maschi e femmine sono ugualmente affetti. La conferma della diagnosi di VWD viene effettuata con i test di laboratorio: infatti nei pazienti con HA, l'attività del VWF piastrino-dipendente, il VWF:Ag e il legame con il fattore VIII sono normali. Nella VWD di tipo 2N,

l'attività del VWF piastrino-dipendente e il VWF:Ag possono essere normali, ma il legame del VWF del paziente con il fattore VIII è ridotto. Nella VWD di tipo 3, l'attività del VWF piastrino-dipendente e il VWF:Ag non sono rilevabili o sono estremamente bassi.⁵

- Disordini piastrinici ereditari: possono manifestarsi con sintomatologia emorragica simile al VWD. In particolare, due disordini piastrinici ereditari producono risultati anomali nel test di aggregazione piastrinica indotto dalla ristocetina (RIPA).
- **Sindrome di Bernard-Soulier (BSS)**: La BSS è caratterizzata da trombocitopenia e piastrine giganti; è dovuta a una mutazione del gene della glicoproteina piastrinica Ib (GPIb) che causa una sua bassa concentrazione sulla membrana piastrinica.¹¹⁴ In analogia con il VWD moderata-grave di tipo 1, 2A, 2M e 3, la BSS è associata a una RIPA ridotta. A differenza della VWD, nella SBS il rapporto VWF:Ag e l'attività VWF piastrino-dipendente sono normali.
- **Pseudo-VWD o VWD di tipo piastrinico**: La VWD di tipo piastrinico ha un fenotipo molto simile a quello della VWD di tipo 2B; è dovuta a mutazioni “gain-of-function” nel recettore GPIb piastrinico che aumenta il legame del VWF alle piastrine, con conseguente aumento della clearance piastrinica e trombocitopenia ed aumento della RIPA.^{115,116} A differenza della VWD, la VWD di tipo piastrinico presenta un genotipo di VWF normale.

Stato attuale della diagnosi di laboratorio di VWD presso i centri italiani che seguono i pazienti MEC

Secondo i dati non pubblicati di una recente indagine condotta tra i 43 Centri che seguono pazienti con MEC e che afferiscono alla Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) Italiani risulta che.

- il dosaggio del VWF:Ag e del FVIII coagulativo viene eseguito in tutti i Centri.
- il test specifico di attività del VWF nella sua interazione con il recettore piastrinico viene eseguito in 36/43 Centri.
- gli altri test di secondo filtro RIPA e VWF:CB sono disponibili in 22/43 Centri.
- il test VWF:FVIIIIB e l'analisi multimerica del VWF rispettivamente nel 30% e nel 21% dei Centri.

Inoltre, dalle stime desunte in base alle vendite sul territorio nazionale, nel corso del 2021, nel nostro Paese sono stati eseguiti un numero di test per la VWD pari a: VWF:Ag =86.000 ; VWF:RCo = 80.000 ; PD-VWF attività =6000; VWF:CB =6.500.

Sulla base di queste stime è possibile ipotizzare che la misura dell'antigene e della funzione (intesa come VWF:RCo), che formano la base minima per la diagnosi della malattia, siano ragionevolmente rappresentate sul territorio nazionale. Altre misure, quali VWF:CB, che servono a caratterizzare meglio la malattia, sono assai meno rappresentate.

Il panel suggerisce il seguente atteggiamento organizzativo sul territorio nazionale:

- a) I laboratori sul territorio nazionale sono catalogati come I° e II° livello
- b) I laboratori di I° livello debbono assicurare almeno la misura dell'antigene e della attività di co-fattore della ristocetina.
- c) I laboratori di II° livello, debbono assicurare le misure di attività più sofisticate.

Il panel raccomanda la istituzione di tavoli tecnici presso ogni regione con l'obiettivo di identificare il livello dei laboratori sulla base di considerazioni che tengano conto della competenza e della distribuzione territoriale, limitando per quanto possibile lo spostamento dei pazienti sul territorio nazionale.

Parametri di laboratorio nella VWD

Si riporta una tabella riassuntiva sui parametri di laboratorio nella VWD (Tabella 7).

Tabella 7: Approccio diagnostico - Parametri di laboratorio nella VWD

Test di laboratorio	Low VWF	VWD Tipo 1	VWD Type 3	VWD Tipo 2A	VWD Tipo 2B	VWD Tipo 2M	VWD Tipo 2N
APTT	Normale o allungato	Allungato o normale	Allungato	Allungato o normale	Normale o allungato	Normale o allungato	Allungato o normale
Conta piastrinica	Normale	Normale	Normale	Normale	Ridotta o normale	Normale	Normale
PFA-100 (closure time; CT)	Normale o allungato	Allungato o normale	Allungato	Allungato	Allungato	Allungato	Normale
FVIII:C	Normale o ridotto	Ridotto o normale	Marcatamente ridotto	Ridotto o normale	Ridotto o normale	Normale o ridotto	Maggiore riduzione rispetto a VWF antigene ed attività
VWF:Ag	30-50 U/dL	< 30 U/dL	Marcatamente ridotto	Ridotto o normale	Ridotto o normale	Ridotto o normale	Normale o ridotto
VWF:RCo VWF:GPIbR VWF:GPIbM	Ridotto o normale	Ridotto, raramente normale	Marcatamente ridotto	Ridotto	Ridotto, raramente normale	Ridotto o normale	Normale o ridotto
VWF:CB	Ridotto o normale	Ridotto, raramente normale	Marcatamente ridotto	Molto ridotto	Ridotto	Ridotto o normale	Normale o ridotto
VWF:RCo/VWF:Ag VWF:GPIbR/VWF:Ag VWF:GPIbM/VWF:Ag ratio	Normale (> 0,7)	Normale (> 0,7)	Variabile	Ridotta (< 0,7)	Ridotta (< 0,7)	Ridotta o normale	Normale (> 0,7)
RIPA	Normale	Ridotta o normale	Assente	Ridotta o normale	Aumentata	Ridotta o normale	Normale
Pattern multimerico	Normale	Pattern normale, VWF ridotto in concentrazione	Multimeri assenti	Mancanza di multimeri ad alto e talora intermedio PM	Mancanza di multimeri ad alto PM	Normale	Normale
VWFpp/VWF:Ag ratio	Normale o lievemente aumentato	Normale Aumentato nel tipo 1C	Assente	Normale o aumentato	Aumentato	Normale	Normale

Metodi

Composizione del panel

Panel di esperti

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
Augusto Bramante Federici <i>Ematologo</i> (Chairman)	Scuola di Medicina - Università degli Studi di Milano Direttore Sanitario – Associazione Donatori (HSOS) Ospedale L. Sacco e Polo Universitario ASST Fatebenefratelli - Sacco, Milano
Paolo Gresele (Co-chairman) <i>Medico internista</i>	Università degli Studi di Perugia Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Sezione di Medicina Interna e Cardiovascolare, Perugia
Barbara Bianchi Bonomi <i>Rappresentante dei pazienti</i>	Fondazione Angelo Bianchi Bonomi, Milano
Laura Contino <i>Ematologo</i>	SSD Centro Emostasi e Trombosi Azienda Ospedaliera "SS Antonio e Biagio", Alessandria
Raimondo De Cristofaro <i>Medico internista</i>	Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslationale Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS
Elvira Grandone <i>Ginecologo</i>	Università degli Studi di Foggia IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza” San Giovanni Rotondo, Foggia
Silvia Linari <i>Ematologo</i>	SODC Malattie Emorragiche e la Coagulazione Dipartimento di Oncologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze
Angelo Claudio Molinari <i>Pediatra ematologo</i>	UOSD Centro Emostasi e Trombosi Dipartimento di Ematooncologia IRCCS Istituto Giannina Gaslini
Rita Carlotta Santoro	UO Emostasi e Trombosi

Ematologo Centro Regionale di riferimento per l'Emofilia e le malattie della coagulazione
Azienda Ospedaliero Universitaria Dulbecco
Catanzaro

Paolo Simioni
Ematologo Dipartimento di Medicina DIMED
Clinica Medica 1 ad Indirizzo Trombotico - Emorragico e Osservazione breve
Università di Padova

Armando Tripodi
Biologo Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi
Milano

Segreteria AICE (supporto organizzativo e logistico): Elena Zumbo

Team metodologico

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
Atto Billio	Direttore Ematologia e TMO Azienda Sanitaria dell'Alto Adige Ospedale Centrale S. Maurizio
Jacopo Olivieri	Dirigente medico Clinica Ematologica - Centro Trapianti e Terapie Cellulari "Carlo Melzi" Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Interazione del panel e processi

In data 24 aprile 2022 il Team Metodologico ha coordinato una riunione virtuale durante la quale:

- è stata eseguita una formazione metodologica del Panel di esperti relativamente al sistema SNLG, all'approccio GRADE e ADOLOPMENT
- è stato condiviso lo scopo della linea guida e la scelta di adattamento relativa alla LG ASH ISTH NHF WFH 2021 sulla diagnosi di VWD
- sono stati discussi i quesiti derivati dalla LG ASH ISTH NHF WFH 2021 e proposti ulteriori quesiti dal panel
- sono stati votati gli outcomes relativi ai quesiti derivati dalla LG ASH ISTH NHF WFH 2021 e agli ulteriori quesiti proposti.

Il Team Metodologico ha quindi inviato ai componenti del panel per la loro valutazione gli EtD di ogni singolo quesito approvato.

In data 06/04/2023 il Team Metodologico ha coordinato una riunione virtuale durante la quale sono state discussi gli EtD per ogni quesito e sono state formulate le raccomandazioni “adattate” o “aggiornate” relativamente ai quesiti selezionati. Il Team Metodologico ha presieduto alla votazione relativamente alla forza delle raccomandazioni da parte del Panel di esperti.

Nella stessa riunione sono stati proposte e discusse (con una metodologia di consenso non basata sul sistema GRADE) le indicazioni di buona pratica clinica e le procedure. Le corrispondenti raccomandazioni della LG ASH ISTH NHF WFH 2021 sono state adottate per tutti i quesiti della presente LG.

Dichiarazione e gestione dei conflitti di interesse

La gestione dei conflitti di interesse (COI) inerente a queste linee guida è conforme alle direttive emanate dall'Istituto Superiore di Sanità descritte nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica scaricabile dal sito <https://snlg.iss.it>.

Per la definizione e la procedura dettagliata di gestione dei COI si rimanda all'Appendice "[Conflitti di interesse](#)".

In base alla policy AICE-SISET-SIE, tutti coloro che sono coinvolti nel processo di sviluppo delle LG sono tenuti a dichiarare tutti i loro interessi rilevanti allo scopo delle LG (finanziari e non finanziari, personali o istituzionali), completando un form standardizzato. Il comitato strategico ha esaminato ogni COI in base alla natura, tipologia, relazione specifica con lo scopo di queste LG, valore finanziario, periodo e durata. Se un interesse dichiarato è stato ritenuto potenzialmente un COI, le seguenti misure potevano essere applicate al soggetto portatore del COI:

- partecipazione totale con disclosure pubblica del COI
- esclusione parziale (ad es. esclusione limitata ai lavori relativi al COI dichiarato e/o solo dal processo decisionale ma non dalla discussione)
- esclusione totale dai lavori

La gestione del COI è stata applicata durante tutto il processo di sviluppo della LG. I partecipanti alla LG sono stati invitati ad aggiornare i form in caso di nuovi sopraggiunti COI.

In base agli interessi dichiarati e riportati sinteticamente in Appendice "[Conflitti di interesse](#)", i potenziali COI sono stati giudicati minimi o insignificanti; non sono stati rilevati COI potenzialmente rilevanti.

Aspetti medico-legali

Nonostante le premesse, data la peculiarità e la novità nel panorama nazionale del sistema GRADE per la formulazione delle LG sussiste il rischio di un travisamento da parte del lettore nell'interpretazione delle raccomandazioni. Questo aspetto è particolarmente rilevante in caso di utilizzo delle linee guida per contenziosi medico-legali. Viene qui sottolineato che la raccomandazione derivante dall'applicazione del metodo GRADE è la risultante del bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli di diverse alternative terapeutiche a fronte dei valori e delle preferenze del paziente.

Quando c'è relativa incertezza nella superiorità di un intervento rispetto ad un altro, il panel esprime una raccomandazione “condizionale” (o debole) a favore o contro il trattamento. Questo tipo di raccomandazione lascia spazio al processo decisionale condiviso tra medico e paziente e non deve quindi essere letta in chiave di obbligo di prestazione da parte del medico curante.

In questo senso le raccomandazioni non possono essere interpretate come “standard terapeutici” nemmeno quando sono classificate “forti” perchè anche in questo caso vanno considerate le circostanze e le preferenze uniche del singolo paziente.

Identificazione di linee guida di elevata qualità metodologica e selezione della linea guida di riferimento

I processi di sviluppo della LG hanno seguito le fasi indicate nel manuale ADAPTE, in particolare per quanto riguarda l'identificazione e la selezione della linea guida di riferimento (Tabella 8. Fasi di sviluppo di una LG adattata secondo il manuale ADAPTE), dal momento che ADAPTE suggerisce il sistema di valutazione AGREE II raccomandato anche dal manuale SNLG (<http://www.snlg-iss.it>). Il sistema ADAPTE è stato integrato con l'approccio GRADE-ADOLOPMENT in particolare per quanto riguarda il modulo "Decide and Select", dal momento che la LG identificata era stata sviluppata secondo il sistema GRADE:

PHASES	TASKS	ASSOCIATED MODULES	TIMELINE
Set Up Phase	PREPARE FOR ADAPTE PROCESS	Preparation	Mar 2022
Adaptation Phase	DEFINE HEALTH QUESTIONS	Scope and Purpose	Apr 2022
	SEARCH AND SCREEN GUIDELINES	Search and Screen	Apr 2022
	ASSESS GUIDELINES	Assessment	Apr 2022
	DECIDE AND SELECT (GRADE-ADOLOPMENT)	Decision and Selection	Apr 2022 – Apr 2023
	DRAFT GUIDELINE REPORT	Customization	Apr 2023– Sep 2023
Finalization Phase	EXTERNAL REVIEW	External Review	Sep 2023
	PLAN FOR FUTURE REVIEW AND UPDATE	Aftercare planning	Sep 2023
	PRODUCE FINAL GUIDELINE	Final Production	Oct 2023

Tabella 8. Fasi di sviluppo di una LG adattata secondo il manuale ADAPTE

Dopo l'individuazione dell'argomento oggetto della LG da parte della società scientifica, si è provveduto a ricercare e selezionare le LG idonee all'adattamento.

I criteri di selezione preliminare delle LG eleggibili sono stati i seguenti:

1. data di pubblicazione non antecedente al 1° gennaio 2019
2. quesiti clinici strutturati con griglia PICO (population, intervention, comparator, outcome)
3. applicazione della metodologia GRADE
4. stringhe di ricerca per le revisioni sistematiche esistenti e accessibili
5. EtD esistenti ed accessibili.

Solo la LG 2021 di ASH ISTH NHF WFH è risultata soddisfare tutti i criteri ed è stata quindi selezionata dal panel.

Valutazione delle evidenze e sviluppo delle raccomandazioni cliniche

L'approccio GRADE-ADOLOPMENT definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>) e sinteticamente illustrato nella Figura 3. Processi per l'adattamento delle linee guida secondo l'approccio ADOLOPMENT, permette agli sviluppatori di linee guida di seguire un percorso strutturato e trasparente per sviluppare raccomandazioni de novo, adottare e/o adattare raccomandazioni di linee guida internazionali di elevata qualità metodologica utilizzando il GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Questo modello ha il vantaggio di favorire un uso più efficiente delle risorse nello sviluppo di linee guida evitando la necessità di reiterare processi laboriosi e dispendiosi come le revisioni sistematiche.

La presente LG si basa sull'adozione/adattamento delle raccomandazioni prodotte nell'ambito della LG ASH ISTH NHF WFH.¹

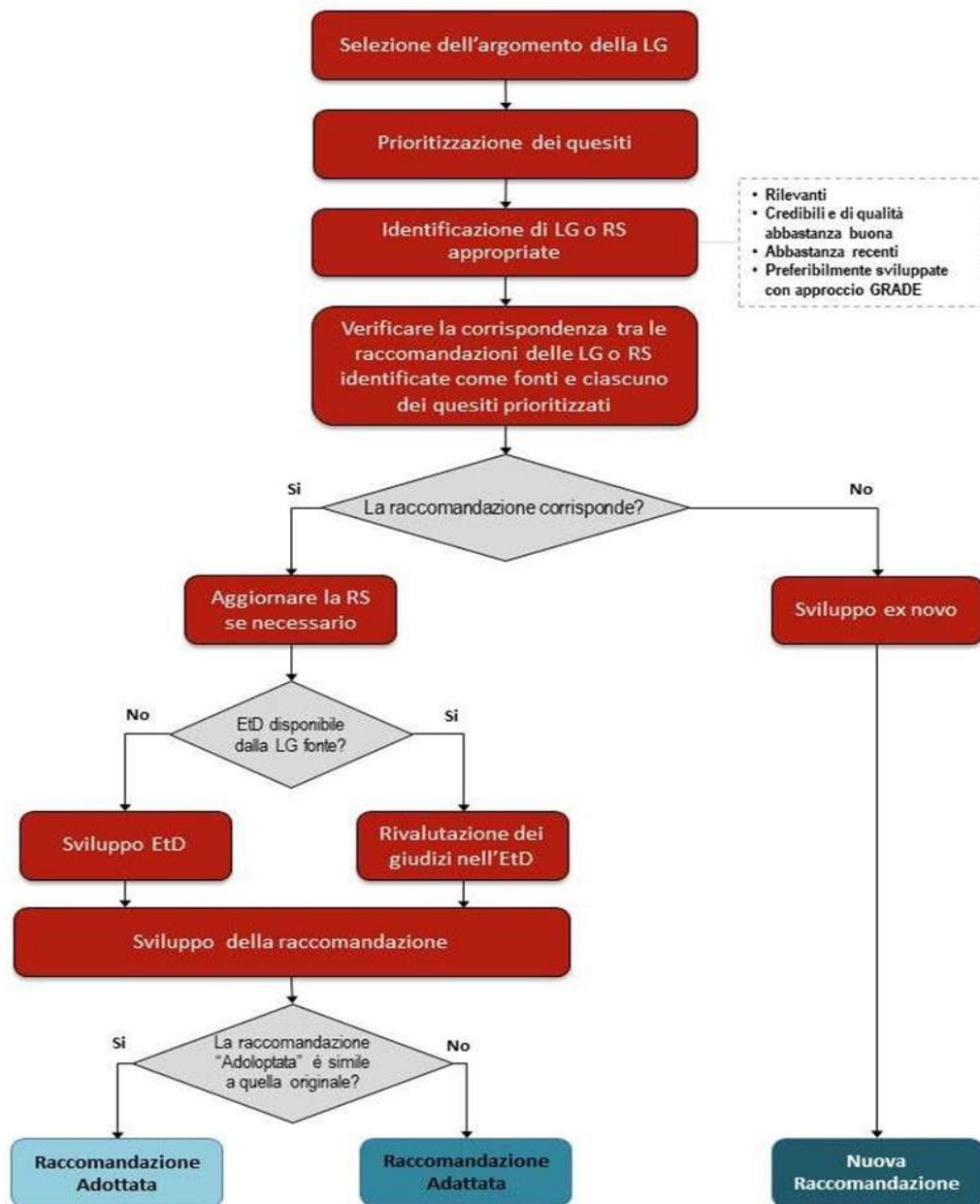


Figura 3. Processi per l'adattamento delle linee guida secondo l'approccio ADOLPMENT

Selezione dei quesiti clinici

I quesiti clinici alla base della LG ASH ISTH NHF WFH, sviluppati secondo lo schema PICO, sono stati sottoposti al vaglio critico del panel di esperti per la valutazione dell'appropriatezza clinica in funzione dell'adattamento al contesto nazionale. Il panel è stato confrontato con i quesiti della LG ASH ISTH NHF WFH per mail e ha successivamente concordato il consenso mediante votazione. Nella Tabella 2 sono riportati i quesiti clinici delle LG ASH ISTH NHF WFH approvati dal Panel di esperti e finalizzati dal Gruppo di lavoro della LG.

(Tabella 9. Elenco dei quesiti approvati dal panel).

Tabella 9. Elenco dei quesiti approvati dal panel

	Quesito	Approvaz.	Quesito ASH corrispondente
1	Per diagnosticare pazienti con sospetta malattia di von Willebrand è preferibile un approccio clinico standardizzato che comprenda uno strumento per la valutazione del rischio di sanguinamento o un approccio clinico non standardizzato?	100.0%	1,2,3
2	Per la diagnosi di pazienti con sospetta malattia di von Willebrand è preferibile usare i nuovi test che riflettono la capacità di legame del VWF alle piastrine (VWF:GpIbR , VWF:GpIbM) rispetto al test VWF:RCo?	100.0%	4
3	Nei pazienti con diagnosi precedente di malattia di von Willebrand in cui tuttavia i livelli di VWF si normalizzano con l'età, è preferibile riconsiderare la diagnosi o eliminarla?	88.9%	5
4	Per la diagnosi della malattia di von Willebrand di tipo I, dovrebbe essere utilizzato un livello di VWF < 30 U/dL o < 50 U/dL?	100.0%	6
5	Per la diagnosi della malattia di von Willebrand di tipo IC, dovrebbe essere utilizzato il rapporto tra propeptide di VWF e VWF:Ag o un test alla desmopressina (con livelli a 1 e 4 ore)?	100.0%	7
6	Nei pazienti con sospetta malattia di von Willebrand di tipo 2 (basso VWF:Ag o bassa attività del VWF dipendente da piastrine), dovrebbe essere utilizzato un rapporto di VWF:RCo/Ag < 0,5 o < 0,7 per la conferma della diagnosi?	100.0%	8
7	Nei pazienti con sospetta malattia di von Willebrand di tipo 2A, 2B o 2M che necessitano di ulteriori accertamenti, dovrebbe essere eseguita un'analisi dei multimeri di VWF o valutato il rapporto VWF:CB/VWF:Ag?	100.0%	9
8	Nei pazienti con sospetta malattia di von Willebrand di tipo 2A o 2B, dovrebbe essere utilizzato un test di aggregazione piastrinica indotto da ristocetina (RIPA) o un test genetico per la conferma della diagnosi di malattia di von Willebrand di tipo 2B?	100.0%	10
9	Nei pazienti con sospetta malattia di von Willebrand di tipo 2N che necessitano di ulteriori accertamenti, dovrebbe essere utilizzato il rapporto VWF:FVIIIIB o un test genetico per la conferma della diagnosi di malattia di von Willebrand di tipo 2N?	100.0%	11

Selezione degli outcome

Il panel è stato confrontato con gli outcome della LG ASH ISTH NHF WFH relativi ai quesiti selezionati per mail e ha successivamente concordato il consenso mediante votazione (appendice “[Selezione e votazione degli outcomes](#)”).

Valutazione degli EtD, integrazione dell’evidenza e formulazione delle raccomandazioni

I framework EtD aiutano i panel di una LG a produrre raccomandazioni utilizzando le prove in modo strutturato e trasparente. Gli EtD informano il panel circa i vantaggi e gli svantaggi degli interventi o delle opzioni considerate e assicurano che il panel prenda in considerazione tutti gli aspetti (noti anche come criteri) importanti per prendere decisioni.

I framework EtD includono tre sezioni principali che vengono discusse in sequenza dal panel e che conducono dalle prove allo sviluppo di raccomandazioni: domanda, valutazione e conclusioni.

La sezione domanda contiene tutte le informazioni relative al quesito: popolazione, intervento(i), confronto(i), esiti principali, setting, prospettiva, background, conflitti di interesse.

La sezione valutazione include tutti i criteri rispetto ai quali il panel è chiamato ad esprimere un giudizio. Per ciascun criterio, all’interno della colonna ‘ricerca delle prove di evidenza è riportata una sintesi delle migliori prove di evidenza individuate per quel criterio e una descrizione del processo che è stato seguito per la loro identificazione.

In base all’aggiornamento della revisione sistematica della letteratura (vedi appendice “[Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi](#)”), alcuni evidence profile ed EtD sono stati modificati con i dati più recenti ritenuti significativi dal panel.

Una descrizione della valutazione della qualità delle prove di evidenza (punti di forza e limiti delle evidenze) secondo l'approccio GRADE è disponibile nell'Appendice "[Tabelle GRADE: evidence profile ed EtD](#)".

Nell'Appendice sono riportati i frameworks EtD utilizzati per formulare la raccomandazione sui quesiti in oggetto. La sezione conclusioni include la raccomandazione formulata dal panel, specificandone la forza (forte o condizionata), la direzione (a favore o contro l'intervento) ed eventuali giustificazioni a supporto della raccomandazione. In questa sezione sono inoltre riportate le considerazioni di rilievo circa i sottogruppi, l'implementazione, il monitoraggio e valutazione e le priorità di ricerca. L'utilizzo del framework EtD garantisce che il panel consideri durante il processo decisionale i benefici, i rischi, ed il trade-off rischi/benefici che è associato all'utilizzo dell'intervento (criteri effetti desiderabili (benefici), effetti indesiderabili (rischi), bilancio degli effetti (trade-off)). Inoltre, il framework assicura che vi sia un legame esplicito tra prove (evidenze) e raccomandazioni, ben documentato e prodotto in maniera sistematica e trasparente. Infatti, prima di formulare la raccomandazione, il panel esamina la tabella riassuntiva dei giudizi presente all'interno dell'EtD. Questa tabella mostra tutti i giudizi che sono stati formulati dal panel basandosi sulle prove disponibili e rappresenta la base su cui sarà formulata la raccomandazione.

Relativamente ad ogni raccomandazione il panel ha assunto una prospettiva di popolazione raggiungendo il consenso sui seguenti punti:

1. La certezza dell'evidenza
2. Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli degli interventi confrontati
3. L'assunzione sui valori e le preferenze associati con la decisione.

Il panel ha infine considerato l'impatto sull'utilizzo delle risorse associato con il singolo test diagnostico.

Tutte le raccomandazioni della LG ASH ISTH NHF WFH sono state adottate nella LG AICE-SISET-SIE.

Indicazioni di buona pratica clinica e procedure

Le indicazioni di buona pratica clinica sono riferite a interventi o pratiche giudicate dal panel inequivocabilmente vantaggiose per il paziente e che tuttavia potrebbero non essere diffuse e adottate capillarmente sul territorio nazionale. Le indicazioni di buona pratica clinica rappresentano raccomandazioni per le quali è così ovvio il beneficio per cui risulterebbe inappropriato eseguire una valutazione sistematica per dimostrarne l'efficacia e che pertanto non dovrebbero essere sviluppate con una metodologia "GRADE".¹¹⁷ Sono pertanto raccomandazioni non basate su una revisione sistematica o valutazione formale delle evidenze, ma formulate comunque attraverso una metodologia di consenso del panel di esperti.¹¹⁸

Una procedura definisce la sequenza di azioni tecnico-operative eseguite dal professionista e rappresenta l'unità elementare del processo assistenziale, nel quale vengono erogate un numero variabile di procedure.

Nel corso del documento, le indicazioni di buona pratica clinica e le procedure sono segnalate con una particolare formattazione (sfondo del testo verde chiaro).

Revisione esterna del documento

Sono stati selezionati esperti esterni italiani sulla base della loro esperienza, pratica clinica ed eventuali pubblicazioni sul tema oggetto della LG. Sulla base della loro disponibilità sono stati identificati due revisori.

Una versione draft della linea guida è stata inviata agli esperti per una revisione del contenuto e, in particolare, dell'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni.

Alcuni commenti sono stati inclusi nel documento mentre, per altri commenti minori, il team metodologico ha giustificato ogni eventuale disaccordo con i referee. Tutti gli esperti hanno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Revisori esterni indipendenti

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
Angela Rocino	Past-President AICE

Ezio Zanon

Responsabile Centro Regionale HUB multidisciplinare per la prevenzione, profilassi e trattamento avanzato dell'artropatia emofilica
Medicina Generale Azienda Universitaria Ospedaliera di Padova

Fonte di finanziamento: nessun finanziamento.

Programma di aggiornamento della linea guida

Il panel ha discusso i criteri per l'aggiornamento di questa LG, concordando per una tempistica massima di tre anni, intervallo che può essere ridotto nel caso di emergenza di nuovi test diagnostici.

Adattamento locale della linea guida

L'implementazione locale di queste LG può essere ottenuta con la predisposizione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA), strumenti di governo clinico che permettono la contestualizzazione nella pratica clinica e assistenziale relativa a un ambito territoriale ben definito delle linee guida e delle raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche.

Disseminazione, implementazione e monitoraggio

Le LG sono generalmente considerate anche un mezzo per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria: costituiscono uno strumento per la pratica clinica basata sull'evidenza e pertanto, quando adottate e utilizzate da professionisti sanitari, sono in grado di ottimizzare la fornitura di assistenza (ad es. il comportamento del medico) e, di conseguenza, anche gli outcomes dei pazienti. Tuttavia lo sviluppo di LG non è di per sé sufficiente a garantire una modifica dei comportamenti dei professionisti sanitari che porti a un miglioramento degli outcomes, ma sono indispensabili strategie di disseminazione e implementazione delle LG, nonché di monitoraggio, per ottenere un effetto positivo sulla qualità dell'assistenza sanitaria.

La disseminazione di queste LG si avvale degli strumenti già disponibili dell'AICE, Siset, SIE che hanno supportato e coordinato lo sviluppo di queste LG, tra cui: pubblicazione sul sito AICE (<https://aiceonline.org>), Siset (<https://www.siset.org>), SIE (<https://www.siematologia.it/>) invio di mail alerts ai Soci e non Soci AICE-Siset-SIE che hanno prestato consenso ad essere informati sulle iniziative legate a tali società, presentazione e discussione delle LG in occasione di convegni e/o riunioni organizzati o patrocinati da AICE-Siset-SIE.

Ai sensi della Legge 24/2017, viene attribuito un valore medico-legale alle LG inserite nel SNLG. Pertanto, l'implementazione di queste LG è raccomandata per ogni struttura sanitaria coerente con lo scopo di queste LG, nel momento in cui tali LG saranno inserite nel SNLG dopo la valutazione degli standard qualitativi e metodologici.

Relativamente al monitoraggio dell'applicazione di questa LG, è possibile utilizzare le decisioni relative a raccomandazioni forti, indicazioni di buona pratica clinica e procedure come indicatori di monitoraggio considerando un benchmark $\geq 80\%$; relativamente alle raccomandazioni condizionali, considerando un benchmark $\geq 50\%$. Tali indicatori potrebbero essere ottenuti mediante survey indirizzate ai centri afferenti all'AICE, dopo almeno 1 anno dalla pubblicazione della presente LG. Eventuali riscontri di indicatori inferiori ai benchmark suggeriti possono costituire motivo per revisione della relativa raccomandazione e/o approfondimento della mancata implementazione.

Dichiarazioni del produttore delle LG

La AICE (Associazione Italiana Contro l'Emofilia) ha pianificato e condotto il presente progetto senza finanziamenti esterni, né da entità for-profit né da entità no-profit.

Tutte le raccomandazioni cliniche della LG sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Le presenti LG non saranno presentate né pubblicate, né in tutto o in parte con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete).

Inoltre l'AICE è disposta a fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

Appendici

Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework

QUESITO 1


EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

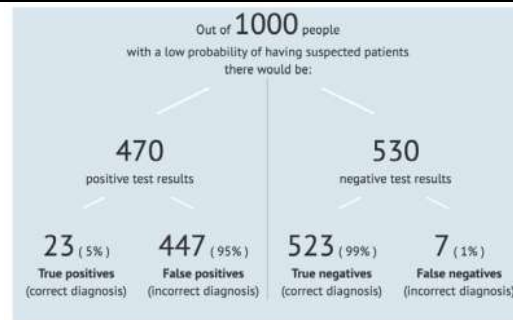
QUESITO 1a (3%)

Nel sospetto di VWD è preferibile utilizzare un questionario validato per la valutazione della diatesi emorragica?	
POPOLAZIONE:	Pazienti sospettati di VWD
INTERVENTO:	Strumento di valutazione del sanguinamento
SCOPO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD
RUOLO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD
TRATTAMENTI CORRELATI:	Desmopressina, Acido Tranexamico, Fattore sostitutivo
RISULTATI ATTESI:	BAT – Falso positivo, BAT – Falso negativo, BAT – Vero positivo, BAT – Vero negativo Sanguinamento maggiore, trasfusione e trattamento, perdita di sangue, sanguinamento gastrointestinale, gravità dei sintomi, sanguinamento minore, mortalità.
COLLOCAMENTO:	Ambulatorio di Medicina Generale
PROSPETTIVA:	Raccomandazione clinica – prospettiva della popolazione
SFONDO:	La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono mai diagnosticati. La valutazione della sintomatologia emorragica è impegnativa a causa della difficoltà nella interpretazione dei sintomi emorragici soggettivi. L'importanza del problema deriva dalla necessità di valutare l'anamnesi emorragica per limitare il ricorso a test di laboratorio non necessari e per ridurre l'incidenza dei falsi positivi nel processo diagnostico della VWD. (Pathare, 2018)
SOTTOGRUPPI:	Questa raccomandazione si rivolge ai pazienti con una probabilità pre-test di VWD del 3%, corrispondente alla popolazione di pazienti tipicamente valutati nell'ambulatorio di Medicina Generale per sospetta VWD a causa di una storia emorragica o di aPTT prolungato.
CONFLITTO D'INTERESSI:	Sono state applicate la dichiarazione di conflitto di interessi e le politiche di gestione dei COI e tutti i membri del panel hanno votato (determinando la direzione e la forza della raccomandazione): Nessun membro del panel si è ritirato a causa del rischio di conflitti di interessi.

VALUTAZIONE

Problema Il problema è prioritario?																						
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																				
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si si stima che colpisca tra 0,1 e 1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono mai diagnosticati. La valutazione della sintomatologia emorragica è impegnativa a causa della difficoltà nella interpretazione dei sintomi emorragici soggettivi. L'importanza del problema deriva dalla necessità di valutare l'anamnesi emorragica per limitare il ricorso a test di laboratorio non necessari e per ridurre l'incidenza dei falsi positivi nel processo diagnostico della VWD. (Pathare, 2018).	Questo quesito è stato giudicato prioritario.																				
Precisione del test Quanto è accurato il test?																						
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																				
<input type="radio"/> Molto inaccurato <input type="radio"/> Impreciso <input checked="" type="radio"/> Preciso <input type="radio"/> Molto accurato <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	La sensibilità aggregata in 7 studi di coorte con 112 pazienti è risultata pari a 0,75 (IC 95%: da 0,66 a 0,83) La specificità aggregata in 7 studi di coorte con 863 pazienti è risultata pari a 0,54 (IC 95%: da 0,29 a 0,77) <table border="1" data-bbox="533 810 1290 1161"> <thead> <tr> <th>Risultato</th> <th>Disegno dello studio</th> <th>Precisione del test</th> <th>Effetto per 1000 pazienti/anno per una probabilità pre-test del 3%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Veri positivi</td> <td>trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTO</td> <td>23 (da 20 a 25)</td> </tr> <tr> <td>Falsi negativi</td> <td>trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA^a</td> <td>523 (da 284 a 744)</td> </tr> <tr> <td>Veri negativi</td> <td></td> <td></td> <td>447 (da 226 a 686)</td> </tr> <tr> <td>Falsi positivi</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>a. La misurazione dell'eterogeneità I^2 è 98%. Le stime puntuali della specificità non sono omogenee, il che non può essere spiegato dal contesto o dal rischio di bias a priori</p>	Risultato	Disegno dello studio	Precisione del test	Effetto per 1000 pazienti/anno per una probabilità pre-test del 3%	Veri positivi	trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)	⊕⊕⊕⊕ ALTO	23 (da 20 a 25)	Falsi negativi	trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	523 (da 284 a 744)	Veri negativi			447 (da 226 a 686)	Falsi positivi				Gli studi hanno valutato l'utilizzo dei BAT rispetto a nessun utilizzo di un questionario e non hanno confrontato i BAT con altri questionari di sanguinamento non standardizzati. Il panel ha ritenuto che l'accuratezza del test fosse buona per i pazienti con una probabilità pre-test del 3%, corrispondente alla popolazione di pazienti tipicamente valutati per sospetta VWD a causa di una storia emorragica o di aPTT allungato.
Risultato	Disegno dello studio	Precisione del test	Effetto per 1000 pazienti/anno per una probabilità pre-test del 3%																			
Veri positivi	trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)	⊕⊕⊕⊕ ALTO	23 (da 20 a 25)																			
Falsi negativi	trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	523 (da 284 a 744)																			
Veri negativi			447 (da 226 a 686)																			
Falsi positivi																						
Effetti desiderabili Quanto sono sostanziali gli effetti attesi auspicabili?																						

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Moderata <input checked="" type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Vero positivo: si tratta di pazienti affetti da VWD che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla diminuzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo si tratta di pazienti non affetti da VWD che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Non riceveranno un trattamento per la VWD e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Falso negativo: si tratta di pazienti affetti da VWD non identificati correttamente e che non riceveranno cure adeguate. Sono esposti al rischio di sanguinamenti gravi e prolungati a causa del mancato trattamento.</p> <p>Falso positivo: Si tratta di soggetti non affetti da VWD che verranno etichettati come potenzialmente affetti da un disturbo emorragico dalle BAT. La maggior parte di questi pazienti sarà rassicurata sul fatto di non essere affetti da VWD quando verranno sottoposti ad ulteriori esami del sangue. Questi soggetti possono trarre beneficio dal trattamento se presentano altri disturbi emorragici, ma subiranno anche gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Considerando una probabilità pre-test del 3%:</p>  <p>Di 100 persone con un BAT positivo, 5 (TP) avrebbero una VWD e 95 (FP) non l'avrebbero Di 100 persone con un BAT negativo, 1 (FN) avrebbe una VWD e 99 (TN) non l'avrebbero</p>	<p>Il vantaggio dell'utilizzo di un BAT consiste nel permettere l'identificazione di soggetti affetti da VWD che altrimenti non verrebbero diagnosticati. L'utilizzo di un BAT consente anche la quantificazione dei sintomi emorragici.</p> <p>Il panel ha ritenuto prioritario evitare il rischio di una mancata diagnosi di VWD e formulare una diagnosi tempestiva di VWD nel contesto organizzativo sanitario più indicato riducendo gli esami del sangue non necessari.</p>



470 su 1000 persone testate con un BAT avranno un risultato positivo: 23 di queste avranno una VWD (veri positivi); tuttavia 447 di queste non avranno una VWD, anche se risulteranno positive al BAT (falsi positivi)
 530 su 1000 persone testate con un BAT avranno un risultato negativo: 523 di queste non avranno una VWD (veri negativi); tuttavia 7 di queste avranno una VWD, anche se risulteranno negative al BAT (falsi negativi).

Effetti indesiderati
 Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderata <input checked="" type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Varia	Vedi sopra	

<input type="radio"/> Non lo so		
Certeza dell'evidenza dell'accuratezza del test Qual è la certezza complessiva dell'evidenza dell'accuratezza del test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	Il rischio di bias valutato utilizzando lo strumento QUADAS è stato considerato poco influente. Gli studi presi in considerazione hanno affrontato il quesito PICO direttamente e i risultati sono risultati precisi. Le stime puntuali della specificità non sono risultate omogenee, dato non in linea con il contesto di provenienza del soggetto ed il rischio di bias a priori. I dati forniscono complessivamente un'elevata certezza dell'evidenza riguardo alla sensibilità e una moderata certezza dell'evidenza riguardo alla specificità. Per i dettagli della valutazione QUADAS, riferirsi a: James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv 2021; 5:280.	I dati presentati negli studi riguardano soprattutto soggetti di sesso femminile. È importante valutare criticamente i risultati dei BAT nella popolazione pediatrica in quanto i bambini potrebbero avere uno score BAT negativo a causa della mancata esposizione a situazioni a rischio emorragico. Lo score BAT può di conseguenza diventare positivo con l'età. I soggetti di sesso maschile hanno maggiori probabilità di avere un BAT score negativo.
Certeza dell'evidenza degli effetti del test Qual è la certezza complessiva delle prove per eventuali benefici diretti, effetti avversi o oneri del test critici o importanti?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	Trattandosi di questionari gli effetti del test non sono considerati.	
Certeza dell'evidenza degli effetti sulla gestione Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti sulla gestione guidata dai risultati dei test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		Pur in assenza di studi specifici, è opinione del panel che il l'iter diagnostico sia generalmente caratterizzato da variabilità e incoerenza. La diagnosi precoce delle forme lievi di malattia può favorire la corretta gestione clinica del paziente, soprattutto nel caso delle donne con problemi di sanguinamento durante gli anni riproduttivi. I pazienti afferenti al contesto delle cure primarie non riconosciuti affetti da VWD non saranno trattati.
Certeza dell'evidenza del risultato/gestione del test		

Quanto è certo il legame tra i risultati dei test e le decisioni sulla gestione?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		<p>La diagnosi di VWD è complessa e richiede l'esecuzione di diversi test di laboratorio. La difficoltà diagnostica è accentuata dalla presenza di limitazioni nei test diagnostici di laboratorio e dalla sovrapposizione di sintomi emorragici lievi aspecifici tra individui sani e pazienti con VWD.</p> <p>L'utilizzo di uno score BAT orienterà il medico nella scelta di esecuzione dei test di laboratorio per la diagnosi di VWD.</p>
Certezza degli effetti Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti del test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input checked="" type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso		
Valori C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile incertezza o variabilità importante <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		<p>I pazienti attribuiscono grande importanza ad essere ascoltati, ad essere correttamente diagnosticati e a ricevere indicazioni precise per la gestione del problema clinico.</p> <p>I pazienti apprezzano la chiarezza e la precisione delle domande contenute nel BAT. Traggono vantaggio dalla modalità standardizzata e oggettiva di rilevazione dei dati sul sanguinamento. I pazienti anche se generalmente apprezzano il coinvolgimento diretto nella raccolta della storia medica personale al fine di formulare una diagnosi, potrebbero ritenere che la loro storia venga svalutata se ridotta interamente a un questionario. Poiché le risposte in un questionario strutturato sono meno sfumate rispetto alle domande aperte, i pazienti potrebbero preferire una discussione aperta con il medico. Per la conferma della diagnosi i pazienti potrebbero dare più peso al risultato degli esami del sangue rispetto allo score BAT.</p>

Equilibrio degli effetti		
L'equilibrio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente è favorevole all'intervento <input checked="" type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Necessità di utilizzare questionari sul sanguinamento validati, standardizzati e sensibili.
Risorse richieste		
Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grandi costi <input type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Risparmio moderato <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Non sono necessarie risorse finanziarie aggiuntive per somministrare i BAT, ad eccezione del tempo richiesto per la formazione del personale sanitario e per l'erogazione del questionario.
Certezza dell'evidenza delle risorse necessarie		
Qual è la certezza dell'evidenza del fabbisogno di risorse (costi)?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		

Costo-efficacia Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente è favorevole all'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		
Equità Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> È aumentato <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		L'ISTH-BAT è stato tradotto ed è disponibile in italiano.
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia		I BAT sono generalmente accettati dalla maggioranza dei pazienti.

<input type="radio"/> Non lo so		
Fattibilità L'intervento è realizzabile?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		<p>I BAT potrebbero essere meno utilizzabili nel contesto delle cure primarie a causa del tempo necessario per la somministrazione del questionario.</p> <p>Con una formazione minima, i BAT possono essere somministrati da qualsiasi operatore sanitario (solitamente personale infermieristico o medico). Sono disponibili anche versioni che i pazienti possono completare senza assistenza. Per ricavare le giuste informazioni dal paziente l'operatore sanitario deve avere familiarità con i disturbi emorragici. Se somministrato da medici lo strumento deve essere caratterizzato da un rischio minimo di errori di interpretazione. Il Self-BAT minimizza gli errori utilizzando termini laici senza definizioni e criteri complessi.</p> <p>I dati possono venir raccolti mediante registrazione cartacea o elettronica previo colloquio in presenza o telefonico.</p> <p>Di solito sono necessari 10-20 minuti per completare il BAT, ma per alcune versioni potrebbero essere necessari fino a 30 minuti.</p> <p>Il quesito riguarda anche l'utilizzo dei BAT da parte dello specialista di emostasi. Essendo più probabile la prevalenza di disturbi emorragici in questo setting, la capacità dei soli BAT di escludere un problema di sanguinamento è limitata. I BAT attualmente a disposizione non sono stati sviluppati principalmente come strumento diagnostico, bensì per stratificare i pazienti in ampi studi di coorte. Sebbene un BAT score normale e test di screening negativi indichino che non sono necessari ulteriori test, un BAT score normale isolato non è sufficiente per escludere la diagnosi.</p>

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

PROBLEMA	VALUTAZIONE						
	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Impreciso	Preciso	Molto accurato		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERATI	Banale	Piccolo	Moderata	Grande		Varia	Non lo so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderata	Piccolo	Banale		Varia	Non lo so
CERTEZZA DELLA PROVA							

DELL'ACCURATEZZA DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderato	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DELLA GESTIONE	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEL RISULTATO/GESTIONE DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DEGLI EFFETTI	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non lo so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmio moderato	Grandi risparmi	Varia	Non lo so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
EFFICACIA DEI COSTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	È aumentato	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per il confronto ○	Raccomandazione condizionale per l'intervento ○	Forte raccomandazione per l'intervento ●
--	---	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con bassa probabilità di VWD (ad esempio soggetti con allungamento isolato dell' aPTT), il panel raccomanda di utilizzare uno strumento di valutazione del sanguinamento (BAT) come test di screening iniziale per determinare la necessità di esami del sangue più specifici rispetto alla sola valutazione clinica non standardizzata. (Raccomandazione forte basata su una moderata certezza delle prove)

Osservazioni:

- Questa raccomandazione si rivolge ai pazienti con una bassa probabilità pre-test VWD (~ 3%), corrispondente a quelli tipicamente osservati nel contesto delle cure primarie.
- La qualità della valutazione clinica non standardizzata varierà tra gli utenti di queste linee guida.
- Gli esami del sangue specifici per la VWD si riferiscono a VWF:Ag, attività VWF e FVIII:C.

Giustificazione

Il panel delle linee guida ha stabilito che esiste una moderata certezza nell'evidenza di un beneficio netto derivante dall'uso dei BAT in soggetti sospettati di VWD in base a storia emorragica o a risultati di laboratorio del sangue anomali. Altri criteri EtD sono risultati generalmente a favore dell'utilizzo dei BAT con un bilancio positivo degli effetti desiderabili rispetto agli effetti svantaggiosi.

Priorità di ricerca

- **Studi riguardanti l'uso pediatrico delle BAT.**
- **Studi sull'uso dei BAT nei maschi e nelle femmine adolescenti.**

QUESITO 1b (20%)

Dovrebbe essere utilizzato uno strumento di valutazione del sanguinamento per diagnosticare i pazienti sospettati di avere la malattia di von Willebrand?	
POPOLAZIONE:	Pazienti sospettati di malattia di von Willebrand
INTERVENTO:	Strumento di valutazione del sanguinamento
SCOPO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD
RUOLO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD
TRATTAMENTI CORRELATI:	Desmopressina, Acido Tranexamico, Fattore sostitutivo
RISULTATI ATTESI:	BAT – Falso positivo, BAT – Falso negativo, BAT – Vero positivo, BAT – Vero negativo Sanguinamento maggiore, trasfusione e trattamento, perdita di sangue, sanguinamento gastrointestinale, gravità dei sintomi, sanguinamento minore, mortalità.
COLLOCAMENTO:	ambulatorio specialistico ematologico
PROSPETTIVA:	Raccomandazione clinica – prospettiva della popolazione
SFONDO:	La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti casi non vengono mai diagnosticati. La valutazione della gravità dei sintomi emorragici è impegnativa a causa delle difficoltà nel riportare i sintomi emorragici soggettivi in modo coerente. L'importanza del problema deriva dalla necessità di valutare l'anamnesi emorragica per limitare la necessità di test di laboratorio non necessari e anche per evitare casi di falsi positivi possibili nel processo diagnostico della VWD. (Pathare, 2018)
SOTTOGRUPPI:	Questa raccomandazione si rivolge ai pazienti con una probabilità pre-test di VWD del 20%, l'incidenza tipica di VWD nei soggetti inviati a causa di una storia di sintomi emorragici anomali, con o senza esami del sangue di laboratorio anomali (compresa la popolazione pediatrica).

CONFLITTO D'INTERESSI:	<p>Sono state applicate la dichiarazione di conflitto di interessi e le politiche di gestione dei COI e tutti i membri del panel hanno votato (determinando la direzione e la forza della raccomandazione):</p> <p>Nessun membro del panel si è ritirato a causa del rischio di conflitti di interessi.</p>
-------------------------------	---

VALUTAZIONE

Problema Il problema è prioritario?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono diagnosticati.</p> <p>La valutazione della sintomatologia emorragica è impegnativa a causa della difficoltà nella interpretazione dei sintomi emorragici soggettivi. L'importanza del problema deriva dalla necessità di valutare l'anamnesi emorragica per limitare il ricorso a test di laboratorio non necessari e per ridurre l'incidenza dei falsi positivi nel processo diagnostico della VWD. (Pathare, 2018).</p>	<p>Questo quesito è stato giudicato prioritario.</p>
Precisione del test Quanto è accurato il test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto inaccurato <input checked="" type="radio"/> Impreciso <input type="radio"/> Preciso <input type="radio"/> Molto accurato <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>La sensibilità aggregata in 7 studi di coorte con 112 pazienti è risultata pari a 0,75 (95% CI: da 0,66 a 0,83)</p> <p>La specificità aggregata in 7 studi di coorte con 863 pazienti è risultata pari a 0,54 (95%CI: da 0,29 a 0,77)</p>	<p>Gli studi hanno valutato gli strumenti di valutazione del sanguinamento (BAT) rispetto a nessun utilizzo di un questionario di sanguinamento e non hanno confrontato i BAT con questionari non standardizzati.</p> <p>Il panel ha ritenuto imprecisa l'accuratezza del test per i pazienti con una probabilità pre-test del 20%.</p>

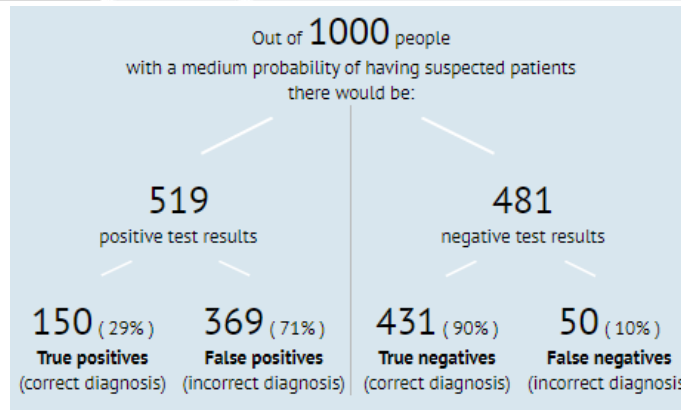
Risultato	Progettazione dello studio	Precisione del test	Effetto per 1000 pazienti/anno per una probabilità pre-test del 20%
Veri positivi	trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)	⊕⊕⊕⊕ ALTO	150 (da 132 a 165)
Falsi negativi			50 (da 35 a 68)
Veri negativi	trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^A	431 (da 234 a 614)
Falsi positivi			369 (da 186 a 566)

A: La misurazione dell'eterogeneità I2 è 98% e le stime puntuali della specificità non sono omogenee, il che non può essere spiegato dal contesto o dal rischio di bias a priori

Effetti desiderabili
Quanto sono sostanziali gli effetti attesi auspicabili?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Banale <input checked="" type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>Vero positivo: si tratta di pazienti affetti da VWD che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla diminuzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo si tratta di pazienti non affetti da VWD che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Non riceveranno un trattamento per la VWD di tipo 2B e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento, ma potrebbero trarre beneficio dal trattamento per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso negativo: si tratta di pazienti affetti da VWD non identificati correttamente e che non riceveranno cure adeguate. Sono esposti al rischio di sanguinamenti gravi e prolungati a causa del mancato trattamento. Saranno presi in considerazione per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso positivo: Si tratta di soggetti non affetti da VWD che verranno etichettati come potenzialmente affetti da un disturbo emorragico dalle BAT. La maggior parte di questi pazienti sarà rassicurata sul fatto di non essere affetti da VWD quando verranno sottoposti ad ulteriori esami del sangue. Questi soggetti possono trarre beneficio dal trattamento se presentano altri disturbi emorragici, ma subiranno anche gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Considerando una probabilità pre-test del 20%:</p>	<p>Il vantaggio dell'utilizzo di un BAT è di permettere l'identificazione di soggetti affetti da VWD che altrimenti non verrebbero diagnosticati. L'utilizzo di un BAT consente anche la quantificazione dei sintomi emorragici.</p> <p>Il panel ha ritenuto prioritario evitare il rischio di una mancata diagnosi di VWD e formulare una diagnosi tempestiva di VWD nel contesto organizzativo sanitario più indicato riducendo gli esami del sangue non necessari.</p>

Di 100 persone con un BAT positivo, 29 (TP) avrebbero una VWD e 71 (FP) non l'avrebbero
 Di 100 persone con un BAT negativo, 10 (FN) avrebbero una VWD e 99 (TN) non l'avrebbero



519 su 1000 persone testate con un BAT avranno un risultato positivo: 150 di queste avranno una VWD (veri positivi); tuttavia 369 di queste non avranno una VWD, anche se risulteranno positive al BAT (falsi positivi)
 481 su 1000 persone testate con un BAT avranno un risultato negativo: 431 di queste non avranno una VWD (veri negativi); tuttavia 50 di queste avranno una VWD, anche se risulteranno negative al BAT (falsi negativi).



Effetti indesiderati
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Vedi sopra	

Certezza dell'evidenza dell'accuratezza del test
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza dell'accuratezza del test?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>Il rischio di bias valutato utilizzando lo strumento QUADAS è stato considerato poco influente. Gli studi presi in considerazione hanno affrontato il quesito PICO direttamente e i risultati sono precisi.</p> <p>Le stime puntuali della specificità non sono risultate omogenee, dato non in linea con il contesto di provenienza del soggetto ed il rischio di bias a priori. I dati forniscono complessivamente un'elevata certezza dell'evidenza riguardo alla sensibilità e una moderata certezza dell'evidenza riguardo alla specificità.</p> <p>Per i dettagli della valutazione QUADAS, riferirsi a: James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv 2021; 5:280.</p>	I dati presentati negli studi prendono in considerazione soprattutto le donne. È importante considerare criticamente i BAT nella popolazione pediatrica in quanto i bambini potrebbero avere un punteggio di sanguinamento negativo a causa della mancata esposizione a situazione a rischio di sanguinamento. Il punteggio di sanguinamento può diventare positivo con l'età. Gli uomini hanno maggiori probabilità di avere un punteggio di sanguinamento negativo.

Certezza dell'evidenza degli effetti del test
Qual è la certezza complessiva delle prove per eventuali benefici diretti, effetti avversi o oneri del test critici o importanti?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	Trattandosi di questionari gli effetti del test non sono considerati.	
Certeza dell'evidenza degli effetti della gestione Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti della gestione guidata dai risultati dei test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		Pur in assenza di studi specifici, è opinione del panel che il l'iter diagnostico sia generalmente caratterizzato da variabilità e incoerenza. La diagnosi precoce delle forme lievi di malattia può favorire la corretta gestione clinica del paziente, soprattutto nel caso delle donne con problemi di sanguinamento durante gli anni riproduttivi.
Certeza dell'evidenza del risultato/gestione del test Quanto è certo il legame tra i risultati dei test e le decisioni del management?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		La diagnosi di VWD è complessa e richiede l'esecuzione di diversi test di laboratorio. La difficoltà diagnostica è accentuata dalla presenza di limitazioni nei test diagnostici di laboratorio e dalla sovrapposizione di sintomi emorragici lievi aspecifici tra individui sani e pazienti con VWD. L'utilizzo di uno score BAT orienterà il medico nella scelta di esecuzione dei test di laboratorio per la diagnosi di VWD.
Certeza degli effetti Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti del test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input checked="" type="radio"/> Basso		

<input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso		
Valori C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile incertezza o variabilità importante <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		<p>I pazienti attribuiscono grande importanza ad essere ascoltati, ad essere correttamente diagnosticati e a ricevere indicazioni precise per la gestione del problema clinico.</p> <p>I pazienti apprezzano la chiarezza e la precisione delle domande contenute nel BAT. Traggono vantaggio dalla modalità standardizzata e oggettiva di rilevazione dei dati sul sanguinamento. I pazienti anche se generalmente apprezzano il coinvolgimento diretto nella raccolta della storia medica personale al fine di formulare una diagnosi potrebbero ritenere che la loro storia venga svalutata se ridotta interamente a un questionario. Poiché le risposte in un questionario strutturato sono meno sfumate rispetto alle domande aperte, i pazienti potrebbero preferire una discussione aperta con il medico. Per la conferma della diagnosi i pazienti potrebbero dare più peso al risultato degli esami del sangue rispetto allo score BAT.</p>
Equilibrio degli effetti L'equilibrio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente è favorevole all'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Necessità di utilizzare questionari sul sanguinamento validati, standardizzati e sensibili.

Risorse richieste Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grandi costi <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmio moderato <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Non sono necessarie risorse finanziarie aggiuntive per somministrare i BAT, ad eccezione del tempo per la formazione del personale sanitario), che è importante in ambito clinico. Tuttavia, non effettuare analisi del sangue su pazienti con una probabilità pre-test del 20-50% comporterà costi aggiuntivi in caso di mancata diagnosi.
Certeza dell'evidenza delle risorse necessarie Qual è la certezza dell'evidenza del fabbisogno di risorse (costi)?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		Non sono necessarie risorse finanziarie aggiuntive per somministrare i BAT, ad eccezione del tempo richiesto per la formazione del personale sanitario e per l'erogazione del questionario.
Costo-efficacia Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input checked="" type="radio"/> Favorisce il confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è favorevole all'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		
Equità Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> È aumentato <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		L'ISTH-BAT è stato tradotto ed è disponibile in italiano.
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		I BAT sono generalmente accettati dalla maggioranza dei soggetti.
Fattibilità L'intervento è realizzabile?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		I BAT potrebbero essere meno utilizzabili nel contesto delle cure primarie a causa del tempo necessario alla somministrazione del questionario. Con una formazione minima, I BAT possono essere somministrati da qualsiasi operatore sanitario (solitamente personale infermieristico o medico). Sono disponibili anche versioni che i pazienti possono completare senza assistenza. Per ricavare le giuste informazioni dal paziente l'operatore sanitario deve avere familiarità con i disturbi emorragici. Se somministrato da medici, lo strumento deve essere caratterizzato da un rischio minimo di errori di interpretazione. Il Self-BAT minimizza gli errori utilizzando termini laici senza definizioni e criteri

		<p>complessi.</p> <p>I dati possono venir raccolti mediante registrazione cartacea o elettronica previo colloquio in presenza o telefonico.</p> <p>Di solito sono necessari 10-20 minuti per completare il BAT, ma per alcune versioni potrebbero essere necessari fino a 30 minuti.</p> <p>Il quesito riguarda anche l'utilizzo dei BAT da parte dello specialista di emostasi. Essendo più probabile la prevalenza di disturbi emorragici in questo setting, la capacità dei soli BAT di escludere un problema di sanguinamento è limitata. I BAT attualmente a disposizione non sono stati sviluppati principalmente come strumento diagnostico, bensì per stratificare i pazienti in ampi studi di coorte. Sebbene un BAT score normale e test di screening negativi indichino che non sono necessari ulteriori test, un BAT score normale da solo non è sufficiente per escludere la diagnosi.</p>
--	--	---

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

PROBLEMA	VALUTAZIONE						
	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Impreciso	Preciso	Molto accurato		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERATI	Banale	Piccolo	Moderata	Grande		Varia	Non lo so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderata	Piccolo	Banale		Varia	Non lo so
CERTEZZA DELLA PROVA DELL'ACCURATEZZA DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DELLA GESTIONE	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEL RISULTATO/GESTIONE DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DEGLI EFFETTI	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso

VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non lo so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi irrisori	Risparmio moderato	Grandi risparmi	Varia	Non lo so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
EFFICACIA DEI COSTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	È aumentato	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale contro l'intervento ●	Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per il confronto ○	Raccomandazione condizionale per l'intervento ○	Forte raccomandazione per l'intervento ○
--	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei soggetti con una probabilità intermedia di VWD (ad esempio soggetti indirizzati a un ematologo), il panel suggerisce di non utilizzare uno strumento di valutazione del sanguinamento (BAT) come test di screening iniziale per decidere se sono giustificati test di laboratorio più specifici, e piuttosto di eseguire test più specifici per la diagnosi di VWD associandoli alla somministrazione di un BAT validato

(Raccomandazione condizionale basata su una moderata certezza delle prove)

Osservazioni:

- Questa raccomandazione si rivolge a soggetti con una probabilità pre-test di VWD intermedia (~20%) corrispondente a quelli generalmente sottoposti a valutazione ematologica a causa di un'anamnesi personale di sanguinamento o di anomalie dei test di laboratorio iniziali (ad esempio aPTT prolungato) (inclusa la popolazione pediatrica).
- Oltre alla loro utilità come test di screening nel contesto dell'assistenza primaria, i BAT possono essere utilizzati nel contesto di riferimento per valutare e documentare la gravità del sanguinamento.
- Gli esami del sangue specifici per la VWD si riferiscono a VWF:Ag, attività VWF e FVIII:C.

Giustificazione

Il panel delle linee guida ha stabilito che esiste una moderata certezza nell'evidenza di un beneficio netto derivante dall'uso dei BAT e dagli esami del sangue rispetto ai soli BAT in soggetti sospettati di VWD con una storia di sanguinamento anomalo. Altri criteri EtD sono risultati generalmente a favore dell'utilizzo dello screening di laboratorio con un bilancio a favore degli effetti desiderabili rispetto agli effetti indesiderabili

Priorità di ricerca

- Studi riguardanti l'uso pediatrico dei BAT.
- Studi sull'uso dei BAT nei maschi e nelle femmine adolescenti.

Quesito 1c (50%)

Nel sospetto di VWD è preferibile utilizzare un questionario validato per la valutazione della diatesi emorragica ?	
POPOLAZIONE:	Soggetti sospettati di VWD
INTERVENTO:	Strumento di valutazione del sanguinamento
SCOPO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD
RUOLO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD
TRATTAMENTI CORRELATI:	Desmopressina, Acido Tranexamico, Fattore sostitutivo
RISULTATI ATTESI:	BAT – Falso positivo, BAT – Falso negativo, BAT – Vero positivo, BAT – Vero negativo Sanguinamento maggiore, trasfusione e trattamento, perdita di sangue, sanguinamento gastrointestinale, gravità dei sintomi, sanguinamento minore, mortalità.
COLLOCAMENTO:	Ambulatorio
PROSPETTIVA:	Raccomandazione clinica – prospettiva della popolazione
SFONDO:	<p>La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti vengono mai diagnosticati. La malattia di Von Willebrand (VWD) è il sanguinamento ereditario più frequente: sebbene si stima che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono mai diagnosticati.</p> <p>La valutazione della sintomatologia emorragica è impegnativa a causa della difficoltà nella interpretazione dei sintomi emorragici soggettivi. L'importanza del problema deriva dalla necessità di valutare l'anamnesi emorragica per limitare il ricorso a test di laboratorio non necessari e per ridurre l'incidenza dei falsi positivi nel processo diagnostico della VWD. (Pathare, 2018).</p>
SOTTOGRUPPI:	Questa raccomandazione si rivolge a soggetti con una probabilità pre-test VWD del 50%, l'incidenza tipica della VWD nei soggetti inviati a causa di un parente di primo grado affetto da VWD, indipendentemente dai sintomi emorragici (inclusa la popolazione pediatrica).
CONFLITTO D'INTERESSI:	<p>Sono state applicate la dichiarazione di conflitto di interessi e le politiche di gestione dei COI e tutti i membri del panel hanno votato (determinando la direzione e la forza della raccomandazione).</p> <p>Nessun membro del panel si è ritirato a causa del rischio di conflitti di interessi.</p>

VALUTAZIONE

Problema Il problema è prioritario?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì	<p>La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti casi non vengono mai diagnosticati. La malattia di Von Willebrand (VWD) è il sanguinamento ereditario più frequente: sebbene si stima che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione</p>	<p>Questo quesito è stato giudicato prioritario.</p>

<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>generale, molti soggetti non vengono mai diagnosticati.</p> <p>La valutazione della sintomatologia emorragica è impegnativa a causa della difficoltà nella interpretazione dei sintomi emorragici soggettivi. L'importanza del problema deriva dalla necessità di valutare l'anamnesi emorragica per limitare il ricorso a test di laboratorio non necessari e per ridurre l'incidenza dei falsi positivi nel processo diagnostico della VWD. (Pathare, 2018).</p>	
---	---	--

Precisione del test
Quanto è accurato il test?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto inaccurato <input type="radio"/> Impreciso <input type="radio"/> Preciso <input type="radio"/> Molto accurato <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>La sensibilità aggregata in 7 studi di coorte con 112 pazienti è risultata pari a 0,75 (95%CI: da 0,66 a 0,83)</p> <p>La specificità aggregata in 7 studi di coorte con 863 pazienti è risultata pari a 0,54 (95%CI: da 0,29 a 0,77)</p> <table border="1" data-bbox="667 639 1422 906"> <thead> <tr> <th>Risultato</th> <th>Progettazione dello studio</th> <th>Precisione del test</th> <th>Effetto per 1000 pazienti/anno per una probabilità pre-test del 50%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Veri positivi</td> <td rowspan="2">trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ ALTO</td> <td>376 (da 331 a 413)</td> </tr> <tr> <td>Falsi negativi</td> <td>124 (da 87 a 169)</td> </tr> <tr> <td>Veri negativi</td> <td rowspan="2">trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^A</td> <td>270 (da 147 a 384)</td> </tr> <tr> <td>Falsi positivi</td> <td>230 (da 116 a 353)</td> </tr> </tbody> </table> <p>A: La misurazione dell'eterogeneità I² è 98%. Le stime puntuali della specificità non sono omogenee, il che non può essere spiegato dal contesto o dal rischio di bias a priori</p>	Risultato	Progettazione dello studio	Precisione del test	Effetto per 1000 pazienti/anno per una probabilità pre-test del 50%	Veri positivi	trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)	⊕⊕⊕⊕ ALTO	376 (da 331 a 413)	Falsi negativi	124 (da 87 a 169)	Veri negativi	trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^A	270 (da 147 a 384)	Falsi positivi	230 (da 116 a 353)	<p>Gli studi hanno valutato i BAT rispetto a nessun utilizzo del questionario e non hanno confrontato i BAT con questionari non standardizzati.</p> <p>Il panel ha ritenuto che i dati aggregati di sensibilità non autorizzino l'uso isolato del BAT nei pazienti con una probabilità pre-test del 50% ovvero in in soggetti indirizzati a una valutazione ematologica a causa di familiarità in un parente di primo grado, indipendentemente dalla storia emorragica o dall'esito degli esami di laboratorio iniziali.</p>
Risultato	Progettazione dello studio	Precisione del test	Effetto per 1000 pazienti/anno per una probabilità pre-test del 50%															
Veri positivi	trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)	⊕⊕⊕⊕ ALTO	376 (da 331 a 413)															
Falsi negativi			124 (da 87 a 169)															
Veri negativi	trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^A	270 (da 147 a 384)															
Falsi positivi			230 (da 116 a 353)															

Effetti desiderabili
Quanto sono sostanziali gli effetti attesi auspicabili?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Vero positivo: si tratta di pazienti affetti da VWD che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla diminuzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo si tratta di pazienti non affetti da VWD che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Non riceveranno un trattamento e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Falso negativo: si tratta di pazienti affetti da VWD non identificati correttamente e che non riceveranno cure adeguate. Sono esposti al rischio di sanguinamenti gravi e prolungati a</p>	<p>Il vantaggio dell'utilizzo di un BAT è quello di permettere l'identificazione di soggetti affetti da VWD che altrimenti non verrebbero diagnosticati. L'utilizzo di un BAT consente anche la quantificazione dei sintomi emorragici.</p> <p>Il panel ha ritenuto prioritario evitare il rischio di una mancata diagnosi di VWD e formulare una diagnosi tempestiva di VWD nel contesto organizzativo</p>

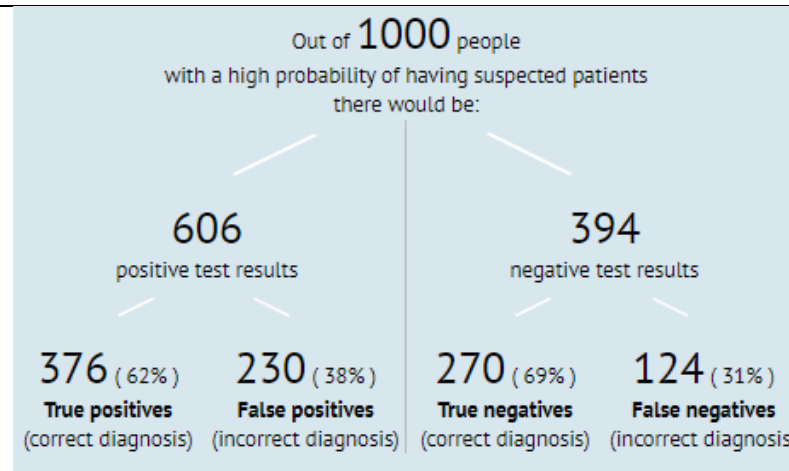
causa del mancato trattamento. Saranno presi in considerazione per altri disturbi emorragici.

Falso positivo: Si tratta di soggetti non affetti da VWD che verranno etichettati come potenzialmente affetti da un disturbo emorragico dalle BAT. La maggior parte di questi pazienti sarà rassicurata sul fatto di non essere affetti da VWD quando verranno sottoposti ad ulteriori esami del sangue. Questi soggetti possono trarre beneficio dal trattamento se presentano altri disturbi emorragici, ma subiranno anche gli effetti collaterali del trattamento.

Considerando una probabilità pre-test del 50%:
 Di 100 persone con un BAT positivo, 62 (TP) avrebbero una VWD e 38 (FP) non l'avrebbero
 Di 100 persone con un BAT negativo, 69 (FN) avrebbero una VWD e 31 (TN) non l'avrebbero

sanitario più indicato riducendo gli esami del sangue non necessari.





606 su 1000 persone testate con un BAT avranno un risultato positivo: 376 di queste avranno una VWD (veri positivi); tuttavia 230 di queste non avranno una VWD, anche se risulteranno positive al BAT (falsi positivi)

394 su 1000 persone testate con un BAT avranno un risultato negativo: 270 di queste non avranno una VWD (veri negativi); tuttavia 124 di queste avranno una VWD, anche se risulteranno negative al BAT (falsi negativi).



Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZIO

- Grande

EVIDENZA

Vedi sopra

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		
Certeza dell'evidenza dell'accuratezza del test Qual è la certezza complessiva dell'evidenza dell'accuratezza del test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>Il rischio di bias valutato utilizzando lo strumento QUADAS è stato considerato poco influente. Gli studi presi in considerazione hanno affrontato il quesito PICO direttamente e i risultati sono risultati precisi.</p> <p>Le stime puntuali della specificità non sono risultate omogenee, dato non in linea con il contesto di provenienza del soggetto ed il rischio di bias a priori. I dati forniscono complessivamente un'elevata certezza dell'evidenza riguardo alla sensibilità e una moderata certezza dell'evidenza riguardo alla specificità.</p> <p>Per i dettagli della valutazione QUADAS, riferirsi a: James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv 2021; 5:280.</p>	I dati presentati negli studi riguardano soprattutto soggetti di sesso femminile. È importante valutare criticamente i risultati dei BAT nella popolazione pediatrica, in quanto i bambini potrebbero avere uno score BAT negativo a causa della mancata esposizione a situazioni di rischio emorragico. Lo score BAT può di conseguenza diventare positivo con l'età. I soggetti di sesso maschile hanno maggiori probabilità di avere un BAT score negativo.
Certeza dell'evidenza degli effetti del test Qual è la certezza complessiva delle prove per eventuali benefici diretti, effetti avversi o oneri del test critici o importanti?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	Non ci sono effetti rilevanti poiché l'intervento è un questionario e non un test invasivo.	
Certeza dell'evidenza degli effetti della gestione Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti della gestione guidata dai risultati dei test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata		Pur in assenza di studi specifici, è opinione del panel che il l'iter diagnostico sia generalmente caratterizzato da variabilità e incoerenza. La diagnosi precoce della malattia lieve può favorire

<input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		la corretta gestione clinica del paziente, soprattutto nel caso delle donne con problemi di sanguinamento durante gli anni riproduttivi.
Certeza dell'evidenza del risultato/gestione del test Quanto è certo il legame tra i risultati dei test e le decisioni del management?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		La diagnosi di VWD è complessa e richiede l'esecuzione di diversi test di laboratorio. La difficoltà diagnostica è accentuata dalla presenza di limitazioni nei test diagnostici di laboratorio e dalla sovrapposizione di sintomi emorragici lievi aspecifici tra individui sani e pazienti con VWD. L'utilizzo di uno score BAT orienterà il medico nella scelta di esecuzione dei test di laboratorio per la diagnosi di VWD.
Certeza degli effetti Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti del test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input checked="" type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso		
Valori C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile incertezza o variabilità importante <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante		I pazienti attribuiscono grande importanza ad essere ascoltati, ad essere correttamente diagnosticati e a ricevere indicazioni precise per la gestione del problema clinico. I pazienti apprezzano la chiarezza e la precisione delle domande contenute nel BAT. Traggono vantaggio dalla modalità standardizzata e oggettiva di rilevazione dei dati sul sanguinamento. I pazienti anche se

<input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		generalmente apprezzano il coinvolgimento diretto nella raccolta della storia medica personale al fine di formulare una diagnosi potrebbero ritenere che la loro storia venga svalutata se ridotta interamente a un questionario. Poiché le risposte in un questionario strutturato sono meno sfumate rispetto alle domande aperte, i pazienti potrebbero preferire una discussione aperta con il medico. Per la conferma della diagnosi i pazienti potrebbero dare più peso al risultato degli esami del sangue rispetto allo score BAT.
Equilibrio degli effetti L'equilibrio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente è favorevole all'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Necessità di utilizzare questionari sul sanguinamento validati, standardizzati e sensibili.
Risorse richieste Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grandi costi <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmio moderato <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Non sono necessarie risorse finanziarie aggiuntive per somministrare i BAT, ad eccezione del tempo richiesto per la formazione del personale sanitario e l'erogazione del questionario.
Certeza dell'evidenza delle risorse necessarie Qual è la certezza dell'evidenza del fabbisogno di risorse (costi)?		

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		Non sono necessarie risorse finanziarie aggiuntive per somministrare i BAT, ad eccezione del tempo richiesto per la formazione del personale sanitario e l'erogazione del questionario.
Costo-efficacia Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente è favorevole all'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		
Equità Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente ridotto <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> È aumentato <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		L'ISTH-BAT è stato tradotto ed è disponibile in italiano. Non eseguire esami del sangue in un paziente con un parente di primo grado affetto da VWD ridurrebbe l'equità sanitaria.
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> NO		I BAT sono generalmente accettati dalla

<input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		maggioranza dei soggetti.
Fattibilità L'intervento è realizzabile?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		<p>I BAT potrebbero essere meno utilizzabili nel contesto delle cure primarie a causa del tempo necessario alla somministrazione del questionario. Con una formazione minima, I BAT possono essere somministrati da qualsiasi operatore sanitario (solitamente personale infermieristico o medico). Sono disponibili anche versioni che i pazienti possono completare senza assistenza. Per ricavare le giuste informazioni dal paziente l'operatore sanitario deve avere familiarità con i disturbi emorragici. Se somministrato da medici, lo strumento deve essere caratterizzato da un rischio minimo di errori di interpretazione. Il Self-BAT minimizza gli errori utilizzando termini laici senza definizioni e criteri complessi.</p> <p>I dati possono venir raccolti mediante registrazione cartacea o elettronica previo colloquio in presenza o telefonico.</p> <p>Di solito sono necessari 10-20 minuti per completare il BAT, ma per alcune versioni potrebbero essere necessari fino a 30 minuti.</p> <p>Il quesito riguarda anche l'utilizzo dei BAT da parte dello specialista di emostasi. Essendo più probabile la prevalenza di disturbi emorragici in questo setting, la capacità dei soli BAT di escludere un problema di sanguinamento è limitata. I BAT attualmente a disposizione non sono stati sviluppati principalmente come strumento diagnostico, bensì per stratificare i pazienti in ampi studi di coorte. Sebbene un BAT score normale e test di screening negativi indichino che non</p>

sono necessari ulteriori test, un BAT score normale da solo non è sufficiente per escludere la diagnosi.

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

PROBLEMA	VALUTAZIONE						
	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Impreciso	Preciso	Molto accurato		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERATI	Banale	Piccolo	Moderata	Grande		Varia	Non lo so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderata	Piccolo	Banale		Varia	Non lo so
CERTEZZA DELLA PROVA DELL'ACCURATEZZA DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DELLA GESTIONE	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DEL PROVA DEL RISULTATO/GESTIONE DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Non incluso studi
CERTEZZA DEGLI EFFETTI	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non lo so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi irrisonori	Risparmio moderato	Grandi risparmi	Varia	Non lo so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
EFFICACIA DEI COSTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
		Probabilmente	Probabilmente	Probabilmente			

EQUITÀ	Ridotto	ridotto	nessun impatto	aumentato	È aumentato	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento •	Raccomandazione condizionale contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per il confronto ○	Raccomandazione condizionale per l'intervento ○	Forte raccomandazione per l'intervento ○
---	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei soggetti con un'alta probabilità di VWD (ad esempio soggetti con parenti di primo grado affetti da VWD), il panel raccomanda di non utilizzare uno strumento di valutazione del sanguinamento (BAT) come test di screening iniziale per decidere se sono giustificati test di laboratorio più specifici, e piuttosto di eseguire test di laboratorio specifici associandoli alla somministrazione di BAT validato.

(Raccomandazione forte basata su una moderata certezza delle prove)

Osservazioni:

- Questa raccomandazione si rivolge ai pazienti con un'elevata probabilità pre-test VWD (~50%) corrispondente a quelli generalmente sottoposti a valutazione ematologica a causa di un parente di primo grado affetto, indipendentemente dai sintomi emorragici o dai test di laboratorio iniziali (inclusa la popolazione pediatrica).
- Oltre alla loro utilità come test di screening nel contesto dell'assistenza primaria, i BAT possono essere utilizzati nel contesto di riferimento per valutare e documentare la gravità del sanguinamento
- I test di laboratorio specifici per la VWD si riferiscono a VWF:Ag, attività VWF e FVIII:C.

Giustificazione

Il panel ha stabilito che esiste una moderata certezza nell'evidenza di un danno netto derivante dall'utilizzo dei BAT come unico test di screening per determinare i soggetti da sottoporre a test di laboratorio specifici nella popolazione sospettata di VWD a causa di un primo parente affetto da VWD. Altri criteri EtD sono risultati generalmente sfavorevoli all'utilizzo dei BAT con un bilancio negativo per gli effetti desiderabili.

Priorità di ricerca

- Studi riguardanti l'uso pediatrico dei BAT.

Studi sull'uso dei BAT nei maschi e nelle femmine adolescenti.

Riferimenti

1. Pathare A, Al Hajri, F., Al Omrani, S., Al Obaidani, N., Al Balushi, B., Al Falahi, K. Bleeding score in type 1 von Willebrand disease patients using the condensed MCMDM-1 VWD validated questionnaire. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2018;40(5):515-520.
2. A. S. K. Faiz A, Guo, S., Murphy, S., Philipp, C. S. Screening of female family members of von Willebrand disease patients: utility of a modified screening tool in a high-risk population. *Haemophilia* 2017;23(5):736-742.
3. Malec LM, Moore, C. G., Bennett, C. M., Yee, D. L., Kerlin, B. A., Witmer, C. M., Kulkarni, R., Gupta, S., Gunawardena, S., Kouides, P. A., Brown, D., Ragni, M. V. Validation study of the composite score to identify von Willebrand disease in children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2016;38(2):139-140.
4. Mittal N, Naridze, R., James, P., Shott, S., Valentino, L. A. Utility of a Paediatric Bleeding Questionnaire as a screening tool for von Willebrand disease in apparently healthy children. *Haemophilia*. 2015;21(6):806-811.
5. Deforest M, Grabell, J., Albert, S., Young, J., Tuttle, A., Hopman, W. M., James, P. D. Generation and optimization of the self-administered bleeding assessment tool and its validation as a screening test for von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2015;21(5):e384-e388.
6. Belen B, Kocak, U., Isik, M., Keskin, E. Y., Oner, N., Sal, E., Kaya, Z., Yenicesu, I., Gursel, T. Evaluation of Pediatric Bleeding Questionnaire in Turkish Children with von Willebrand Disease and Platelet Function Disorders. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015;21(6):565-569.
7. Bidlingmaier C, Grote, V., Budde, U., Olivieri, M., Kurnik, K. Prospective evaluation of a pediatric bleeding questionnaire and the ISTH bleeding assessment tool in children and parents in routine clinical practice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(7):1335-1341.
8. Marcus PD, Nire, K. G., Grooms, L., Klima, J., ÖBrien S, H. The power of a standardized bleeding score in diagnosing paediatric type 1 von Willebrand's disease and platelet function defects. *Haemophilia*. 2011;17(2):223-227.
9. Bujnicki HC, Sidonio, R. F., Kempton, C., Kouides, P. A., Kulkarni, R., Nugent, D. J., Yee, D. L., Moore, C. G., Ragni, M. V. Screening for von Willebrand disease in children: a case-control study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(5):1086-1089.
10. Bowman M, Riddel, J., Rand, M. L., Tosetto, A., Silva, M., James, P. D. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(8):1418-1421.
11. Tosetto A, Castaman, G., Rodeghiero, F. Evidence-based diagnosis of type 1 von Willebrand disease: A Bayes theorem approach. *Blood*. 2008;111(8):3998-4003.
12. Philipp CS, Faiz, A., Dowling, N. F., Beckman, M., Owens, S., Ayers, C., Bachmann, G. Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;198(2):163.e161-163.e168.
13. Bowman M, Mundell, G., Grabell, J., Hopman, W. M., Rapson, D., Lillicrap, D., James, P. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(12):2062-2066.
14. Tosetto A, Rodeghiero, F., Castaman, G., Goodeve, A., Federici, A. B., Batlle, J., Meyer, D., Fressinaud, E., Mazurier, C., Goudemand, J., Eikenboom, J., Schneppenheim, R., Budde, U., Ingerslev, J., Vorlova, Z., Habart, D., Holmberg, L., Lethagen, S., Pasi, J., Hill, F., Peake, I. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: Results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(4):766-773.
15. Rodeghiero F, Castaman, G., Tosetto, A., Batlle, J., Baudo, F., Cappelletti, A., Casana, P., De Bosch, N., Eikenboom, J. C., Federici, A. B., Lethagen, S., Linari, S., Srivastava, A. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study.[Erratum appears in *J Thromb Haemost*. 2006 Apr;4(4):925]. *J Thromb Haemost*. 2005;3(12):2619-2626.

QUESITO 2

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

I test più recenti che valutano l'attività di legame piastrinico della funzione VWF (VWF:GplbR, VWF:GplbM) rispetto a VWF:RCo dovrebbero essere utilizzati per diagnosticare la malattia di von Willebrand in pazienti sospettati di VWD?	
POPOLAZIONE:	Pazienti sospettati di malattia di von Willebrand (VWD)
INTERVENTO:	Test più recenti (VWF:GplbR, VWF:GplbM)
CONFRONTO:	VWF: RCo
SCOPO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD
RUOLO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD
TRATTAMENTI CORRELATI:	Desmopressina, Acido Tranexamico, Fattore sostitutivo
RISULTATI ATTESI:	VWF:RCo – Falso positivo, VWF:RCo – Falso negativo, VWF:RCo – Vero positivo, VWF:RCo – Vero negativo Sanguinamento maggiore, trasfusione e trattamento, perdita di sangue, sanguinamento gastrointestinale, gravità dei sintomi, sanguinamento minore, mortalità.
COLLOCAMENTO:	Ambulatorio
PROSPETTIVA:	Raccomandazione clinica – prospettiva della popolazione
SFONDO:	La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più comune conosciuta negli esseri umani: sebbene si stima colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti non vengono mai diagnosticati. La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono numerosi test di laboratorio (Pathare, 2018). La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono la correlazione tra i risultati clinici e quelli di laboratorio. I test di laboratorio iniziali raccomandati includono la misurazione dell'antigene plasmatico del VWF (VWF:Ag), dell'attività VWF legante il GP Ib delle piastrine (ad esempio VWF:RCo) e del FVIII:C (Chenn, 2011, Favalaro, 2016). I metodi automatizzati per misurare l'attività del VWF stanno diventando ampiamente utilizzati e presentano vantaggi e limiti (Kessler, 2017, Higgins, 2018).
SOTTOGRUPPI:	
CONFLITTO D'INTERESSI:	Sono state applicate la dichiarazione di conflitto di interessi e le politiche di gestione di COI e tutti i membri del panel hanno votato (determinando la direzione e la forza della raccomandazione). Nessun membro del panel si è ritirato a causa del rischio di conflitti di interessi.

VALUTAZIONE

Problema Il problema è prioritario?		
GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente Sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più comune conosciuta negli esseri umani: sebbene si stima colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti non vengono mai diagnosticati. La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono numerosi test di laboratorio (Pathare, 2018). La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono una correlazione tra i risultati clinici e quelli di laboratorio. I test di laboratorio iniziali raccomandati includono misurazioni dell'antigene plasmatico del VWF (VWF:Ag), dell'attività VWF legante il GP Ib delle piastrine (ad esempio VWF:RCO) e del FVIII:C (Chenn, 2011).</p>	<p>Questa domanda è stata giudicata prioritaria tra le molte domande da affrontare in queste linee guida.</p>
Precisione del test Quanto è accurato il test?		
GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto impreciso <input type="radio"/> Impreciso <input checked="" type="radio"/> Preciso <input type="radio"/> Molto accurato <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non Sapere	<p>VWF:RCO: - range di sensibilità in 4 studi* con 337 pazienti: da 0,83 a 1,00 - range di specificità in 4 studi* con 587 pazienti: da 0,87 a 0,95</p> <p>VWF:GplbR: - l'intervallo di sensibilità in 4 studi* con 404 pazienti: da 0,80 a 1,00 - range di specificità in 4 studi* con 575 pazienti: da 0,81 a 0,97</p> <p>VWF:GplbM: - l'intervallo di sensibilità in 2 studi con 249 pazienti: da 0,62 a 0,82 - range di specificità in 2 studi con 513 pazienti: da 0,90 a 0,97</p> <p>* Tre dei quattro studi (Boender (2018), Vangenechten (2018) e Sagheer (2016)) hanno esaminato l'accuratezza dei test per classificare i pazienti con VWD di tipo 2 (utilizzando un rapporto di 0,6), non per diagnosticare la VWD.</p> <p>Vedi SOF</p>	<p>Sulla base dell'accuratezza dei test diagnostici disponibili, sembrano esserci risultati comparabili tra i diversi test, tuttavia, vi è preoccupazione sull'utilizzo dei test in popolazioni specifiche, che potrebbero influenzare l'accuratezza di questo test, come l'uso di VWF:RCO in pazienti con Variante D1472H (presente nel 67% dei pazienti afroamericani con VWF basso e nel 17% dei caucasici). Gli studi inclusi non includono una vasta popolazione africana.</p> <p>La questione diventa importante quando il paziente ha livelli borderline, tuttavia, gli studi hanno incluso pazienti con l'intero spettro dei livelli di VWF, rendendo i livelli borderline del fattore non un problema nell'evidenza. Inoltre, i test più recenti superano l'imprecisione dei livelli testati con VWF:RCO quando i livelli sono bassi.</p>
Effetti desiderabili Quanto sono sostanziali gli effetti attesi auspicabili?		
GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Piccolo <input checked="" type="radio"/> Moderata	<p>Vero positivo: Si tratta di pazienti affetti da VWD e che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla riduzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo: Si tratta di pazienti che non avevano la VWD e che sono stati</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Opportunamente non riceveranno cure per la VWD e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Falso negativo: Si tratta di pazienti affetti da VWD ma che non hanno ricevuto la diagnosi e verranno rimandati a casa senza un trattamento adeguato. Sono sottoposti al rischio di sanguinamenti prolungati e abbondanti a causa del mancato trattamento.</p> <p>Falso positivo: Questi sono pazienti che non avevano la VWD ma che saranno etichettati come affetti da VWD; saranno poi identificati come non affetti da VWD a successivi esami del sangue. Possono trarre beneficio dal trattamento se soffrono di altri disturbi emorragici, ma possono essere sottoposti agli effetti collaterali del trattamento.</p>	
Effetti indesiderati Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?		
GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Piccolo <input checked="" type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Vero positivo: Si tratta di pazienti affetti da VWD e che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla riduzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo: Si tratta di pazienti che non avevano la VWD e che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Opportunamente non riceveranno cure per la VWD e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Falso negativo: Si tratta di pazienti affetti da VWD ma che non hanno ricevuto la diagnosi e verranno rimandati a casa senza un trattamento adeguato. Sono sottoposti al rischio di sanguinamenti prolungati e abbondanti a causa del mancato trattamento.</p> <p>Falso positivo: Questi sono pazienti che non avevano la VWD ma che saranno etichettati come affetti da VWD; saranno poi identificati come non affetti da VWD a successivi esami del sangue. Possono trarre beneficio dal trattamento se soffrono di altri disturbi emorragici, ma possono essere sottoposti agli effetti collaterali del trattamento.</p>	<p>Conseguenze e problemi di sovradiagnosi e sottodiagnosi.</p>
Certezza dell'evidenza dell'accuratezza del test Qual è la certezza complessiva dell'evidenza dell'accuratezza del test?		
GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input checked="" type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>Il rischio di bias valutato utilizzando lo strumento QUADAS è grave, a causa del grave rischio di bias nella selezione dei pazienti dovuto al disegno caso-controllo utilizzato in alcuni studi. Inoltre, gli articoli affrontavano indirettamente la questione PICO poiché i risultati dell'accuratezza dei test diagnostici venivano utilizzati per classificare i pazienti con VWD negli studi e non per diagnosticare la VWD. Tuttavia, i risultati sono stati precisi e coerenti tra i diversi studi. Ciò fornisce una certezza complessivamente bassa dell'evidenza per la sensibilità e la specificità in tutti i test.</p> <p>Per i dettagli della valutazione QUADAS, riferirsi a: James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv 2021; 5:280.</p>	

Certeza dell'evidenza degli effetti del test Qual è la certezza complessiva delle prove per eventuali benefici diretti, effetti avversi o oneri del test critici o importanti?		
GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input checked="" type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>Poiché il test VWF:RCo dipende dal legame del VWF al recettore piastrinico GPIIb in presenza di ristocetina, alcune varianti del gene VWF possono influenzare la misurazione dell'"attività VWF" mediante questo test per cui il test potrebbe non riflettere un difetto funzionale o un vero rischio emorragico (Flood, 2010). Fare affidamento solo su VWF:RCo per scopi diagnostici può essere un errore nei pazienti con mutazione D1472H (Christopherson, 2019). Infatti i soggetti con D1472H hanno una diminuzione significativa del rapporto VWF:RCo/VWF:Ag rispetto a quelli senza D1472H, simile ai risultati nella popolazione sana di controllo (Flood, 2013).</p>	<p>Esiste una variabilità nel test VWF:RCo, che potrebbe essere dovuta a cambiamenti legati all'età nei livelli dei fattori e alla qualità del laboratorio che esegue l'analisi (manipolazione dei campioni, misure della fase pre-analitica). La standardizzazione tra i laboratori aiuterebbe a ottenere risultati più accurati.</p>
Certeza dell'evidenza degli effetti della gestione Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti della gestione guidata dai risultati dei test?		
GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input checked="" type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>Vedi sopra</p>	<p>Le dosi di trattamento con i concentrati di VWF vengono calcolate attualmente in base al test di attività del VWF correlato alla ristocetina (VWF:RCo). La diagnosi di VWD è impegnativa e richiede l'esecuzione di numerosi test di laboratorio che determineranno anche il tipo di malattia. Esistono alcune limitazioni nei test diagnostici di laboratorio, nonché la sovrapposizione di sintomi emorragici lievi non specifici tra individui sani e pazienti con VWD. I risultati possono confermare o escludere una diagnosi precedente che potrebbe influire sulla comprensione del sanguinamento da parte del paziente e potrebbe aiutare nella gestione per evitare un sanguinamento eccessivo.</p>
Certeza dell'evidenza del risultato/gestione del test Quanto è certo il legame tra i risultati dei test e le decisioni del management?		
GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		
Certeza degli effetti Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti del test?		

GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto basso ○ Basso ○ Moderata ○ Alto ○ Nessuno studio incluso 		
Valori C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?		
GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ● Possibile incertezza o variabilità importante ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>I pazienti hanno molta familiarità con il prelievo di sangue per test di laboratorio per qualsiasi motivo. I prelievi ben addestrati presso i centri di cura delle malattie del sangue sono efficienti e hanno una buona tecnica, il che significa pochi o nessun livido derivante dai prelievi di sangue per test di laboratorio ematologici specializzati (Aschman, 2014). I pazienti desiderano test affidabili e che non debbano essere ripetuti in più occasioni. Le preoccupazioni o le preferenze dei pazienti specifiche per questi laboratori specializzati non sono diverse da quelle di altre tecniche di analisi del sangue, ma sorgono preoccupazioni riguardo al valore limite utilizzato. (Baker, 2019).</p>	<p>Sebbene i pazienti siano interessati ai risultati dei test dell'antigene e dell'attività, ma spesso abbiano scarsa conoscenza dei test e delle soglie diagnostiche, desiderano una diagnosi accurata che conduca a un trattamento adeguato. I pazienti apprezzano linee guida chiare e coerenti sulle ragioni delle diverse scelte di test e sulle soglie diagnostiche utilizzate, poiché i pazienti sono frustrati quando non sono in grado di determinare se hanno o meno la VWD. Parlando con altri che hanno la VWD, i pazienti possono desiderare gli stessi test indipendentemente</p> <p>bisogno in modo che possano confrontare i risultati tra loro. L'antigene e l'attività del VWF sono variabili continue con un aumento continuo del rischio di sanguinamento con livelli più bassi. Il fenotipo clinico è determinato non solo dai livelli.</p> <p>I risultati possono confermare o escludere una diagnosi precedente che potrebbe influenzare la comprensione del paziente riguardo al sanguinamento e al suo trattamento e potrebbe provocare la paura di sanguinamento (o trombosi) se il trattamento viene modificato. Può anche avere un impatto sulla scelta professionale del paziente e sulle sue esigenze chirurgiche e procedurali.</p> <p>I pazienti attribuiscono valore alla tempistica con cui ottengono i risultati del test e talvolta non li ricevono.</p>
Equilibrio degli effetti L'equilibrio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il 		

confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è favorevole all'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		
--	--	--

Risorse richieste
 Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?

GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																								
<input type="radio"/> Grandi costi <input type="radio"/> Costi moderati <input checked="" type="radio"/> Costi e risparmi irrisonori <input type="radio"/> Risparmio moderato <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Costi test per paziente <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Tariffa regionale (x 1 test)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Test DDAVP (12 test: basale, 1h, 2h, 4h) FVIII:C-VWF:Ag-VWF Activity (e.g. VWF:GPIbR) for each time point</td> <td>177</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor platelet-dependent activity (e.g. VWF:GPIbR)</td> <td>14.75</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag)</td> <td>14.75</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor Collagen binding activity (VWF:CB)</td> <td>14.75</td> </tr> <tr> <td>DNA extraction</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Genetic analysis Sanger</td> <td>156</td> </tr> <tr> <td>Genetic analysis Next generation sequencing (single gene)</td> <td>518</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor multimeric pattern</td> <td>24.8</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor binding to FVIII (VWF:FVIII:B)</td> <td>29.5</td> </tr> <tr> <td>Measure of factor VIII coagulant activity (FVIII:C)</td> <td>14.75</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor propeptide (VWFpp)</td> <td>14.75</td> </tr> </tbody> </table>	Test	Tariffa regionale (x 1 test)	Test DDAVP (12 test: basale, 1h, 2h, 4h) FVIII:C-VWF:Ag-VWF Activity (e.g. VWF:GPIbR) for each time point	177	Measure of von Willebrand factor platelet-dependent activity (e.g. VWF:GPIbR)	14.75	Measure of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag)	14.75	Measure of von Willebrand factor Collagen binding activity (VWF:CB)	14.75	DNA extraction	40	Genetic analysis Sanger	156	Genetic analysis Next generation sequencing (single gene)	518	Measure of von Willebrand factor multimeric pattern	24.8	Measure of von Willebrand factor binding to FVIII (VWF:FVIII:B)	29.5	Measure of factor VIII coagulant activity (FVIII:C)	14.75	Measure of von Willebrand factor propeptide (VWFpp)	14.75	Di solito, il prezzo è paragonabile tra i test, tuttavia, il costo sostenuto dal paziente e il costo per il laboratorio saranno diversi a seconda di molteplici fattori.
Test	Tariffa regionale (x 1 test)																									
Test DDAVP (12 test: basale, 1h, 2h, 4h) FVIII:C-VWF:Ag-VWF Activity (e.g. VWF:GPIbR) for each time point	177																									
Measure of von Willebrand factor platelet-dependent activity (e.g. VWF:GPIbR)	14.75																									
Measure of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag)	14.75																									
Measure of von Willebrand factor Collagen binding activity (VWF:CB)	14.75																									
DNA extraction	40																									
Genetic analysis Sanger	156																									
Genetic analysis Next generation sequencing (single gene)	518																									
Measure of von Willebrand factor multimeric pattern	24.8																									
Measure of von Willebrand factor binding to FVIII (VWF:FVIII:B)	29.5																									
Measure of factor VIII coagulant activity (FVIII:C)	14.75																									
Measure of von Willebrand factor propeptide (VWFpp)	14.75																									

Certezza dell'evidenza delle risorse necessarie
 Qual è la certezza dell'evidenza del fabbisogno di risorse (costi)?

GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		<p>Il costo e la difficoltà di un buon controllo di qualità di questi test rendono questi esami meno accessibili. È difficile eseguire test multipli a causa di considerazioni relative ai costi e al fatto che il rimborso è disponibile solo per un numero limitato di test in un singolo paziente. I medici dovrebbero scegliere i test che hanno requisiti di base e quindi identificare quelli che potrebbero essere utili in contesti in cui le risorse non rappresentano un grosso problema.</p>
Efficacia dei costi Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input checked="" type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente è favorevole all'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>In un modello analitico decisionale di Markov che prendeva una prospettiva sociale e i costi espressi in dollari USA del 2007, il costo del test per la VWD sugli adolescenti con menorragia era di \$ 1.790, contro i \$ 1.251 per il mancato test per la VWD. L'efficacia del non test negli anni di vita aggiustati per la qualità (QALY) guadagnati (14.237 QALY) era simile alla strategia di test VWD (14.246 QALY). Rispetto al non test per la VWD, lo screening per la VWD ha avuto un rapporto costo-efficacia incrementale di 62.791 dollari per QALY, un valore generalmente considerato economicamente ragionevole (Sidonio, 2010).</p>	<p>Dovrebbero essere fatte considerazioni sul costo complessivo del mancato test per la VWD.</p>
Equità Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente		<p>I nuovi test potrebbero essere disponibili solo nei centri di riferimento per la gestione dell'emofilia e molti pazienti afferenti a centri periferici potrebbero non aver accesso a questi test.</p>

<p>aumentato</p> <p><input type="radio"/> È aumentato</p> <p><input type="radio"/> Varia</p> <p><input type="radio"/> Non lo so</p>		
<p>Accettabilità</p> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?</p>		
<p>GIUDIZIO</p> <p><input type="radio"/> NO</p> <p><input type="radio"/> Probabilmente no</p> <p><input type="radio"/> Probabilmente sì</p> <p><input checked="" type="radio"/> Sì</p> <p><input type="radio"/> Varia</p> <p><input type="radio"/> Non lo so</p>	<p>PROVE DI RICERCA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p> <p>Generalmente tutti i pazienti accettano gli esami del sangue in questione.</p>
<p>Fattibilità</p> <p>L'intervento è realizzabile?</p>		
<p>GIUDIZIO</p> <p><input type="radio"/> NO</p> <p><input type="radio"/> Probabilmente no</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì</p> <p><input type="radio"/> Sì</p> <p><input type="radio"/> Varia</p> <p><input type="radio"/> Non lo so</p>	<p>PROVE DI RICERCA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p> <p>I test dell'antigene e dell'attività hanno una disponibilità limitata: quelli disponibili nella maggior parte dei centri abitati più grandi avranno test centralizzati in centri specializzati.</p> <p>VWF:Ag è disponibile solo negli ospedali con laboratori di coagulazione speciali e i laboratori di coagulazione speciali di solito eseguono solo il VWF:RCo o uno dei test più recenti.</p> <p>Le regioni differiscono per quanto riguarda le problematiche per accedere ai test (invii all'interno del sistema e questioni logistiche come viaggiare per centinaia di chilometri), quindi i test vengono spesso inviati ai laboratori di riferimento (con tutte le questioni relative alle variabili pre-analitiche, inclusa la raccolta e il trasporto dei campioni che possono influenzare l'affidabilità dei risultati) al di fuori dei centri accademici medio-grandi. Anche quando i test sono disponibili in centri non accademici più piccoli, i risultati possono differire rispetto a quelli dei grandi centri di riferimento.</p> <p>A seconda di dove i pazienti possono sottoporsi ai test, potrebbero esserci variazioni nei risultati.</p> <p>Spesso è necessario ripetere i test, soprattutto se eseguiti in un momento di stress (a seguito di una procedura) o in periodi di anemia significativa. Questo problema è illustrato nel caso di ragazze</p>

		<p>adolescenti sottoposte a valutazione durante un episodio di sanguinamento mestruale abbondante. I livelli possono essere elevati rispetto al basale e oscurare la diagnosi di VWD o del suo sottotipo. È possibile affermare che una o due misure di attività non sono accurate e ne riducono l'uso, ma molti laboratori sono vincolati da contratti di servizio gestito e l'esecuzione di tutti i laboratori come un unico test "migliore" spesso non è fattibile.</p> <p>Un altro problema di fattibilità è la disponibilità del test e i tempi di consegna in ambito peri-operatorio.</p> <p>Alcuni test, come il VWF:RCo, hanno un notevole coefficiente di variazione, che può influenzare la ricerca di laboratorio. Inoltre, le variazioni fisiologiche o indotte dei livelli plasmatici di VWF possono anche influenzare la diagnosi di casi limite, in particolare di VWD di tipo 1 e bassi livelli di VWF.</p>
--	--	---

SINTESI DELLE DECISIONI

PROBLEMA	GIUDIZIO						
	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Impreciso	Preciso	Molto accurato		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERATI	Banale	Piccolo	Moderata	Grande		Varia	Non lo so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderata	Piccolo	Banale		Varia	Non lo so
CERTEZZA DELLA PROVA DELL'ACCURATEZZA DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DELLA GESTIONE	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEL RISULTATO/GESTIONE DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DEGLI EFFETTI	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna incertezza o variabilità importante			

BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non lo so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi irrisoni	Risparmio moderato	Grandi risparmi	Varia	Non lo so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto basso	Basso	Moderata	Alto			Nessuno studio incluso
EFFICACIA DEI COSTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	È aumentato	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per il confronto ○	Raccomandazione condizionale per l'intervento ●	Forte raccomandazione per l'intervento ○
--	---	---	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il panel suggerisce l'uso dei test più recenti che misurano l'attività di legame piastrinico del VWF (ad esempio VWF:GPIbM, VWF:GPIbR) rispetto al VWF:RCo (test automatizzato o non automatizzato) per la diagnosi di VWD.

(Raccomandazione condizionata basata sulla scarsa certezza delle prove)

Nota:

- Una considerazione critica è la scarsa prestazione del VWF:RCo in specifici gruppi di pazienti come gli afroamericani

Dichiarazione di buona pratica:

- I test dell'attività del VWF devono essere eseguiti in un laboratorio con competenze adeguate.

Giustificazione

Il panel delle linee guida ha stabilito che vi è scarsa certezza nell'evidenza di un beneficio netto per la salute derivante dall'uso di VWF:GPIbR e VWF:GPIbM rispetto a VWF:RCo in pazienti sospettati di VWD. Altri criteri EtD erano generalmente a favore dell'utilizzo di VWF:GPIbR e VWF:GPIbM in modo che le conseguenze desiderabili fossero maggiori di quelle indesiderabili.

Priorità di ricerca

- Variabilità dei diversi saggi nei diversi gruppi etnici.

Evidence Profile

Test più recenti: VWF:GpIbR , VWF:GpIbM	Numero di risultati per 1.000 pazienti testati (IC 95%)						N° di partecipanti (studi)	Certezza della prova (GRADE)		
	Prevalenza 3%		Prevalenza 20%		Prevalenza 50%					
	Test più recenti	VWF: RCo	Test più recenti	VWF: RCo	Test più recenti	VWF: RCo				
Pazienti veri positivi (TP) con VWD	da 24 a 30	Da 25 a 30	da 160 a 200	da 166 a 200	da 400 a 500	da 415 a 500	404 (4)	⊕⊕○○ BASSO ^{a,b}		
	Da 1 a 0 TP in meno in test più recenti		Da 6 a 0 TP in meno in test più recenti		Da 15 in meno a 0 TP in test più recenti					
Pazienti falsi negativi (FN) classificati erroneamente come non affetti da VWD	da 0 a 6	da 0 a 5	da 0 a 40	da 0 a 34	da 0 a 100	da 0 a 85			584 (4)	⊕○○○ MOLTO BASSO ^{a, b, c}
	Da 1 in più a 0 FN in meno nei test più recenti		Da 6 in più a 0 FN in meno nei test più recenti		Da 15 in più a 0 FN in meno nei test più recenti					
Pazienti veri negativi (TN) senza VWD	da 786 a 941	da 844 a 922	da 648 a 776	da 696 a 760	da 405 a 485	da 435 a 475	584 (4)	⊕○○○ MOLTO BASSO ^{a, b, c}		
	Da 58 in meno a 19 TN in test più recenti		Da 48 in meno a 16 TN in test più recenti		Da 30 in meno a 10 TN in test più recenti					
Pazienti falsi positivi (TP) classificati erroneamente come affetti da VWD	da 29 a 184	da 48 a 126	da 24 a 152	da 40 a 104	da 15 a 95	da 25 a 65			584 (4)	⊕○○○ MOLTO BASSO ^{a, b, c}
	Da 58 in più a 19 FP in meno in test più recenti		Da 48 in più a 16 FP in meno in test più recenti		Da 30 in più a 10 FP in meno in test più recenti					

- Grave rischio di bias nella selezione dei pazienti dovuto al disegno caso-controllo
- Gli studi non includono un numero considerevole di pazienti afroamericani e quindi non considerano la variante D1472H.
- Considerare gli estremi dell'intervallo di confidenza può portare a una decisione diversa su quale test utilizzare

Author	Year	Pts	Test 1	Test 2	Test 3	Cor 1-2	Cor 2-3	Cor 1-3
Boender, J	2018	618	BC-VWF:Rco	VWF:GPIbR	VWF:GPIbM	0.957	0.984	0.959
Szederjesi A	2018	95	BC-VWF:Rco	VWF:GPIbR	VWF:GPIbM	0.963		0.989
Sagheer, S	2016	60	VWF:RCo[Agg]	VWF:GPIbR	VWF:Ab	0.954		0.938
Favaloro E	2016	535	VWF:RCo[Agg]	VWF:GPIbR	VWF:GPIbM	0.928		0.942

Timm A	2015	170	BC-VWF:Rco	VWF:GPIbR	VWF:GPIbM	0.927	0.921	0.912
Stitt C	2014	37	BC-VWF:Rco	VWF:GPIbM		0.989		
Patzke, J	2014	580	BC-VWF:Rco	VWF:GPIbM		0.99		
Geisen, U	2014	432	BC-VWF:Rco	VWF:GPIbM		0.96		
Favaloro, E	2014	600	BC-VWF:Rco	VWF:GPIbM		0.958		
De Maistre	2014	122	VWF:RCo[Agg]	VWF:RCo[Acu]	VWF:GPIbM	0.977		0.965
Costa Pinto	2014	176	VWF:RCo[Agg]	VWF:RCo[Acu]		0.92		
Verfaillie, C	2013	50	VWF:GPIbR	VWF:Ab	VWF:RCo[Agg]	0.94		0.77
Lawrie, A	2013	180	BC-VWF:RCo	VWF:GPIbM		0.97		
Cabrera, N	2013	91	VWF:RCo[Agg]	VWF:GPIbR		0.92		
Trossaert, M	2011	268	VWF:Ab	BC-VWF:Rco		0.89		
Chen, D	2011	468	BC-VWF:Rco	VWF:Ab		0.93		
Bowyer, A	2011	53	VWF:RCo[Agg]	BC-VWF:Rco		0.91		
Chen, D	2008	35	VWF:Rco [Agg]	VWF:Rco (Flow Cyt)		0.86		
Pinol, M	2007	127	VWF:Rco [Agg]	VWF:Ab		0.956		
Vleeschauwer, A	2006	148	VWF:Rco [Agg]	VWF:Ab		0.84		
Sucker, C	2006	300	VWF:Ab	BC-VWF:Rco		0.88		
Strandberg, K	2006	478	VWF:Rco [Agg]	BC-VWF:Rco		0.96		
Vanhoorelbeke, K	2005	92	VWF:Rco [Agg]	VWF:RCo ELISA		0.963		
Lattuada, A	2004	95	VWF:Rco [Agg]	BC-VWF:Rco		0.61		
Federici, A	2004	122	VWF:Rco [Agg]	VWF:RCo ELISA		0.93		

Riferimenti

1. I. M. Vangenechten K, Smejkal, P., Zapletal, O., Michiels, J. J., Moore, G. W., Gadisseur, A. A comparative analysis of different automated von Willebrand factor glycoprotein Ib-binding activity assays in well typed von Willebrand disease patients. *J Thromb Haemost* 2018;16:1268–77
2. Boender J, Eikenboom, J., van der Bom, J. G., Meijer, K., de Meris, J., Fijnvandraat, K., Cnossen, M. H., Laros-van Gorkom, B. A. P., van Heerde, W. L., Mauser-Bunschoten, E. P., de Maat, M. P. M., Leebeek, F. W. G. Clinically relevant differences between assays for von Willebrand factor activity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(12):2413-2424.
3. A. B. Szederjesi L, Budde, U., Castaman, G., Lawrie, A. S., Liu, Y., Montgomery, R., Peyvandi, F., Schneppenheim, R., Varkonyi, A., Patzke, J., Bodo, I. An international collaborative study to compare different von Willebrand factor glycoprotein Ib binding activity assays: the COMPASS-VWF study. 2018.
4. Sagheer S, Rodgers, S., Yacoub, O., Dauer, R., McRae, S., Duncan, E. Comparison of von Willebrand factor (VWF) activity levels determined by HemosIL AcuStar assay and HemosIL LIA assay with ristocetin cofactor assay by aggregometry. *Haemophilia*. 2016;22(3):e200-e207.
5. Favalaro EJ, Mohammed, S. Evaluation of a von Willebrand factor three test panel and chemiluminescent-based assay system for identification of, and therapy monitoring in, von Willebrand disease. *Thrombosis Research*. 2016;141:202-211.
6. Timm A, Hillarp, A., Philips, M., Goetze, J. P. Comparison of automated von Willebrand factor activity assays. *Thrombosis Research*. 2015;135(4):684-691.
7. Reilly-Stitt C, Coppell, J., Mumford, A. D. Discrepancy in von Willebrand factor activity determined by ristocetin cofactor and immunoturbidometric assays. *Haemophilia*. 2014;20(4):e341-e344.
8. Patzke J, Budde, U., Huber, A., Mendez, A., Muth, H., Obser, T., Peerschke, E., Wilkens, M., Schneppenheim, R. Performance evaluation and multicentre study of a von Willebrand factor activity assay based on GPIIb binding in the absence of ristocetin. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2014;25(8):860-870.
9. Geisen U, Zieger, B., Nakamura, L., Weis, A., Heinz, J., Michiels, J. J., Heilmann, C. Comparison of von Willebrand factor (VWF) activity VWF:Ac with VWF ristocetin cofactor activity VWF:RCO. *Thrombosis Research*. 2014;134(2):246-250.
10. Favalaro EJ, Mohammed, S. Towards improved diagnosis of von Willebrand disease: Comparative evaluations of several automated von Willebrand factor antigen and activity assays. *Thrombosis Research*. 2014;134(6):1292-1300.
11. de Maistre E, Volot, F., Mourey, G., Aho, L. S., Ternisien, C., Briquel, M. E., Bertrand, M. A., Tardy, B., Frotscher, B., Nguyen, P., Dumont, L., Vandroux, D., Hezard, N., Trossaert, M. Performance of two new automated assays for measuring von Willebrand activity: HemosIL AcuStar and Innovance. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;112(4):825-830.
12. Costa-Pinto J, Perez-Rodriguez, A., Gomez-del-Castillo, M. D. C., Loures, E., Rodriguez-Trillo, A., Batlle, J., Lopez-Fernandez, M. F. Diagnosis of inherited von Willebrand disease: Comparison of two methodologies and analysis of the discrepancies. *Haemophilia*. 2014;20(4):559-567.
13. Verfaillie CJ, De Witte, E., Devreese, K. M. J. Validation of a new panel of automated chemiluminescence assays for von Willebrand factor antigen and activity in the screening for von Willebrand disease. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2013;35(5):555-565.
14. Lawrie AS, Stufano, F., Canciani, M. T., Mackie, I. J., Machin, S. J., Peyvandi, F. A comparative evaluation of a new automated assay for von Willebrand factor activity. *Haemophilia*. 2013;19(2):338-342.
15. Cabrera N, Moret, A., Caunedo, P., Cid, A. R., Vila, V., Espana, F., Aznar, J. A. Comparison of a new chemiluminescent immunoassay for von Willebrand factor activity with the ristocetin cofactor-induced platelet agglutination method. *Haemophilia*. 2013;19(6):920-925.
16. Lasne D, Dey, C., Dautzenberg, M. D., Cherqaoui, Z., Monge, F., Aouba, A., Torchet, M. F., Geloën, D., Landais, P., Rothschild, C. Screening for von Willebrand disease: Contribution of an automated assay for von Willebrand factor activity. *Haemophilia*. 2012;18(3):e158-e163.
17. Trossaert M, Ternisien, C., Lefrançois, A., Llopis, L., Goudemand, J., Sigaud, M., Fouassier, M., Caron, C. Evaluation of an automated von willebrand factor activity assay in von Willebrand disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17(6):E25-E29.
18. Chen D, Tange, J. I., Meyers, B. J., Pruthi, R. K., Nichols, W. L., Heit, J. A. Validation of an automated latex particle-enhanced immunoturbidimetric von Willebrand factor activity assay. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(10):1993-2002.
19. Bowyer AE, Shepherd, F., Kitchen, S., Makris, M. A rapid, automated VWF ristocetin cofactor activity assay improves reliability in the diagnosis of von Willebrand disease. *Thrombosis Research*. 2011;127(4):341-344.
20. Chen D, Daigh, C. A., Hendricksen, J. I., Pruthi, R. K., Nichols, W. L., Heit, J. A., Owen, W. G. A highly-sensitive plasma von Willebrand factor ristocetin cofactor (VWF:RCO) activity assay by flow cytometry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(2):323-330.

21. Salem RO, Van Cott, E. M. A new automated screening assay for the diagnosis of von Willebrand disease. *American Journal of Clinical Pathology*. 2007;127(5):730-735.
22. Pinol M, Sales, M., Costa, M., Tosetto, A., Canciani, M. T., Federici, A. B. Evaluation of a new turbidimetric assay for von Willebrand factor activity useful in the general screening of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2007;92(5):712-713.
23. Vleeschauwer AD, Devreese, K. Comparison of a new automated von Willebrand factor activity assay with an aggregation von Willebrand ristocetin cofactor activity assay for the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2006;17(5):353-358.
24. Sucker C, Senft, B., Scharf, R. E., Zotz, R. B. Determination of von Willebrand factor activity: Evaluation of the HaemosILTM assay in comparison with established procedures. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2006;12(3):305-310.
25. Strandberg K, Lethagen, S., Andersson, K., Carlson, M., Hillarp, A. Evaluation of a rapid automated assay for analysis of von Willebrand ristocetin cofactor activity. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2006;12(1):61-67.
26. Vanhoorelbeke K, Pareyn, I., Schlamadinger, A., Vauterin, S., Hoylaerts, M. F., Arnout, J., Deckmyn, H. Plasma glycolalcin as a source of GPIIb/IIIa in the von Willebrand factor ristocetin cofactor ELISA. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005;93(1):165-171.
27. Redaelli R, Corno, A. R., Borroni, L., Mostarda, G., Nichelatti, M., Morra, E., Baudo, F. Von Willebrand factor ristocetin cofactor (VWF:RCo) assay: Implementation on an automated coagulometer (ACL). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(12):2684-2688.
28. Lattuada A, Preda, L., Sacchi, E., Gallo, L., Federici, A. B., Rossi, E. A rapid assay for ristocetin cofactor activity using an automated coagulometer (ACL 9000). *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2004;15(6):505-511.
29. Federici AB, Canciani, M. T., Forza, I., Mannucci, P. M., Marchese, P., Ware, J., Ruggeri, Z. M. A sensitive ristocetin co-factor activity assay with recombinant glycoprotein Iba/IIb for the diagnosis of patients with low von Willebrand factor levels. *Haematologica*. 2004;89(1):77-85.
30. Favalaro EJ, Pasalic L, Curnow J. Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update. *Pathology*. 2016;48(4):303-318. doi:10.1016/j.pathol.2016.03.001
31. Higgins, Andrew J. Goodwin. Automated assays for von Willebrand factor activity Russell A. *Am J Hematol*. 2018;94:496–503.
32. Keesler, DA, Flood, VH. Current issues in diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018; 2: 34– 41.

QUESITO 3

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

Nei pazienti con pregressa diagnosi di VWD in cui i livelli di VWF si siano normalizzati con l'avanzare dell'età, è preferibile ripetere il processo diagnostico o rimuovere la diagnosi?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con diagnosi di VWD precedentemente confermata e livelli di VWF normalizzati con l'età
INTERVENTO:	riconsiderare la diagnosi
CONFRONTO:	rimuovere la diagnosi
RISULTATI PRINCIPALI:	Variazione del VWF:Ag con l'avanzare dell'età; Frequenza di normalizzazione dei livelli di VWF.; Sanguinamento con normalizzazione dei livelli di VWF; score emorragico in pazienti con livelli normalizzati;
COLLOCAMENTO:	Ambulatorio
PROSPETTIVA:	Raccomandazione clinica – prospettiva della popolazione
SFONDO:	<p>Molteplici variabili che influenzano i livelli di VWF possono rendere difficile una diagnosi certa di VWD. Nel complesso, livelli lievemente ridotti di VWF:Ag e VWF:RCo non sempre stabiliscono una diagnosi di VWD; al contrario, una modesta riduzione o normalità dei livelli di VWF:Ag e VWF:RCo non sempre escludono la diagnosi. Inoltre, mentre il test VWF:Ag ha una buona precisione e riproducibilità, il test VWF:RCo presenta una maggiore variabilità, con conseguente rischio di diagnosi e/o classificazione errate (Bucciarelli, 2013).</p> <p>Non sono disponibili dati per affermare che l'incremento dell'età nei pazienti con VWD sia accompagnato da un cambiamento dei sintomi mentre si tiene conto delle comorbidità e fino a quando non sarà dimostrato che un aumento dei livelli di VWF previene il sanguinamento, gli operatori sanitari devono esercitare la massima cautela nel rimuovere una precedente diagnosi di VWD o di altro disturbo emorragico. I dati mostrano che circa il 43% dei pazienti precedentemente diagnosticati con VWD presenta livelli normalizzati con l'età (Borghi, 2017; Nummi, 2017; Rydz, 2015; Abu Ismail, 2017).</p>
CONFLITTO D'INTERESSI:	Sono state applicate la dichiarazione di conflitto di interessi e le politiche di gestione dei COI e tutti i membri del panel hanno votato (determinando la direzione e la forza della raccomandazione). Nessun membro del panel è stato ricusato a causa del rischio di conflitti di interessi.

VALUTAZIONE

Problema Il problema è prioritario?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Molteplici variabili che influenzano i livelli di VWF possono rendere difficile una diagnosi certa di VWD. Nel complesso, livelli lievemente ridotti di VWF:Ag e VWF:RCo non sempre stabiliscono una diagnosi di VWD; al contrario, una riduzione o la normalità di VWF:Ag e VWF:RCo non sempre escludono la diagnosi. Inoltre, mentre il test VWF:Ag presenta una buona precisione e riproducibilità, il test VWF:RCo presenta una maggiore variabilità, con conseguente rischio di diagnosi e/o classificazione errate (Bucciarelli, 2013).</p> <p>Non sono disponibili dati che dimostrino che l'aumento del VWF secondario all'avanzare dell'età si associ ad una riduzione della sintomatologia emorragica. Tenendo conto delle comorbidità e fino a quando non sarà dimostrato che un aumento dei livelli di VWF associato all'invecchiamento previene il sanguinamento, bisogna esercitare grande cautela nell'affermare che un soggetto precedentemente diagnosticato con VWD non ne sia più affetto. I dati mostrano peraltro che circa il 43% dei pazienti precedentemente diagnosticati con VWD presenta livelli normalizzati con l'età (Borghi, 2017; Nummi, 2017; Rydz, 2015; Abu Ismail, 2017).</p>	Questo quesito è stato giudicato prioritario
Effetti desiderabili Quanto sono sostanziali gli effetti attesi auspicabili?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Piccolo <input checked="" type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>La normalizzazione dei livelli di VWF indurrebbe la ripetizione della valutazione del fenotipo emorragico e la considerazione diagnostica di disturbi emorragici alternativi. Il grado di normalizzazione dei livelli di VWF potrebbe influenzare la gestione delle procedure minori e degli eventi emorragici.</p> <p>Vedi SOF</p>	

Effetti indesiderati		
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderato <input checked="" type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>In caso di rimozione della diagnosi di VWD va considerato il rischio di un trattamento inadeguato, in particolare in soggetti con storia di emorragie maggiori.</p> <p>Vedi SOF</p>	
Certeza delle prove		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input checked="" type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>Un fattore importante da considerare è la necessità di standardizzazione del VWF:RCo nei diversi laboratori. La determinazione del VWF:Ag presenta minore variabilità da centro a centro ed è più costante nel tempo, sebbene l'età sembri influenzare anche i livelli del VWF:Ag. Gill et al. nel 1988 hanno pubblicato uno studio cross-sectional su donatori di sangue dimostrando un aumento dei livelli di 1U/dL/anno tra i 20 e i 60 anni. Un altro studio sui bambini ha confermato che l'aumento di livello del VWF:Ag non dipende dal test ma piuttosto dall'aumentare dell'età (Zimmermann Program).</p>	<p>Potenziali conseguenze indesiderate del mantenimento della diagnosi di VWD includono l'eventuale difficoltà di accesso a procedure invasive per il timore di emorragia.</p>
Valori		
C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Incertezza o variabilità importante <input checked="" type="radio"/> Incertezza o variabilità possibilmente importante <input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		<p>I pazienti con una storia di sanguinamento apprezzeranno una diagnosi chiara e accurata. È verosimile che la reazione dei pazienti all'eventuale rimozione della diagnosi di VWD possa essere diversa. Un gruppo di pazienti potrebbe infatti temere il rischio di un trattamento inadeguato in caso di evento emorragico. La rimozione della diagnosi può limitare l'accesso a cure tempestive e creare confusione nei pazienti e nel personale medico riguardo al trattamento appropriato. Pertanto la rimozione della diagnosi di VWD potrebbe essere molto angosciante per un paziente/una famiglia.</p>

		<p>Alcune pazienti potrebbero essere disorientate nel gestire una malattia genetica precedentemente considerata incurabile, soprattutto se nonostante la normalizzazione dei livelli di VWF persistessero i sintomi di emorragia ginecologica.</p> <p>Di contro un altro gruppo di pazienti potrebbe reagire positivamente alla notizia della rimozione della diagnosi, in particolare i soggetti che hanno vissuto la malattia come una limitazione dello sviluppo personale e/o professionale.</p>
<h3>Bilancio degli effetti</h3> <p>L'equilibrio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è a favore dell'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 		<p>I pazienti sono spesso rassicurati quando viene dato un nome specifico alla loro malattia (cioè preferiscono "ho la VWD" piuttosto che "ho un sanguinamento per una causa indeterminata"). I pazienti possono preferire la "sicurezza" del trattamento rispetto a nessun trattamento quando la diagnosi viene rimossa. La rimozione della diagnosi può aumentare l'ansia riguardo al rischio di sanguinamento in occasione del successivo intervento invasivo.</p>
<h3>Risorse richieste</h3> <p>Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?</p>		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input checked="" type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili <input type="radio"/> Risparmio moderato <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Non è necessaria alcuna risorsa per riconsiderare o rimuovere la diagnosi, tranne il tempo per una discussione in caso di rimozione della diagnosi.</p>	

Certezza dell'evidenza delle risorse necessarie

Qual è la certezza dell'evidenza del fabbisogno di risorse (costi)?

GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	Non è necessaria alcuna risorsa per riconsiderare o rimuovere la diagnosi, tranne il tempo necessario per una discussione complicata in caso di rimozione della diagnosi.	

Costo-efficacia

Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente è a favore dell'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	Non è necessaria alcuna risorsa per riconsiderare o rimuovere la diagnosi, tranne il tempo necessario per una discussione complicata in caso di rimozione della diagnosi.	

Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Non si ravvedono problemi di equità.

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		<p>I pazienti spesso non accettano che la loro diagnosi venga rimossa, ma la loro reazione è molto variabile. Ad esempio, un paziente che ha una storia di sanguinamento può essere riluttante, mentre un paziente con la diagnosi di VWD senza storia di sanguinamento potrebbe non preoccuparsene.</p> <p>Un cambiamento nella terminologia, ad esempio da VWD a termini alternativi come VWD normalizzato, potrebbe essere accettato meglio di una semplice rimozione della diagnosi. Inoltre, al paziente dovrebbe essere comunicato che nonostante la normalizzazione dei livelli di VWF l'impatto sul rischio emorragico è incerto.</p> <p>Le informazioni fornite al paziente dovrebbero sempre tener conto dei suoi valori e in quest'ottica potrebbero essere un fattore determinante per l'accettazione del cambiamento. Una discussione ponderata e non affrettata è assolutamente necessaria in questo senso.</p>
Fattibilità		
L'intervento è realizzabile?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		<p>Sarebbe importante disegnare uno studio longitudinale multicentrico che fornisca dati sui livelli di VWF nel corso del tempo. Lo studio dovrebbe essere molto lungo perché, sebbene i cambiamenti siano reali, sono piccoli su base annua e ci sono altri fattori che possono influenzare la variabilità dei livelli di VWF. Infatti, senza i dati, potrebbero esserci ipotesi errate sulle cause/effetti dei cambiamenti dei livelli di VWF in età avanzata. Questo studio potrebbe aiutare a comprendere perché il cambiamento non si verifica in tutti i pazienti. I pazienti in realtà vorrebbero essere monitorati a lungo termine, per essere sicuri che la malattia non sia più attiva. Potrebbero aver bisogno di</p>

		<p>essere convinti che una malattia che hanno avuto per tutta la vita non esiste più.</p> <p>Comprendere i cambiamenti nella metodologia del laboratorio è altrettanto importante e alcuni studi che mostrano livelli di VWF più elevati potrebbero essere dovuti alla minore qualità dei test anni fa rispetto ad oggi.</p> <p>Rimuovere la diagnosi significa che i Centri Emostasi potrebbero non avere più la capacità di studiare questi pazienti, e i pazienti anziani potrebbero esperire ritardi nell'ottenere procedure chirurgiche se non vengono diagnosticati.</p> <p>Pragmaticamente, è possibile rimuovere la diagnosi se i livelli di VWF sono normalizzati e non vi sono rischi di un test falsamente positivo. Sono urgentemente necessari studi che correlino il rischio emorragico con la normalizzazione dei livelli di VWF.</p>
--	--	--

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

	VALUTAZIONE						
PROBLEMA	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERATI	Banale	Piccolo	Moderare	Grande		Varia	Non lo so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderare	Piccolo	Banale		Varia	Non lo so
CERTEZZA DELLE PROVE	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna incertezza o variabilità importante			

VALUTAZIONE							
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non lo so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmio moderato	Grandi risparmi	Varia	Non lo so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
EFFICACIA DEI COSTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	È aumentato	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per il confronto ○	Raccomandazione condizionale per l'intervento ●	Forte raccomandazione per l'intervento ○
--	---	---	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con pregressa diagnosi di VWD in cui i livelli di VWF si siano normalizzati con l'avanzare dell'età il panel *suggerisce* di ripetere il processo diagnostico piuttosto che rimuovere la diagnosi (raccomandazione condizionale basata su una certezza degli effetti molto bassa)

Nota: comorbidità e aumento del livello di VWF

Giustificazione

Il panel ha stabilito che vi è scarsa certezza nell'evidenza di un beneficio netto derivante dal riconsiderare la diagnosi di VWD rispetto alla semplice rimozione della diagnosi nei pazienti con livelli di VWF normalizzati. Altri criteri EtD sono risultati generalmente a favore di una riconsiderazione della diagnosi e con bilancio a favore delle conseguenze desiderabili.

Priorità di ricerca

- Studi longitudinali che correlino i livelli normalizzati di VWF con il sanguinamento, aggiustati per le comorbidità

Evidence profile

QUESITO: Nei pazienti con pregressa diagnosi di VWD in cui i livelli di VWF si siano normalizzati con l'avanzare dell'età, è preferibile ripetere il processo diagnostico o rimuovere la diagnosi?

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
No. di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Inconsistenza	Confronto indiretto	Imprecisione	Altre considerazioni			
Modificazione con l'età del VWF:Ag									
5	studi osservazionali	serio ^{UN}	serio ^B	serio ^C	non serio	nessuno	5 studi con 1.142 pazienti riportano la variazione dei livelli di VWF longitudinalmente (follow-up tra 1 e 10 anni). La variazione media del VWF è 7,9 UI/dL/decennio, compresa tra 3,0 e 24,0 UI/dL/decennio.	⊕○○○ MOLTO BASSO	
Frequenza di normalizzazione dei livelli di VWF.									
4	studi osservazionali	serio ^{UN}	serio ^D	serio ^C	non serio	nessuno	4 studi con 435 pazienti riportano la normalizzazione dei livelli di VWF in un periodo di 1-10 anni. Il numero di pazienti con livelli normalizzati variava tra il 25% e il 60%, con una media ponderata del 43%.	⊕○○○ MOLTO BASSO	
Sanguinamento con normalizzazione dei livelli									
1	studi osservazionali	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuno	Analisi di regressione logistica binaria con sanguinamento nell'anno precedente all'inclusione nello studio WIN come variabile dipendente. Dopo aver aggiustato per età, sesso, BMI e presenza di eventuali comorbidità rilevanti (ipertensione, cancro, diabete e disfunzione tiroidea), la normalizzazione dei livelli di VWF superiori a 0,50 non era ancora associata all'incidenza di sanguinamenti richiedenti trattamento nell'anno precedente all'inclusione nel gruppo. studio: Odds ratio=1,26 (IC al 95% 0,72-2,21), p=0,414. Possiamo concludere che anche tenendo conto di altri importanti fattori che influenzano i livelli di VWF e il sanguinamento, la normalizzazione dei livelli di VWF non è associata ad una minore incidenza di episodi di sanguinamento che richiedono un trattamento emostatico. Il 27% dei pazienti con livelli normalizzati presentava sintomi di sanguinamento al momento dello studio, il 21% dei pazienti con livelli anormali presentava sintomi di sanguinamento.	⊕⊕○○ BASSO	
Punteggio di sanguinamento in pazienti con livelli normalizzati									
2	studi osservazionali	serio ^{UN}	non serio	serio ^E	non serio	nessuno	Nummi, 2017 ha mostrato che il bleeding score (BS) medio nei pazienti con diagnosi confermata variava tra 10 e 24. Il BS medio nei pazienti con diagnosi di VWF basso e in quelli con livelli di VWF normali è risultato pari a 6. Includendo tutti i pazienti con VWD storica, il BS ha mostrato una correlazione debole e negativa con VWF:RCO (r = 0,43), VWF:Ag (r = 0,51), VWF:CB (r = 0,54), FVIII (r = 0,44), RIPA 0,6 mg/ml (r = 0,34) e RIPA 0,8 mg/ml (r = 0,54) e correlazione positiva con C/EPI della PFA (r = 0,45) e C/ADP (r = 0,46) (in tutto P ≤ 0,001). Sanders, 2014 ha dimostrato che il BS non differiva tra i pazienti anziani e quelli più giovani.	⊕○○○ MOLTO BASSO	

1. CI:Intervallo di confidenza
2. Spiegazioni

3. A Grave rischio di bias perchè gli studi non sono stati aggiustati per comorbidità, ad eccezione di Sanders, 2014, dove un numero maggiore di pazienti anziani ha riportato una o più comorbidità rispetto a quelli più giovani, tra cui diabete, cancro, malattie cardiovascolari e depressione. Atiq, 2018 ha mostrato che l'antigene VWF (VWF:Ag) era più elevato nei pazienti con VWD di tipo 1 con ipertensione [differenza: 0,23 ui/ml, intervallo di confidenza al 95% (CI): 0,11–0,35], diabete mellito (0,11 ui/ml, IC al 95%: da 0,02 a 0,23), cancro (0,14 UI/ml, IC al 95%: 0,03–0,25) e disfunzione tiroidea (0,14 UI/ml, IC al 95%: 0,03–0,26) rispetto ai pazienti senza queste comorbidità (tutti corretti per età, sesso e gruppo sanguigno).
4. B. La variazione dei livelli di VWF varia tra 3,0 UI/dL per decennio e 24 UI/dL per decennio, con il risultato di grave inconsistenza.
5. C. Sebbene venga presentata la variazione dei livelli di VWF, negli studi non viene riportata la sintomatologia emorragica dei pazienti con livelli normalizzati di VWF.
6. D. La normalizzazione dei livelli di VWF varia tra il 25% e il 60%, con il risultato di grave inconsistenza.
7. e. Il punteggio di sanguinamento non predice i sintomi di sanguinamento nei pazienti con VWF normale ma fornisce informazioni sulla loro storia di sanguinamento.

QUESITO 4

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

Deve essere utilizzato un valore di VWF <30 U/dL rispetto a un valore di VWF <50 U/dL per diagnosticare la malattia di von Willebrand di tipo 1?

POPOLAZIONE:	Pazienti sospettati di malattia di von Willebrand di tipo 1
INTERVENTO:	Fattore VWF <30 U/dL
CONFRONTO:	Fattore VWF <50 U/dL
RISULTATI PRINCIPALI:	Rilevazione di mutazioni; Rapporti di verosimiglianza (LR) della malattia di von Willebrand (VWD); Livello di VWF e correlazione del punteggio di sanguinamento; Tendenza al sanguinamento;
COLLOCAMENTO:	Ambulatorio
PROSPETTIVA:	Raccomandazione clinica – prospettiva della popolazione
SFONDO:	<p>La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono mai diagnosticati. La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono numerosi test di laboratorio. La VWD di tipo 1 può essere difficile da diagnosticare a causa delle limitazioni dei test diagnostici di laboratorio e della presenza di sintomi di sanguinamento lieve aspecifici (Pathare, 2018).</p> <p>La VWD di tipo 1 è responsabile della maggior parte dei casi di VWD (>75%) (Lavin 2017). Si può presentare con sintomi di sanguinamento della mucosa da lievi a moderati, tipicamente associati a una storia familiare di sanguinamento e ad una riduzione quantitativa del VWF (Flood, 2016).</p>
CONFLITTO D'INTERESSI:	Sono state applicate la dichiarazione di conflitto di interessi e le politiche di gestione di COI e tutti i membri del panel hanno votato (determinando la direzione e la forza della raccomandazione).

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è prioritario?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono mai diagnosticati. La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono numerosi test di laboratorio. La VWD di tipo 1 può essere difficile da diagnosticare a causa delle limitazioni dei test diagnostici di laboratorio e della presenza di sintomi di sanguinamento lieve aspecifici (Pathare, 2018).</p> <p>La VWD di tipo 1 è responsabile della maggior parte dei casi di VWD (>75%) (Lavin 2017). Si può presentare con sintomi di sanguinamento della mucosa da lievi a moderati, tipicamente associati a una storia familiare di sanguinamento e ad una riduzione quantitativa del VWF (Flood, 2016)..</p>	<p>Questo quesito è stato giudicato prioritario.</p> <p>Il limite di 0,3 è stato fissato storicamente ed è stato concordato senza dati ma solo con un accordo basato sulla discussione del panel.</p>
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti attesi auspicabili?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Piccolo <input checked="" type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Vero positivo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 1 che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla diminuzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo si tratta di pazienti non affetti da VWD di tipo 1 e che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Non riceveranno un trattamento per la VWD di tipo 1 e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento, ma potrebbero trarre beneficio dal trattamento per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso negativo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 1 non identificati correttamente e che non riceveranno cure adeguate. Sono esposti al rischio di sanguinamenti gravi e prolungati a causa del mancato trattamento. Saranno presi in considerazione per altri disturbi emorragici o etichettati come VWF basso.</p> <p>Falso positivo si tratta di soggetti non affetti da VWD di tipo 1 che verranno etichettati come affetti da VWD e riceveranno cure non necessarie. Non traggono beneficio dal trattamento per il tipo 2N ma ne subiscono gli effetti collaterali (questo gruppo è rilevante per un cut-off di VWF <0,5).</p>	<p>Il paziente attribuisce grande valore alla conferma della diagnosi e alla garanzia di accedere alla gestione appropriata. Le soglie diagnostiche sono importanti perché delineano chiaramente la diagnosi e indirizzano i pazienti verso i trattamenti.</p> <p>Trattamento dei pazienti: i pazienti con risultati negativi dei test possono avere altri disturbi emorragici che potrebbero trarre beneficio dal trattamento con DDAVP anche se non hanno la VWD.</p>

Effetti indesiderati		
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>Vero positivo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 1 che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla diminuzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo si tratta di pazienti non affetti da VWD di tipo 1 e che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Non riceveranno un trattamento per la VWD di tipo 1 e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento, ma potrebbero trarre beneficio dal trattamento per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso negativo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 1 non identificati correttamente e che non riceveranno cure adeguate. Sono esposti al rischio di sanguinamenti gravi e prolungati a causa del mancato trattamento. Saranno presi in considerazione per altri disturbi emorragici o etichettati come VWF basso.</p> <p>Falso positivo si tratta di soggetti non affetti da VWD di tipo 1 che verranno etichettati come affetti da VWD e riceveranno cure non necessarie. Non traggono beneficio dal trattamento per il tipo 2N ma ne subiscono gli effetti collaterali (questo gruppo è rilevante per un cut-off di VWF <0,5).</p>	<p>Trattamento negato ai pazienti con VWD non diagnosticati (falsi negativi).</p> <p>Sovra-diagnosi.</p>
Certeza delle prove		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input checked="" type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>Mentre formulare una diagnosi chiara è semplice nelle riduzioni gravi del fattore di VWF, il vantaggio di perseguire una diagnosi definitiva nei casi lievi o dubbi dovrebbe essere soppesato rispetto al rischio di un'eccessiva medicalizzazione. L'identificazione dei pazienti con VWD di tipo 1 permetterà di somministrare un trattamento che correggerà il difetto dell'emostasi causato dal VWF anormale/ridotto. (Castaman, 2013).</p>	<p>Il gene VWF è molto suscettibile alle mutazioni; peraltro potrebbero verificarsi potenziali nuove mutazioni che causano la VWD di tipo 1 non ancora identificate. La conseguenza è l'assenza di uno standard di riferimento concordato per definire la VWD di tipo 1.</p>

Valori		
C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Incertezza o variabilità importante <input checked="" type="radio"/> Incertezza o variabilità possibilmente importante <input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante 		<p>Parlando con altri pazienti affetti da VWD, i pazienti potrebbero desiderare gli stessi test indipendentemente dalla loro reale necessità, in modo da poter confrontare i risultati. Ad esempio, se un paziente non presentasse un fenotipo emorragico associato a livelli di VWF <50 UI/mL, potrebbe ritenere che sia rilevante avere attribuita la diagnosi perchè considera più importante evitare il sanguinamento piuttosto che correre il rischio di trattamenti non necessari. Questi soggetti potrebbero essere insoddisfatti se la diagnosi fosse limitata solo con livelli di VWF <30 UI/mL. L'antigene e l'attività del VWF sono variabili continue con parallelo aumento del rischio di sanguinamento con livelli più bassi di VWF. Il fenotipo clinico è determinato peraltro non solo dai livelli di VWF ma anche dal fenotipo emorragico.</p> <p>I risultati potrebbero confermare o escludere una diagnosi precedente di VWD influenzando la comprensione del paziente riguardo al rischio di sanguinamento e al suo trattamento e generando timori in caso di modifica del trattamento.</p>
Equilibrio degli effetti		
L'equilibrio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input checked="" type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente è a favore dell'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 		<p>Il panel considera il fenotipo emorragico nei pazienti il fattore più importante per guidare la decisione diagnostica. È più probabile che le mutazioni vengano rilevate nei pazienti con livelli basali di VWF<30UI/mL, ma anche i pazienti con livelli di VWF compresi tra 30 e 50 UI/mL possono sanguinare a causa dei bassi livelli di VWF</p> <p>Il panel attribuisce grande importanza al fatto di non diagnosticare la VWD, soprattutto nei pazienti con fenotipo emorragico. Il panel attribuisce inoltre un valore elevato nell'evitare la sovra-diagnosi nei pazienti senza fenotipo emorragico.</p>

Risorse richieste		
Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input checked="" type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili <input type="radio"/> Risparmio moderato <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 		
Certezza dell'evidenza delle risorse necessarie		
Qual è la certezza dell'evidenza del fabbisogno di risorse (costi)?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 		
Efficacia dei costi		
Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente è a favore dell'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 		

Equità		
Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumentato <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		<p>Non tutti i test sono accessibili a tutti i pazienti.</p> <p>Il VWF:RCo è potenzialmente meno utile nella popolazione afroamericana data la maggiore frequenza della variante D1472H in questa popolazione. A causa del tasso più elevato di varianti benigne che influenzano il VWF:RCo dando risultati falsi positivi di un basso livello di VWF, il test VWF:GPIbM può essere utilizzato nei test di follow-up nelle popolazioni ispaniche e afroamericane più che caucasiche. Le suddette popolazioni potrebbero avere meno probabilità di avere accesso ai centri più specializzati.</p>
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		<p>Generalmente tutti i pazienti accettano gli esami del sangue in questione</p>
Fattibilità		
L'intervento è realizzabile?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		<p>È possibile ipotizzare che la misura dell'antigene e della funzione (intesa come co-fattore della ristocetina), che formano la base minima per la diagnosi della malattia, siano ragionevolmente rappresentate sul territorio nazionale.</p> <p>Sulla base di ciò, il panel <i>suggerisce</i> il seguente atteggiamento organizzativo sul territorio nazionale:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. I laboratori sul territorio nazionale sono catalogati come I° e II° livello.

		<p>2. I laboratori di I° livello debbono assicurare almeno la misura dell'antigene e della attività di co-fattore della ristocetina.</p> <p>3. I laboratori di II° livello, debbono assicurare le misure di attività più sofisticate.</p> <p>Il panel raccomanda la istituzione di tavoli tecnici presso ogni regione con l'obiettivo di identificare il livello dei laboratori sulla base di considerazioni che tengano conto della competenza e della distribuzione territoriale, limitando per quanto possibile lo spostamento dei pazienti sul territorio.</p> <p>Spesso è necessario ripetere i test, soprattutto se eseguiti in un momento di stress (a seguito di una procedura) o in periodi di anemia significativa. Questo problema è illustrato nel caso di ragazze adolescenti sottoposte a valutazione durante un episodio di sanguinamento mestruale abbondante. I livelli possono essere elevati rispetto al basale e oscurare la diagnosi di VWD o del suo sottotipo.</p> <p>Un altro problema di fattibilità è la disponibilità del test e i tempi di consegna in ambito perioperatorio.</p> <p>Alcuni test, come il VWF:RCo, hanno un notevole coefficiente di variazione, che può influenzare il dato di laboratorio. Inoltre, le variazioni fisiologiche o indotte dei livelli plasmatici di VWF possono anche influenzare la diagnosi di casi limite, in particolare di VWD di tipo 1 e bassi livelli di VWF.</p>
--	--	--

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

	VALUTAZIONE						
PROBLEMA	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	SI		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERATI	Banale	Piccolo	Moderati	Grande		Varia	Non lo so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderati	Piccolo	Banale		Varia	Non lo so
CERTEZZA DELLE PROVE	Molto basso	Basso	Moderato	Alto			Nessuno studio incluso

	VALUTAZIONE						
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non lo so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmio moderato	Grandi risparmi	Varia	Non lo so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto basso	Basso	Moderato	Alto			Nessuno studio incluso
EFFICACIA DEI COSTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	È aumentato	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	SI		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	SI		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per il confronto ○	Raccomandazione condizionale per l'intervento ○	Forte raccomandazione per l'intervento ●
--	---	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Per la conferma diagnostica di VWD di tipo 1 il panel raccomanda un livello-soglia di VWF <30 U/dL indipendentemente dalla presenza di diatesi emorragica e un livello-soglia di VWF <50 U/dL nei pazienti con diatesi emorragica (raccomandazione forte basata su una bassa certezza nelle prove di effetti ÅÅ○○).

Nota: i pazienti con una storia familiare della malattia con livelli di VWF compresi tra 30 e 50 U/dL avranno la diagnosi confermata

Nota 2: Avvertenza per i pazienti con livelli compresi tra 30 e 50 U/dL di essere indagati per disturbi emorragici coesistenti

Giustificazione

Con questa raccomandazione, il panel attribuisce grande importanza al rischio di non diagnosticare la VWD, soprattutto nei pazienti con fenotipo emorragico. Il panel attribuisce inoltre un valore elevato nell'evitare la sovradiagnosi nei pazienti senza fenotipo emorragico.

Priorità di ricerca

- Dati dettagliati sui livelli 0.30-0.60 UI/ml e la loro relazione con i sintomi emorragici.
- Informazioni sui familiari dei pazienti affetti da VWD.

Evidence profile

QUESITO: Nei soggetti con screening iniziale anormale di VWD e sospetta VWD di tipo 1, il livello soglia diagnostico dovrebbe essere posto ad un livello di VWF:Ag e/o attività VWF piastrino-dipendente <30 U/dLo <50 U/dL?

Valutazione della certezza							Impatto	Certezza	Importanza
Ne di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Inconsistenza	Confronto indiretto	Imprecisione	Altre considerazioni			
Rilevazione di mutazioni									
3 ^{1,2,3}	studi osservazionali	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuno	· per VWF: mutazioni Ag <30 U/dL sono state rilevate nel 75-82% dei pazienti in 2 studi · per VWF:mutazioni Ag 30-50 U/dL sono state rilevate nel 44-60% dei pazienti in 3 studi	⊕⊕○○ BASSO	
Rapporti di verosimiglianza (LR) della malattia di von Willebrand (VWD)									
2 ^{4,5}	studi osservazionali	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuno	Tosetto 2007 et al (MCMDM-1VWD), in pazienti con VWD e storia familiare di VWD: livello VWF <20 U/dL, LR = 374 (52,2–2677). Livello 20-40 U/dL, LR = 95,1 (39,1–232). Livello 40-60 U/dL, LR = 1,82 (1,28–2,58). Livello >60 U/dL, LR = 0,10 (0,06–0,16). · Bucciarelli et al, in pazienti indagati per episodi emorragici: Livelli 30-40 U/dL, LR di avere VWD= ∞ (in tutti, VWD è stato confermato da test di secondo livello), Livelli 41-50 U/dL, LR = 0,73 (0,41–1,30), Livelli 51-60 U/dL, LR = 0,33 (0,18–0,62).	⊕⊕○○ BASSO	
Livello di VWF e correlazione del punteggio di sanguinamento									
2 ^{1,2}	studi osservazionali	non serio	serio ^{UN}	non serio	non serio	nessuno	nello studio Lavin, 2017, la maggior parte dei pazienti con VWF basso aveva storie di sanguinamento significative, determinate utilizzando rispettivamente il punteggio ISTH BAT o Condensed MCMDM-1 VWD. Nello studio Flood, 2016, non è stata rilevata alcuna differenza tra i livelli di BS e VWF perché il BS utilizzato era successivo al reclutamento dei pazienti nello studio e al trattamento. I dati provenienti da lavori non pubblicati hanno mostrato un continuum, con un BS più elevato nei soggetti con un VWF inferiore al momento dell'arruolamento/diagnosi.	⊕○○○ MOLTO BASSO	
Tendenza al sanguinamento									
1 ⁵	studi osservazionali	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuno	Nello studio Bucciarelli, 2015, 70/93 (75%) con VWF borderline (30-50 U/dL) sono stati indagati dopo un episodio di sanguinamento: sanguinamento mucocutaneo era presente in 35, 25 sanguinavano dopo l'intervento chirurgico e 10 sanguinavano dopo procedure dentistiche. Dieci pazienti hanno manifestato più di un sintomo.	⊕⊕○○ BASSO	

CI: Intervallo di confidenza

A. I risultati dei 2 studi non sono coerenti tra loro

Riferimenti

1. Lavin M, Aguila S, Schneppenheim S, et al. Novel insights into the clinical phenotype and pathophysiology underlying low VWF levels. *Blood*. 2017; 130(21):2344-2353.
2. Flood VH, Christopherson PA, Gill JC, et al. Clinical and laboratory variability in a cohort of patients diagnosed with type 1 VWD in the United States. *Blood*. 2016;127(20):2481-2488.
3. James PD, Notley C, Hegadorn C, et al. The mutational spectrum of type 1 von Willebrand disease: Results from a Canadian cohort study. *Blood*. 2007; 109(1):145-154.
4. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Impact of plasma von Willebrand factor levels in the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1VWD). *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):715-721.
5. Bucciarelli P, Siboni SM, Stufano F, et al. Predictors of von Willebrand disease diagnosis in individuals with borderline von Willebrand factor plasma levels. *J Thromb Haemost*. 2015;13(2):228-236.

QUESITO 5

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

NEL SOSPETTO DIAGNOSTICO DI VWD DI TIPO 1 C, È PREFERIBILE UTILIZZARE IL RAPPORTO TRA PRO-PEPTIDE VWF E VWF:AG (VWFpp/VWF:Ag) O UN TEST CON LA DESMOPRESSINA (CON DOSAGGIO DEI LIVELLI DI VWF DOPO 1 E 4 ORE)?

POPOLAZIONE:	pazienti con sospetta VWD di tipo 1C
INTERVENTO:	il rapporto pro-peptide con antigene del VWF (VWFpp/VWF:Ag)
CONFRONTO:	una prova con desmopressina (con livelli misurati a 1 e 4 ore)
SCOPO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD di tipo 1C
RUOLO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD di tipo 1C
TRATTAMENTI CORRELATI:	Desmopressina, Acido Tranexamico, Fattore sostitutivo
RISULTATI ATTESI:	VWFpp/Ag – Falso positivo, VWFpp/Ag – Falso negativo, VWFpp/Ag – Vero positivo, VWFpp/Ag – Vero negativo Sanguinamento maggiore, trasfusione e trattamento, perdita di sangue, sanguinamento gastrointestinale, gravità dei sintomi, sanguinamento minore, mortalità.
COLLOCAMENTO:	Ambulatorio
PROSPETTIVA:	Raccomandazione clinica – prospettiva della popolazione
SFONDO:	La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono mai diagnosticati (Pathare, 2018). Una emivita più breve del VWF in circolo è stata suggerita come meccanismo alla base della VWD di tipo 1C (Casonato, 2002; Brown, 2003). Una maggiore clearance del VWF dal plasma è stata descritta per la prima volta nella VWD Vicenza (Casonato et al, 2002) ed è stata segnalata anche una sopravvivenza più breve del VWF in alcuni pazienti con VWD di tipo 1 (Brown et al, 2003). Haberichter et al (2006) hanno dimostrato che una sopravvivenza più breve del VWF può essere prevista dal rapporto tra le concentrazioni di propeptide del VWF e l'antigene del VWF nel plasma. Sulla base di dati non pubblicati, il livello soglia del VWF per testare i pazienti sospettati di VWD di tipo 1C è <30 U/dL (Haberichter) e i livelli sono inferiori a quanto previsto dal fenotipo emorragico del tipo 1C, in cui il sanguinamento è meno grave del tipo 3, anche con livelli molto bassi.
SOTTOGRUPPI:	
CONFLITTO D'INTERESSI:	Sono state applicate la dichiarazione di conflitto di interessi e le politiche di gestione di COI e tutti i membri del panel hanno votato (determinando la direzione e la forza della raccomandazione).

VALUTAZIONE

Problema Il problema è prioritario?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono mai diagnosticati (Pathare, 2018). Una riduzione dell'emivita del VWF in circolo delè stata suggerita come meccanismo alla base della VWD (Casonato, 2002; Brown, 2003). Una maggiore clearance del VWF dal plasma è stata descritta per la prima volta nella VWD Vicenza (Casonato et al, 2002) ed è stata segnalata anche una sopravvivenza più breve del VWF in alcuni pazienti con VWD di tipo 1 (Brown et al, 2003). Haberichter et al (2006) hanno affermato che una sopravvivenza più breve del VWF può essere prevista dal rapporto tra le concentrazioni di propeptide del VWF e l'antigene del VWF nel plasma. Sulla base di dati non pubblicati, il livello soglia del VWF per testare i pazienti sospettati di VWD di tipo 1C è <30 U/dL (Haberichter) e i livelli sono inferiori a quanto previsto dal fenotipo emorragico del tipo 1C, in cui il sanguinamento è meno grave del tipo 3, anche con livelli molto bassi.</p>	Questo quesito è stato giudicato prioritario.
Precisione del test Quanto è accurato il test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto impreciso <input type="radio"/> Non accurato <input type="radio"/> Preciso <input type="radio"/> Molto accurato <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non lo so	<p>Negli studi non sono stati presentati risultati sull'accuratezza del test a causa della mancanza di uno standard di riferimento concordato per definire la VWD di tipo 1 C; i risultati del test con desmopressina sono stati utilizzati in alcuni studi per valutare l'aumento della clearance, mentre il rapporto VWFpp/VWF:Ag è stato utilizzato in altri studi.</p> <p>Tuttavia, in 3 studi è stata dimostrata una correlazione inversa tra rapporto VWFpp/VWF:Ag e l'emivita del VWF:Ag. I risultati indicano che il rapporto allo stato basale tra VWFpp plasmatico e VWF:Ag può essere utilizzato per identificare i pazienti con VWD di tipo 1 con un fenotipo caratterizzato dall'aumento della clearance plasmatica del VWF.</p>	

Risultati	Impatto	No. di partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADO)
<p>Correlazione del rapporto VWFpp/VWF:Ag con l'emivita VWF:Ag</p>	<p>Nello studio Sztukowska, 2008, è stato riportato una riduzione pronunciata della sopravvivenza del VWF nei pazienti con VWD Vicenza: t1/2 medio significativamente inferiore rispetto ai controlli ($1,3 \pm 0,2$ h, $P < 0,0001$). È stato dimostrato un marcato aumento del rapporto VWFpp nei casi di VWD Vicenza: rapporto VWFpp/VWF:Ag da 7,14 a 17,7, media $13,02 \pm 0,49$ – 10 volte superiore rispetto al gruppo di controllo ($P < 0,001$).</p> <p>In Haberichter, 2008, il sostanziale aumento del rapporto VWFpp/VWF:Ag era predittivo di un'emivita del VWF significativamente ridotta in 7 individui che avevano una risposta alla desmopressina >2 volte il basale e un VWF:Ag iniziale inferiore a 30 UI/dL. 3 individui avevano un'emivita del VWF ridotta che non era prevista da un aumento del rapporto VWFpp/VWF:Ag. È stato riscontrato che gli individui che avevano un rapporto VWFpp/VWF:Ag sostanzialmente aumentato e un livello VWF:Ag significativamente ridotto avevano una risposta superiore alla desmopressina (aumento maggiore di 4 volte), ma di breve durata. È stato riscontrato che la risposta della desmopressina era correlata al rapporto VWFpp/VWF:Ag ($r = 0,92$, $P < 0,001$)</p>	<p>(2 studi osservazionali)</p>	<p>⊕○○○ MOLTO BASSO^{un, b}</p>

	<p>Correlazione del rapporto VWFpp/VWF:Ag con la presenza o l'assenza di una mutazione del gene VWF</p>	<p>In Haberichter, 2006, tutti i pazienti presentavano una mutazione nel gene VWF e mostravano un rapporto VWFpp/VWF:Ag aumentato, mentre non è stata rilevata alcuna mutazione negli individui non affetti. Nello studio Eikenboom, 2013, l'aumento del rapporto VWFpp/ VWF:Ag era particolarmente elevato (mediana 4,3) nei pazienti con pattern multimerico anomalo e presenza di mutazioni. Un aumento del rapporto VWFpp/VWF:Ag era un buon predittore per la presenza di mutazioni nel gene VWF: un rapporto VWFpp/VWF:Ag >3 aveva un valore predittivo positivo per la presenza di una mutazione VWF del 98% con una specificità del 99 % nell'intera coorte di pazienti e familiari.</p> <p>In Stufano, 2019, l'analisi genetica della mutazione al codone 1205 nel gruppo (n= 14) con la clearance del VWF marcatamente aumentata ha distinto tra VWD tipo 1 Vicenza (caratterizzato dalla presenza della mutazione p.R1205H) e VWD acquisita (AVWS).</p>	<p>(3 studi osservazionali)</p>	<p>⊕⊕○○ BASSO</p>	
<p>a. Il test di riferimento per determinare i pazienti con VWD di tipo 1 C non è definito b. Gli studi non presentano dati relativi al numero di pazienti con clearance aumentata</p> <p>Vedi SOF</p>					

Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti attesi auspicabili?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non lo so	<p>Vero positivo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 1C che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla diminuzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo: si tratta di pazienti non affetti da VWD di tipo 1C e che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Non riceveranno un trattamento per la VWD di tipo 1C e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento, ma potrebbero trarre beneficio dal trattamento per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso negativo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 1C non identificati correttamente e che non riceveranno cure adeguate. Sono esposti al rischio di sanguinamenti gravi e prolungati a causa del mancato trattamento. Saranno presi in considerazione per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso positivo: si tratta di soggetti non affetti da VWD di tipo 1C che verranno etichettati come affetti da VWD di tipo 1C e riceveranno cure non necessarie. Non traggono beneficio dal trattamento ma ne subiscono gli effetti collaterali.</p> <p>Vedi SOF</p>	
Effetti indesiderati		
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non lo so	<p>Vero positivo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 1C che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla diminuzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo: si tratta di pazienti non affetti da VWD di tipo 1C e che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Non riceveranno un trattamento per la VWD di tipo 1C e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento, ma potrebbero trarre beneficio dal trattamento per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso negativo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 1C non identificati correttamente e che non riceveranno cure adeguate. Sono esposti al rischio di sanguinamenti gravi e prolungati a causa del mancato trattamento. Saranno presi in considerazione per altri disturbi emorragici.</p>	

	<p>Falso positivo si tratta di soggetti non affetti da VWD di tipo 1C che verranno etichettati come affetti da VWD di tipo 1C e riceveranno cure non necessarie. Non traggono beneficio dal trattamento ma ne subiscono gli effetti collaterali.</p> <p>Vedi SOF</p>	
--	---	--

Certeza dell'evidenza dell'accuratezza del test

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza dell'accuratezza del test?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso 	Vedi SOF.	L'interpretazione del test è influenzata dalla definizione di clearance aumentata: l'aumentata clearance è una caratteristica fenotipica e quando è definita genotipicamente, mutazioni diverse avranno fenotipi diversi che non sono ben definiti (perché le mutazioni sono state identificate in base all'aumento del rapporto VWFpp/VWF:Ag., rendendo l'analisi delle mutazioni un test standard di riferimento inadeguato.

Certeza dell'evidenza degli effetti del test

Qual è la certezza complessiva delle prove per eventuali benefici diretti, effetti avversi o oneri del test critici o importanti?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ● Nessuno studio incluso 	Entrambi gli interventi sono esami del sangue che come tali non hanno effetti diretti sul paziente.	Il panel ha considerato che la valutazione del rapporto VWF propeptide/VWF:antigene non sostituisce l'esecuzione del test con desmopressina. Tuttavia, il rapporto propeptide/VWF:Ag può ancora essere utilizzato se il paziente ha una controindicazione o difficoltà all'esecuzione del test con desmopressina (ad esempio in età pediatrica a causa di difficoltà logistiche nei prelievi di sangue seriali) o se il paziente rifiuta il test con la desmopressina.

Certeza dell'evidenza degli effetti della gestione		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti della gestione guidata dai risultati dei test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		Entrambi i test sono necessari, non solo per identificare i pazienti con aumentata clearance (rapporto VWFpp/VWF:Ag aumentato), ma anche per determinare il piano di trattamento (la desmopressina potrebbe non essere l'opzione terapeutica ottimale per questi pazienti a causa dell'emivita del VWF molto breve, ma potrebbe essere utilizzata per sanguinamenti minori). Attualmente, il test con la desmopressina è ancora necessario perché la risposta al farmaco non può essere predetta senza il test, mentre il rapporto VWFpp/VWF:Ag potrebbe essere informativo ma non può rispondere alla domanda su quale trattamento sarà di beneficio per il paziente.
Certeza dell'evidenza del risultato/gestione del test		
Quanto è certo il legame tra i risultati dei test e le decisioni del management?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		
Certeza degli effetti		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti del test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input checked="" type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto	Vedi SOF	

<input type="radio"/> Nessuno studio incluso		
Valori C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Incertezza o variabilità importante <input checked="" type="radio"/> Incertezza o variabilità possibilmente importante <input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		Il rapporto VWFpp/VWF:Ag, calcolato con un unico prelievo di sangue, è generalmente preferito perché consente di evitare i potenziali effetti avversi della desmopressina e i prelievi di sangue multipli (popolazione pediatrica) che richiedono una durata dei prelievi fino a 4 ore. Tuttavia, alcuni pazienti potrebbero voler sapere se risponderanno al farmaco, considerata anche la scarsa disponibilità del test VWFpp/VWF:Ag sul territorio nazionale. I pazienti potrebbero valutare positivamente la possibilità di evitare prodotti terapeutici derivati dal plasma.
Bilancio degli effetti L'equilibrio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input checked="" type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente è a favore dell'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Vedi SOF	

Risorse richieste

Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi trascurabili ● Risparmio moderato ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Costi test per paziente</p> <table border="1" data-bbox="465 379 1525 906"> <thead> <tr> <th data-bbox="472 384 1357 432">Test</th> <th data-bbox="1357 384 1518 432">Tariffa regionale (x 1 test)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="472 432 1357 491">Test DDAVP (12 test: basale, 1h, 2h, 4h) FVIII:C-VWF:Ag-VWF Activity (e.g. VWF:GPIbR) for each time point</td> <td data-bbox="1357 432 1518 491">177</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 491 1357 533">Measure of von Willebrand factor platelet-dependent activity (e.g. VWF:GPIbR)</td> <td data-bbox="1357 491 1518 533">14.75</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 533 1357 574">Measure of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag)</td> <td data-bbox="1357 533 1518 574">14.75</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 574 1357 616">Measure of von Willebrand factor Collagen binding activity (VWF:CB)</td> <td data-bbox="1357 574 1518 616">14.75</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 616 1357 657">DNA extraction</td> <td data-bbox="1357 616 1518 657">40</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 657 1357 699">Genetic analysis Sanger</td> <td data-bbox="1357 657 1518 699">156</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 699 1357 740">Genetic analysis Next generation sequencing (single gene)</td> <td data-bbox="1357 699 1518 740">518</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 740 1357 782">Measure of von Willebrand factor multimeric pattern</td> <td data-bbox="1357 740 1518 782">24.8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 782 1357 823">Measure of von Willebrand factor binding to FVIII (VWF:FVIII:B)</td> <td data-bbox="1357 782 1518 823">29.5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 823 1357 865">Measure of factor VIII coagulant activity (FVIII:C)</td> <td data-bbox="1357 823 1518 865">14.75</td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 865 1357 906">Measure of von Willebrand factor propeptide (VWFpp)</td> <td data-bbox="1357 865 1518 906">14.75</td> </tr> </tbody> </table>	Test	Tariffa regionale (x 1 test)	Test DDAVP (12 test: basale, 1h, 2h, 4h) FVIII:C-VWF:Ag-VWF Activity (e.g. VWF:GPIbR) for each time point	177	Measure of von Willebrand factor platelet-dependent activity (e.g. VWF:GPIbR)	14.75	Measure of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag)	14.75	Measure of von Willebrand factor Collagen binding activity (VWF:CB)	14.75	DNA extraction	40	Genetic analysis Sanger	156	Genetic analysis Next generation sequencing (single gene)	518	Measure of von Willebrand factor multimeric pattern	24.8	Measure of von Willebrand factor binding to FVIII (VWF:FVIII:B)	29.5	Measure of factor VIII coagulant activity (FVIII:C)	14.75	Measure of von Willebrand factor propeptide (VWFpp)	14.75	
Test	Tariffa regionale (x 1 test)																									
Test DDAVP (12 test: basale, 1h, 2h, 4h) FVIII:C-VWF:Ag-VWF Activity (e.g. VWF:GPIbR) for each time point	177																									
Measure of von Willebrand factor platelet-dependent activity (e.g. VWF:GPIbR)	14.75																									
Measure of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag)	14.75																									
Measure of von Willebrand factor Collagen binding activity (VWF:CB)	14.75																									
DNA extraction	40																									
Genetic analysis Sanger	156																									
Genetic analysis Next generation sequencing (single gene)	518																									
Measure of von Willebrand factor multimeric pattern	24.8																									
Measure of von Willebrand factor binding to FVIII (VWF:FVIII:B)	29.5																									
Measure of factor VIII coagulant activity (FVIII:C)	14.75																									
Measure of von Willebrand factor propeptide (VWFpp)	14.75																									

Certezza dell'evidenza delle risorse necessarie

Qual è la certezza dell'evidenza del fabbisogno di risorse (costi)?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ● Nessuno studio incluso 		

Costo-efficacia		
Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente è a favore dell'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 		
Equità		
Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente ridotto <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 		<p>I pazienti con problemi di accesso sono svantaggiati. Inoltre l'assenza di un giorno dal lavoro/scuola e la necessità del viaggio per sottoporsi al test con la desmopressina potrebbe rappresentare un ostacolo definitivo per alcuni.</p> <p>L'interpretazione dei risultati nei 2 test differisce e pertanto influenza la diagnosi corretta se entrambe le opzioni non sono disponibili.</p>
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia 	<p>I pazienti generalmente accettano di sottoporsi al test con la desmopressina una volta spiegato il razionale e che si tratta di un test che viene eseguito una volta sola. Pertanto, sono necessarie una buona comunicazione riguardo alle modalità di esecuzione del test e ai possibili effetti collaterali.</p>	

<input type="radio"/> Non lo so	Alcuni pazienti con diagnosi di VWD già trattati con desmopressina senza verifica dei livelli di VWF pre e post-somministrazione, potrebbero essere riluttanti a sottoporsi al test. Tra i motivi per non accettare il test i più importanti sono i possibili effetti collaterali e il tempo necessario all'esecuzione (Batty, 2017).	
Fattibilità L'intervento è realizzabile?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		<p>La determinazione del rapporto VWFpp/VWF:Ag è disponibile in pochi laboratori specializzati sul territorio nazionale.</p> <p>La maggior parte dei Centri Emostasi sul territorio nazionale è in grado di eseguire il test con la desmopressina..</p> <p>Si suggerisce di effettuare il test con la desmopressina quando i livelli basali di VWF sono < 20 U/dL e, in caso di sua eliminazione rapida, di inviare un campione a un laboratorio di riferimento per determinare il livello di propeptide di VWF ed il genotipo.</p>

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

	VALUTAZIONE						
PROBLEMA	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	sì		Varia	Non lo so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Impreciso	Preciso	Molto accurato		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERATI	Banale	Piccolo	Moderare	Grande		Varia	Non lo so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderare	Piccolo	Banale		Varia	Non lo so

	VALUTAZIONE						
CERTEZZA DELLA PROVA DELL'ACCURATEZZA DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DELLA GESTIONE	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEL RISULTATO/GESTIONE DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DEGLI EFFETTI	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non lo so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmio moderato	Grandi risparmi	Varia	Non lo so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
EFFICACIA DEI COSTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso

VALUTAZIONE							
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	È aumentato	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per il confronto <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale per l'intervento <input type="radio"/>	Forte raccomandazione per l'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con sospetto VWD di tipo 1C il panel suggerisce di utilizzare il test con la desmopressina con valutazione della risposta dopo 1 e 4 ore per evidenziare o meno l'aumento della clearance del VWF (raccomandazione condizionale basata su una scarsa certezza delle evidenze).

Giustificazione

Il panel ha stabilito che vi è scarsa certezza nell'evidenza di un beneficio netto derivante dall'utilizzo del test con desmopressina in pazienti sospettati di VWD di tipo 1C rispetto all'utilizzo del rapporto VWFpp/VWF:Ag. Altri criteri EtD sono risultati generalmente a favore dell'utilizzo del test con la desmopressina con bilancio a favore delle conseguenze desiderabili.

Priorità di ricerca

- Dati sul rapporto Propeptide/antigene
- Dati relativi a test con desmopressina con analisi del sangue a 4 ore.

Profilo di evidenza

QUESITO: Nel sospetto diagnostico di VWD di tipo 1 C, è preferibile utilizzare il rapporto tra pro-peptide VWF e VWF:Ag (VWFpp/VWF:Ag) o il test con la desmopressina (con dosaggio dei livelli di VWF dopo 1 e 4 ore)?

il rapporto propeptide VWF/VWF:Ag		Test alla desmopressina (con livelli di 1 e 4 ore)	
Sensibilità	0,88-1,00	Sensibilità	da 0,99 a 1,00
Specificità	da 0,92 a 1,00	Specificità	0,70-0,70

Prevalenze	3%	20%	50%
------------	----	-----	-----

Risultato	No di studi (No di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono diminuire la certezza delle prove					Effetto per 1.000 pazienti testati						Precisione del test CoE
			Rischio di bias	Indirectness	Inconsistenza	Imprecisione	Bias di pubblicazione	probabilità pre-test del 3%		probabilità pre-test del 20%		probabilità pre-test del 50%		
								il rapporto VWFpp/VWF:Ag	una prova con desmopressina (con livelli di 1 e 4 ore)	il rapporto VWFpp/VWF:Ag	una prova con desmopressina (con livelli di 1 e 4 ore)	il rapporto VWFpp/VWF:Ag	una prova con desmopressina (con livelli di 1 e 4 ore)	
Veri aspetti positivi (pazienti con VWD di tipo 1C)	3 studi 68 pazienti	trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)	serio ^{UN}	serio ^B	non serio	non serio	nessuno	26-30	30 a 30	176-200	198-200	440-500	495-500	⊕⊕○○ BASSO
Da 4 a 0 TP in meno nel rapporto VWFpp/VWF:Ag								Da 22 a 0 TP in meno nel rapporto VWFpp/VWF:Ag		Da 55 a 0 TP in meno nel rapporto VWFpp/VWF:Ag				
da 0 a 4								da 0 a 0	da 0 a 24	da 0 a 2	da 0 a 60	da 0 a 5		
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da VWD di tipo 1C)	3 studi 193 pazienti	trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)	serio ^{UN}	serio ^B	non serio	non serio	nessuno	892-970	679-679	736-800	560-560	460-500	350-350	⊕⊕○○ BASSO
Da 4 in più a 0 in meno di FN nel rapporto VWFpp/VWF:Ag								Da 22 in più a 0 in meno di FN nel rapporto VWFpp/VWF:Ag		Da 55 in più a 0 in meno di FN nel rapporto VWFpp/VWF:Ag				
Da 213 in più a 291 TN in più nel rapporto tra VWFpp/VWF:Ag								Da 176 in più a 240 TN in più nel rapporto VWFpp/VWF:Ag		Da 110 a 150 TN in più nel rapporto VWFpp/VWF:Ag				
Veri aspetti negativi (pazienti senza VWD di tipo 1C)	3 studi 193 pazienti	trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)	serio ^{UN}	serio ^B	non serio	non serio	nessuno	da 0 a 78	291-291	da 0 a 64	240-240	da 0 a 40	150-150	⊕⊕○○ BASSO
Da 213 in più a 291 TN in più nel rapporto tra VWFpp/VWF:Ag								Da 176 in più a 240 TN in più nel rapporto VWFpp/VWF:Ag		Da 110 a 150 TN in più nel rapporto VWFpp/VWF:Ag				
Da 213 in più a 291 TN in più nel rapporto tra VWFpp/VWF:Ag								Da 176 in più a 240 TN in più nel rapporto VWFpp/VWF:Ag		Da 110 a 150 TN in più nel rapporto VWFpp/VWF:Ag				

Risultato	No di studi (No di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono diminuire la certezza delle prove					Effetto per 1.000 pazienti testati						Precisione del test CoE
								probabilità pre-test del 3%		probabilità pre-test del 20%		probabilità pre-test del 50%		
			Rischio di bias	Indirectness	Inconsistenza	Imprecisione	Bias di pubblicazione	il rapporto VWFpp/VWF:Ag	una prova con desmopressina (con livelli di 1 e 4 ore)	il rapporto VWFpp/VWF:Ag	una prova con desmopressina (con livelli di 1 e 4 ore)	il rapporto VWFpp/VWF:Ag	una prova con desmopressina (con livelli di 1 e 4 ore)	
Falsi positivi (pazienti erroneamente classificati come affetti da VWD di tipo 1C)							Da 213 a 291 FP in meno nel rapporto VWFpp/VWF:Ag		Da 176 a 240 FP in meno nel rapporto VWFpp/VWF:Ag		Da 110 a 150 FP in meno nel rapporto VWFpp/VWF:Ag			

A. Non tutti gli studi descrivono lo standard di riferimento

B. I 2 interventi non vengono confrontati insieme negli studi inclusi. lo studio DDAVP non è stato eseguito a 1 e 4 ore. I risultati dell'emivita VWF:Ag dello studio DDAVP sono stati utilizzati per calcolare i risultati di accuratezza del test

QUESITO: Nel sospetto diagnostico di VWD di tipo 1 C, è preferibile utilizzare il rapporto tra pro-peptide VWF e VWF:Ag (VWFpp/VWF:Ag) o il test con la desmopressina (con dosaggio dei livelli di VWF dopo 1 e 4 ore)?

il rapporto VWFpp/VWF:Ag		una prova con desmopressina (con livelli di 1 e 4 ore)	
Sensibilità	0,88-1,00	Sensibilità	da 0,99 a 1,00
Specificità	da 0,92 a 1,00	Specificità	0,70-0,70

Prevalenze	3%	20%	50%
------------	----	-----	-----

Risultato	N° di studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono diminuire la certezza delle prove					Effetto per 1.000 pazienti testati						Precisione del test CoE
			Rischi o di bias	Confronto indiretto	Inconsistenza	Imprecisione	Bias di pubblicazione	probabilità pre-test del 3%		probabilità pre-test del 20%		probabilità pre-test del 50%		
								il rapporto VWFpp/VWF:Ag	una prova con desmopressina (con livelli di 1 e 4 ore)	il rapporto VWFpp/VWF:Ag	una prova con desmopressina (con livelli di 1 e 4 ore)	il rapporto VWFpp/VWF:Ag	una prova con desmopressina (con livelli di 1 e 4 ore)	
Veri aspetti positivi (pazienti con VWD di tipo 1C)	3 studi 68 pazienti	trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)	serio ^U _N	serio ^B	non serio	non serio	nessuno	26-30	30 a 30	176-200	198-200	440-500	495-500	⊕⊕○○ BASSO
Da 4 a 0 TP in meno nel rapporto VWFpp/VWF:Ag								Da 22 a 0 TP in meno nel rapporto VWFpp/VWF:Ag		Da 55 a 0 TP in meno nel rapporto VWFpp/VWF:Ag				
da 0 a 4								da 0 a 0	da 0 a 24	da 0 a 2	da 0 a 60	da 0 a 5		
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da VWD di tipo 1C)	3 studi 193 pazienti	trasversale (studio di accuratezza di tipo di coorte)	serio ^U _N	serio ^B	non serio	non serio	nessuno	892-970	679-679	736-800	560-560	460-500	350-350	⊕⊕○○ BASSO
Da 213 in più a 291 TN in più nel rapporto tra VWFpp/VWF:Ag								Da 176 in più a 240 TN in più nel rapporto VWFpp/VWF:Ag		Da 110 a 150 TN in più nel rapporto VWFpp/VWF:Ag				
da 0 a 78								291-291	da 0 a 64	240-240	da 0 a 40	150-150		

Risultato	№ di studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono diminuire la certezza delle prove					Effetto per 1.000 pazienti testati						Precisione del test CoE
								probabilità pre-test del 3%		probabilità pre-test del 20%		probabilità pre-test del 50%		
			Rischi o di bias	Confronto indiretto	Inconsistenza	Imprecisione	Bias di pubblicazione	il rapporto VWFpp/VWF:Ag	una prova con desmopressina (con livelli di 1 e 4 ore)	il rapporto VWFpp/VWF:Ag	una prova con desmopressina (con livelli di 1 e 4 ore)	il rapporto VWFpp/VWF:Ag	una prova con desmopressina (con livelli di 1 e 4 ore)	
Falsi positivi (pazienti erroneamente classificati come affetti da VWD di tipo 1C)								Da 213 a 291 FP in meno nel rapporto VWFpp/VWF:Ag	Da 176 a 240 FP in meno nel rapporto VWFpp/VWF:Ag	Da 110 a 150 FP in meno nel rapporto VWFpp/VWF:Ag				
Inconcludente	0 studi pazienti	-	-	-	-	-	-					-		
Complicazioni	0 studi pazienti											-		

A. Non tutti gli studi descrivono come è stato condotto e interpretato lo standard di riferimento

B. I 2 interventi non vengono confrontati insieme negli studi inclusi. Il test con la desmopressina non è stato eseguito a 1 e 4 ore. I risultati dell'emivita del VWF:Ag ottenuti con il test alla desmopressina sono stati utilizzati per calcolare i risultati di accuratezza del test

QUESITO 6

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

NEI SOGGETTI CON SCREENING DI LABORATORIO PER VWD ANORMALE (VWF:Ag E/O ATTIVITÀ VWF PIASTRINO-DIPENDENTE) E CON SOSPETTO DIAGNOSTICO DI VWD DI TIPO 2, PER LA CONFERMA DIAGNOSTICA È PREFERIBILE UTILIZZARE UN SOGLIA DEL RAPPORTO PD-VWF:Act/ VWF:Ag < 0,5 o < 0,7 ?	
POPOLAZIONE:	Pazienti sospettati di VWD di tipo 2
INTERVENTO:	VWF:RCo/Ag <0,5
CONFRONTO:	VWF:RCo/Ag <0,7
SCOPO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD di tipo 2
RUOLO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD di tipo 2
TRATTAMENTI CORRELATI:	Desmopressina, Acido Tranexamico, Fattore sostitutivo
RISULTATI ATTESI:	VWF:RCo/Ag <0,5 – Falso positivo, VWF:RCo/Ag <0,5 – Falso negativo, VWF:RCo/Ag <0,5 – Vero positivo, VWF:RCo/Ag <0,5 – Vero negativo Sanguinamento maggiore, trasfusione e trattamento, perdita di sangue, sanguinamento gastrointestinale, gravità dei sintomi, sanguinamento minore, mortalità.
COLLOCAMENTO:	ambulatoriale
PROSPETTIVA:	Raccomandazione clinica – prospettiva della popolazione
SFONDO:	La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono mai diagnosticati. La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono numerosi test di laboratorio. (Pathare, 2018). La VWD di tipo 2 rappresenta il 25% dei casi e risulta dall'espressione di una molecola VWF funzionalmente anomala (Lavin 2017). La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono la correlazione tra i risultati clinici e quelli di laboratorio. I test di laboratorio iniziali raccomandati includono la misurazione dell'antigene plasmatico del VWF (VWF:Ag), dell'attività del VWF legante la GP Ib delle piastrine (ad esempio VWF:RCo) e del FVIII:C (Chenn, 2011). Il rapporto VWF:RCo/VWF:Ag viene utilizzato per distinguere il tipo 2 dagli altri tipi VWD.
SOTTOGRUPPI:	
CONFLITTO D'INTERESSI:	Sono state applicate la dichiarazione di conflitto di interessi e le politiche di gestione di SIE e i seguenti membri del panel hanno votato (determinando la direzione e la forza della raccomandazione):

Nessun membro del panel è stato ricusato a causa del rischio di conflitti di interessi.

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è prioritario?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono mai diagnosticati. La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono numerosi test di laboratorio. (Pathare, 2018). La VWD di tipo 2 rappresenta il 25% dei casi e risulta dall'espressione di una molecola VWF funzionalmente anomala (Lavin 2017). La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono una correlazione tra i dati clinici e quelli di laboratorio. I test di laboratorio iniziali raccomandati includono la misurazione dell'antigene plasmatico del VWF (VWF:Ag), dell'attività del VWD legante la GP Ib delle piastrine (ad esempio VWF:RCO) e del FVIII:C (Chenn, 2011). Il rapporto VWF:RCO/VWF:Ag viene utilizzato per distinguere il tipo 2 dagli altri tipi di VWD.</p> <p>Mentre formulare una diagnosi chiara è semplice nelle riduzioni gravi del VWF, il vantaggio di perseguire una diagnosi definitiva nei casi lievi o dubbi dovrebbe essere soppesato rispetto al rischio di un'eccessiva medicalizzazione. L'identificazione dei pazienti con VWD di tipo 2 aiuterà a somministrare un trattamento che correggerà il duplice difetto dell'emostasi causato dal fattore von Willebrand anormale/ridotto e dalla concomitante carenza del fattore VIII. (Castaman, 2013).</p>	<p>Questo quesito è stato giudicato prioritario.</p>
Precisione del test		
Quanto è accurato il test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto impreciso <input checked="" type="radio"/> Non accurato <input type="radio"/> Preciso <input type="radio"/> Molto accurato <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>VWF:Rco/Ag <0,5 : la sensibilità era compresa tra 0,58 e 0,79 in 3 studi con 95 pazienti e si presumeva che la specificità fosse 1.</p> <p>VWF:Rco/Ag <0,6 : la sensibilità era compresa tra 0,68 e 0,97 in 3 studi con 97 pazienti e la specificità era 0,87 in 1 studio con 97 pazienti.</p> <p>VWF:Rco/Ag <0,7 I: la sensibilità aggregata era 0,90 (IC 95%: da 0,83 a 0,94) in 5 studi con 204 pazienti e la specificità era 0,91 (IC 95%: da 0,76 a 0,97) in 4 studi con 994 pazienti.</p>	

Risultato del test	Numero di risultati per 1.000 pazienti testati (IC 95%)		No. di partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
	Prevalenza 30%			
	VWF:RCo/Ag <0,5	VWF:RCo/Ag <0,7		
Veri aspetti positivi pazienti affetti da VWD di tipo 2	205 (da 161 a 249)	270 (da 249 a 282)	299 (6)	⊕○○○ MOLTO BASSO ^{a, b, c}
	65 TP in meno nel VWF:RCo/Ag <0,5			
Falsi negativi pazienti erroneamente classificati come non affetti da VWD di tipo 2	95 (da 51 a 139)	30 (da 18 a 51)		
	65 FN in più nel VWF:RCo/Ag <0,5			
Veri aspetti negativi pazienti senza VWD di tipo 2	700 (da 693 a 700)	637 (da 532 a 679)	994 (4)	⊕○○○ MOLTO BASSO ^{a, c, d}
	63 TN in più nel VWF:RCo/Ag <0,5			
Falsi positivi pazienti erroneamente classificati come affetti da VWD di tipo 2	0 (da 0 a 7)	63 (da 21 a 168)		
	63 FP in meno nel VWF:RCo/Ag <0,5			

- a. Il disegno caso-controllo comporta gravi bias nella selezione dei pazienti
- b. Gli studi non sono comparativi
- c. C'è un'elevata eterogeneità inspiegabile
- d. Gli studi non sono comparativi e si presume che la specificità sia del 100% al cut-off di 0,5

Vedi SOF

Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti attesi auspicabili?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Banale ○ Piccolo ○ Moderato ○ Grande ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Vero positivo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla diminuzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo si tratta di pazienti non affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M e che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Opportunamente non riceveranno un trattamento per la VWD di tipo 2A, 2B, 2M e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento, ma potrebbero trarre beneficio dal trattamento per VWD di tipo 1 o 2N</p> <p>Falso negativo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M non identificati correttamente e che non riceveranno cure adeguate. Sono esposti al rischio di sanguinamenti gravi e prolungati a causa del mancato trattamento. Questi soggetti saranno classificati come VWD di tipo 1 o 2N e potrebbero ricevere un trattamento inappropriato con DDAVP ed essere informati erroneamente sul rischio nella prole.</p> <p>Falso positivo si tratta di soggetti non affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M che verranno etichettati come affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M e riceveranno cure non necessarie. Non traggono beneficio dal trattamento ma ne subiscono gli effetti collaterali. Questi soggetti sono in realtà affetti da VWD di tipo 1 o 2N</p>	<p>Il panel ha ritenuto che un numero elevato di falsi positivi non rappresenti un problema perchè in prospettiva i test genetici verranno sempre più utilizzati nei prossimi anni quando i test diventeranno più economici. I falsi negativi sono considerati più rilevanti dai pazienti e dagli esperti clinici.</p>
Effetti indesiderati		
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ● Moderato ○ Piccolo ○ Banale ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Vero positivo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla diminuzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo si tratta di pazienti non affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M e che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Opportunamente non riceveranno un trattamento per la VWD di tipo 2A, 2B, 2M e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento, ma potrebbero trarre beneficio dal trattamento per VWD di tipo 1 o 2N</p> <p>Falso negativo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M non identificati correttamente e che non riceveranno cure adeguate. Sono esposti al rischio di sanguinamenti gravi e prolungati a causa del mancato trattamento. Questi soggetti saranno classificati come VWD di tipo 1 o 2N e potrebbero ricevere un trattamento inappropriato con DDAVP ed essere informati erroneamente sul rischio nella prole.</p>	<p>Falsi negativi più elevati quando si utilizza la soglia diagnostica di 0,5.</p> <p>Trattamento potenzialmente inappropriato.</p>

	Falso positivo si tratta di soggetti non affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M che verranno etichettati come affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M e riceveranno cure non necessarie. Non traggono beneficio dal trattamento ma ne subiscono gli effetti collaterali. Questi soggetti sono in realtà affetti da VWD di tipo 1 o 2N	
--	---	--

Certeza dell'evidenza dell'accuratezza del test

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza dell'accuratezza del test?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	La certezza dell'evidenza sull'accuratezza del test è molto bassa e ciò è dovuto al disegno caso-controllo che porta a gravi distorsioni nella selezione della popolazione. Inoltre, sono stati rilevati problemi relativi alla diagnosi di tipo 2M. Gli studi non confrontano direttamente i cut-off dei 2 test e vi è una grave eterogeneità inspiegabile.	

Certeza dell'evidenza degli effetti del test

Qual è la certezza complessiva delle prove per eventuali benefici diretti, effetti avversi o oneri del test critici o importanti?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 	Gli effetti del test non sono applicabili poiché l'intervento consiste in un esame del sangue che non presenta importanti benefici diretti, effetti avversi o oneri.	

Certeza dell'evidenza degli effetti della gestione

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti della gestione guidata dai risultati dei test?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 		

Certezza dell'evidenza del risultato/gestione del test		
Quanto è certo il legame tra i risultati dei test e le decisioni del management?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 		La separazione tra i tipi 1 e 2 serve per la classificazione e non è una questione cruciale relativamente al trattamento se non viene utilizzata la desmopressina. È più probabile infatti che la desmopressina non funzioni per il tipo 2 A e 2 M ed è relativamente controindicata per il tipo 2 B.
Certezza degli effetti		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti del test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	Vedi SOF	
Valori		
C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Incertezza o variabilità importante <input type="radio"/> Incertezza o variabilità possibilmente importante <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante 	I pazienti hanno generalmente familiarità con la procedura del prelievo di sangue. Il personale infermieristico addetto ai prelievi di sangue presso i centri di cura delle malattie dell'emostasi è efficiente ed in possesso di una buona tecnica che riduce notevolmente le complicanze legate al prelievo (Aschman, 2014). I pazienti desiderano test affidabili e che non debbano essere ripetuti in più occasioni. Le preoccupazioni e le preferenze specifiche dei pazienti afferenti ai laboratori specializzati non sono peraltro diverse da quelle di altri pazienti. Nel caso specifico i pazienti potrebbero essere in apprensione per il valore soglia stabilito nel laboratorio. (Baker, 2019).	Sebbene i pazienti siano interessati ai risultati dei test dell'antigene e dell'attività del VWF, generalmente hanno scarsa conoscenza dei test e delle soglie diagnostiche. Tutto quello che desiderano è una diagnosi accurata che conduca a un trattamento adeguato evitando la frustrazione connessa ad una diagnosi incerta. I pazienti apprezzano di conseguenza linee guida chiare e coerenti sulle ragioni delle diverse scelte di test e sulle soglie diagnostiche utilizzate. I pazienti attribuiscono valore alla tempistica con

<p>○ Nessuna incertezza o variabilità importante</p>		<p>cui ottengono i risultati del test.</p> <p>La qualità della vita e le consulenze specialistiche sono la preoccupazione dei pazienti quando vengono etichettati erroneamente. Ad alcune donne in gravidanza è stata rifiutata l'anestesia epidurale perché etichettate come di tipo 2, ma ciò non sarebbe stato un problema se fossero etichettate come di tipo 1. Per i pazienti, è molto importante comprendere la differenza di trattamento tra i diversi tipi di VWD. Sono necessarie linee guida per i pazienti con materiale educativo.</p>
--	--	---

Equilibrio degli effetti

L'equilibrio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ Probabilmente è a favore dell'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Vedi SOF</p>	

Risorse richieste

Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi 		<p>Non vi è alcun effetto sulla modifica del rapporto sui costi.</p>

trascurabili <input type="radio"/> Risparmio moderato <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		
Certeza dell'evidenza delle risorse necessarie Qual è la certezza dell'evidenza del fabbisogno di risorse (costi)?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		Il costo e la difficoltà di un buon controllo di qualità di questi test rendono questi test accessibili in pochi Centri Emostasi sul territorio nazionale
Efficacia dei costi Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente è a favore dell'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	In un modello analitico decisionale di Markov che assumeva una prospettiva sociale e i costi espressi in dollari USA del 2007, il costo del test per la VWD sugli adolescenti con menorragia era di \$ 1.790, rispetto a \$ 1.251 per i soggetti senza esecuzione del test per la VWD. Il guadagno negli anni di vita aggiustati per la qualità (QALY) nel gruppo di soggetti senza esecuzione del test (QALY) (14.237 QALY) era simile al gruppo di soggetti che avevano eseguito il test per la VWD (14.246 QALY). Rispetto a non testare per la VWD, lo screening per la VWD aveva un rapporto costo-efficacia incrementale di \$ 62.791 per QALY, un valore generalmente considerato economicamente ragionevole (Sidonio, 2010).	

Equità		
Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		<p>Non tutti i test sono accessibili a tutti i pazienti. Pertanto, un'indagine approfondita e corretta potrebbe essere limitata a causa dei costi elevati e della mancanza di esami con un adeguato controllo di qualità.</p> <p>Il VWF:RCo è potenzialmente meno utile nella popolazione afroamericana data la maggiore frequenza della variante D1472H in questa popolazione. A causa del tasso più elevato di varianti benigne che influenzano il VWF:RCo dando risultati falsi positivi bassi, il test VWF:GPIbM può essere utilizzato nei test di follow-up nelle popolazioni ispaniche e afroamericane più che caucasiche. Le suddette popolazioni potrebbero avere meno probabilità di avere un facile accesso ai centri più grandi.</p>
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		<p>Generalmente tutti i pazienti accettano gli esami del sangue in questione</p>

Fattibilità

L'intervento è realizzabile?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p><input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so</p>		<p>Dalle stime, desunte in base alle vendite sul territorio nazionale, nel corso del 2021, nel nostro Paese sono stati eseguiti un numero di test relativamente al Fattore di von Willebrand (VWD) pari a:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Antigene: 86.0002. Cofattore della ristocetina: 80.0003. Collagen binding: 6.5004. Attività: 6.000 <p>Sulla base di queste stime è possibile ipotizzare che la misura dell'antigene e della funzione (intesa come co-fattore della ristocetina), che formano la base minima per la diagnosi della malattia, siano ragionevolmente rappresentate sul territorio nazionale.</p> <p>Sulla base di questi dati, il panel <i>suggerisce</i> il seguente atteggiamento organizzativo sul territorio nazionale:</p> <ol style="list-style-type: none">1. I laboratori sul territorio nazionale sono catalogati come I° e II° livello.2. I laboratori di I° livello debbono assicurare almeno la misura dell'antigene e della attività di co-fattore della ristocetina.3. I laboratori di II° livello, debbono assicurare le misure di attività più sofisticate. <p>Il panel raccomanda la istituzione di tavoli tecnici presso ogni regione con l'obiettivo di identificare il livello dei laboratori sulla base di considerazioni che tengano conto della competenza e della distribuzione territoriale, limitando per quanto possibile lo spostamento dei pazienti sul territorio.</p>

		<p>Spesso è necessario ripetere i test, soprattutto se eseguiti in un momento di stress (a seguito di una procedura) o in periodi di anemia significativa. Questo problema è illustrato nel caso di ragazze adolescenti sottoposte a valutazione durante un episodio di sanguinamento mestruale abbondante. I livelli possono essere elevati rispetto al basale e oscurare la diagnosi di VWD o del suo sottotipo.</p> <p>Un altro problema di fattibilità è la disponibilità del test e i tempi di consegna in ambito perioperatorio.</p> <p>Alcuni test, come il VWF:RCo, hanno un notevole coefficiente di variazione, che può influenzare il dato di laboratorio. Inoltre, le variazioni fisiologiche o indotte dei livelli plasmatici di VWF possono anche influenzare la diagnosi di casi limite</p>
--	--	--

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

	VALUTAZIONE						
PROBLEMA	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	sì		Varia	Non lo so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Impreciso	Preciso	Molto accurato		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERATI	Banale	Piccolo	Moderare	Grande		Varia	Non lo so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderare	Piccolo	Banale		Varia	Non lo so
CERTEZZA DELLA PROVA DELL'ACCURATEZZA DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso

	VALUTAZIONE						
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DELLA GESTIONE	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEL RISULTATO/GESTIONE DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DEGLI EFFETTI	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non lo so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi irrisoni	Risparmio moderato	Grandi risparmi	Varia	Non lo so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
EFFICACIA DEI COSTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	È aumentato	Varia	Non lo so

VALUTAZIONE							
ACCETTABILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	sì		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	sì		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per il confronto <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale per l'intervento <input type="radio"/>	Forte raccomandazione per l'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Per la conferma diagnostica di VWD di tipo 2 (2A, 2B o 2M) nei soggetti con uno screening iniziale per VWD anormale il panel *suggerisce* di utilizzare una soglia del rapporto PD-VWF:Act/ VWF:Ag <0,7 (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze degli studi di accuratezza diagnostica).

Giustificazione

Il panel delle linee guida ha stabilito che vi è scarsa certezza nell'evidenza di un beneficio netto derivante dall'utilizzo di un cut-off VWF:RCo/VWF:Ag <0,7 rispetto a un cut-off <0,5 in pazienti sospettati di VWD di tipo 2. Altri criteri EtD sono risultati generalmente a favore dell'utilizzo di un cut-off <0,7 e il bilancio è a favore delle conseguenze desiderabili.

Priorità di ricerca

- Variabilità nel test VWF:RCo nei diversi gruppi etnici.

Evidence profile

QUESITO: Nei soggetti con screening di laboratorio per VWD anormale (VWF:Ag e/o attività VWF piastrino-dipendente) e con sospetto diagnostico di VWD di tipo 2, per la conferma diagnostica è preferibile utilizzare un soglia del rapporto PD-VWF:Act/ VWF:Ag < 0,5 o < 0,7 ?

VWF:RCo/Ag <0,5				VWF:RCo/Ag <0,7				Prevalenze				30%	0%	0%	Precisione del test CoE
Sensibilità		0,68 (IC 95%: da 0,54 a 0,83)		Sensibilità		0,90 (IC 95%: da 0,83 a 0,94)		probabilità pre-test del 30%		probabilità pre-test dello 0%		probabilità pre-test dello 0%			
Specificità		1,00 (IC 95%: da 0,99 a 1,00)		Specificità		0,91 (IC 95%: da 0,76 a 0,97)		VWF:RCo/Ag <0,5		VWF:RCo/Ag <0,7		VWF:RCo/Ag <0,5		VWF:RCo/Ag <0,7	
Risultato	N° di studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono diminuire la certezza delle prove					Effetto per 1.000 pazienti testati							
			Rischio di bias	Indirectness	Inconsistenza	Imprecisione	Bias di pubblicazione	VWF:RCo/Ag <0,5		VWF:RCo/Ag <0,7		VWF:RCo/Ag <0,5			VWF:RCo/Ag <0,7
Veri positivi (pazienti con VWD di tipo 2)	6 studi 299 pazienti	studi di coorte e di tipo caso-controllo	serio ^{UN}	serio ^B	serio ^C	non serio	nessuno	205 (da 161 a 249)	270 (da 249 a 282)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	⊕○○○ MOLTO BASSO	
65 TP in meno nel VWF:RCo/Ag <0,5								0 TP in meno nel VWF:RCo/Ag <0,5		0 TP in meno nel VWF:RCo/Ag <0,5					
95 (da 51 a 139)								30 (da 18 a 51)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)			
65 FN in più nel VWF:RCo/Ag <0,5								0 FN in meno nel VWF:RCo/Ag <0,5		0 FN in meno nel VWF:RCo/Ag <0,5					
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da VWD di tipo 2)	4 studi 994 pazienti	studi di coorte e di tipo caso-controllo	serio ^{UN}	serio ^D	serio ^C	non serio	nessuno	700 (da 693 a 700)	637 (da 532 a 679)	1000 (da 990 a 1000)	910 (da 760 a 970)	1000 (da 990 a 1000)	910 (da 760 a 970)	⊕○○○ MOLTO BASSO	
63 TN in più nel VWF:RCo/Ag <0,5								90 TN in più nel VWF:RCo/Ag <0,5		90 TN in più nel VWF:RCo/Ag <0,5					
0 (da 0 a 7)								63 (da 21 a 168)	0 (da 0 a 10)	90 (da 30 a 240)	0 (da 0 a 10)	90 (da 30 a 240)			
63 FP in meno nel VWF:RCo/Ag <0,5								90 FP in meno nel VWF:RCo/Ag <0,5		90 FP in meno nel VWF:RCo/Ag <0,5					

Spiegazioni

- A Il disegno caso-controllo comporta gravi bias nella selezione dei pazienti
- B. Gli studi non sono comparativi
- C. C'è un'elevata eterogeneità inspiegabile
- D. Gli studi non sono comparativi e si presume che la specificità sia del 100% al cut-off di 0,5

QUESITO: Nei soggetti con screening di laboratorio per VWD anormale (VWF:Ag e/o attività VWF piastrino-dipendente) e con sospetto diagnostico di VWD di tipo 2, per la conferma diagnostica è preferibile utilizzare un soglia del rapporto PD-VWF:Act/ VWF:Ag < 0,5 o < 0,7 ?

VWF:RCo/Ag <0,5 UI/dL		VWF:RCo/Ag <0,7 UI/dL	
Sensibilità	0,68 (IC 95%: da 0,54 a 0,83)	Sensibilità	0,90 (IC 95%: da 0,83 a 0,94)
Specificità	1,00 (IC 95%: da 0,99 a 1,00)	Specificità	0,91 (IC 95%: da 0,76 a 0,97)

Prevalenze	30%	0%	0%

Risultato	Ne di studi (Ne di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono diminuire la certezza delle prove					Effetto per 1.000 pazienti testati						Precisione del test CoE
			Rischio di bias	Confronto indiretto	Inconsistenza	Imprecisione	Bias di pubblicazione	probabilità pre-test del 30%		probabilità pre-test dello 0%		probabilità pre-test dello 0%		
								VWF:RCo/Ag <0,5	VWF:RCo/Ag <0,7	VWF:RCo/Ag <0,5	VWF:RCo/Ag <0,7	VWF:RCo/Ag <0,5	VWF:RCo/Ag <0,7	
Veri positivi (pazienti con VWD di tipo 2)	6 studi 299 pazienti	studi di coorte e di tipo caso-controllo	serio ^{UN}	serio ^B	serio ^C	non serio	nessuno	205 (da 161 a 249)	270 (da 249 a 282)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	⊕○○○ MOLTO BASSO
65 TP in meno nel VWF:RCo/Ag <0,5								0 TP in meno nel VWF:RCo/Ag <0,5		0 TP in meno nel VWF:RCo/Ag <0,5				
95 (da 51 a 139)								30 (da 18 a 51)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)		
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da VWD di tipo 2)														
Veri negativi (pazienti senza VWD di tipo 2)	4 studi 994 pazienti	studi di coorte e di tipo caso-controllo	serio ^{UN}	serio ^D	serio ^C	non serio	nessuno	700 (da 693 a 700)	637 (da 532 a 679)	1000 (da 990 a 1000)	910 (da 760 a 970)	1000 (da 990 a 1000)	910 (da 760 a 970)	⊕○○○ MOLTO BASSO
63 TN in più nel VWF:RCo/Ag <0,5								90 TN in più nel VWF:RCo/Ag <0,5		90 TN in più nel VWF:RCo/Ag <0,5				
0 (da 0 a 7)								63 (da 21 a 168)	0 (da 0 a 10)	90 (da 30 a 240)	0 (da 0 a 10)	90 (da 30 a 240)		
Falsi positivi (pazienti erroneamente classificati come affetti da VWD di tipo 2)														
Inconcludente	0 studi pazienti	-	-	-	-	-	-							-
Complicazioni	0 studi pazienti													-

- A. Il disegno caso-controllo introduce gravi bias nella selezione dei pazienti
- B. Gli studi non sono comparativi
- C. C'è un'elevata eterogeneità inspiegabile
- D. Gli studi non sono comparativi e si presume che la specificità sia del 100% al cut-off di 0,5

QUESITO 7

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

NEI PAZIENTI CON SOSPETTO DIAGNOSTICO DI VWD DI TIPO 2A, 2B O 2M È PREFERIBILE UN'ANALISI DEI MULTIMERI DEL VWF O LA DETERMINAZIONE DEL RAPPORTO VWF:CB/VWF:AG ?	
POPOLAZIONE:	Pazienti sospettati di VWD di tipo 2
INTERVENTO:	Analisi multimerica VWF
CONFRONTO:	Rapporto VWF:CB/VWF:Ag
SCOPO DEL TEST:	Identificare il sottotipo di VWD nei pazienti con VWD di tipo 2
RUOLO DEL TEST:	Identificare il sottotipo di VWD nei pazienti con VWD di tipo 2
TRATTAMENTI CORRELATI:	Desmopressina, Acido Tranexamico, Fattore sostitutivo
RISULTATI ATTESI:	VWF:CB – Falso positivo, VWF:CB – Falso negativo, VWF:CB – Vero positivo, VWF:CB – Vero negativo Sanguinamento maggiore, trasfusione e trattamento, perdita di sangue, sanguinamento gastrointestinale, gravità dei sintomi, sanguinamento minore, mortalità.
COLLOCAMENTO:	Ambulatorio
PROSPETTIVA:	Raccomandazione clinica – prospettiva della popolazione
SFONDO:	La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono mai diagnosticati. La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono numerosi test di laboratorio. (Pathare, 2018). La VWD di tipo 2 rappresenta il 25% dei casi e risulta dall'espressione di una molecola VWF funzionalmente anomala (Lavin 2017). La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono la correlazione tra i dati clinici e quelli di laboratorio. I test di laboratorio iniziali raccomandati includono la misurazione dell'antigene plasmatico del VWF (VWF:Ag), dell'attività del VWF legante al GP Ib delle piastrine (ad esempio VWF:RCo) e del FVIII:C (Chenn, 2011). Il rapporto VWF:RCo/VWF:Ag viene utilizzato per distinguere il tipo 2 dagli altri tipi VWD. Ulteriori test come l'analisi multimerica, il test RIPA, i test genetici e il VWF:FVIIIb vengono utilizzati per caratterizzare i diversi tipi della malattia.
SOTTOGRUPPI:	
CONFLITTO D'INTERESSI:	Sono state applicate la dichiarazione di conflitto di interessi e le politiche di gestione dei COI e tutti i membri del panel hanno votato (determinando la direzione e la forza della raccomandazione).

Nessun membro del panel è stato ricusato a causa del rischio di conflitti di interessi.

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è prioritario?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stimi che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono mai diagnosticati. La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono numerosi test di laboratorio. (Pathare, 2018). La VWD di tipo 2 rappresenta il 25% dei casi e risulta dall'espressione di una molecola VWF funzionalmente anomala (Lavin 2017). La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono la correlazione tra i dati clinici e quelli di laboratorio. I test di laboratorio iniziali raccomandati includono la misurazione dell'antigene plasmatico del VWF (VWF:Ag), dell'attività VWF legante la GP Ib delle piastrine (ad esempio VWF:RCo) e del FVIII:C (Chenn, 2011). Il rapporto VWF:RCo/VWF:Ag viene utilizzato per distinguere il tipo 2 dagli altri tipi VWD. Ulteriori test come l'analisi multimerica, il test RIPA, i test genetici e il VWF:FVIII B vengono utilizzati per caratterizzare i diversi tipi della malattia.</p>	<p>Questa domanda è stata giudicata prioritaria tra le molte domande da affrontare in queste linee guida.</p>
Precisione del test		
Quanto è accurato il test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto impreciso <input type="radio"/> Non accurato <input checked="" type="radio"/> Preciso <input type="radio"/> Molto accurato <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Dati presentati in alcuni studi per tutti i pazienti con VWD di tipo 2 insieme e in altri studi separati per tipi (2A, 2B, 2M).</p> <p>Alcuni studi hanno un disegno caso-controllo mentre altri hanno un disegno di coorte.</p> <p>I dati sul VWF:CB/Ag sono presentati con cut-off diversi in diversi studi (<0,5, <0,6, <0,7) che sono stati raggruppati.</p>	<p>I buoni risultati nelle valutazioni dell'analisi multimerica nei diversi studi sono dovuti agli standard di controllo di alta qualità in base ai quali è stato eseguito il test.</p> <p>Livelli molto bassi di VWF:Ag (<15 U/dL) porteranno a rapporti VWF:CB/Ag e VWF:RCo/Ag inaffidabili.</p> <p>Il gruppo di esperti ha convenuto che il tipo 2M è definito dall'analisi multimerica, identificando quindi questo test come lo</p>

Risultato del test	Numero di risultati per 1.000 pazienti testati (IC 95%)		No. di partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Prevalenza 80%			
	Analisi multimerica VWF	VWF:CB/Ag		
Veri aspetti positivi pazienti con pazienti affetti da VWD di tipo 2	720 (da 720 a 792)	720 (da 624 a 768)	476 (9)	⊕○○○ MOLTO BASSO ^{un, b}
	0 TP in meno nell'analisi multimerica VWF			
Falsi negativi pazienti erroneamente classificati come non affetti da VWD di tipo 2	80 (da 8 a 80)	80 (da 32 a 176)	948 (9)	⊕○○○ MOLTO BASSO ^{un, b}
	0 FN in meno nell'analisi multimerica VWF			
Veri aspetti negativi pazienti senza pazienti con VWD di tipo 2	194 (da 188 a 198)	190 (da 178 a 196)	948 (9)	⊕○○○ MOLTO BASSO ^{un, b}
	Altri 4 TN nell'analisi multimerica VWF			
Falsi positivi pazienti erroneamente classificati come affetti da VWD di tipo 2	6 (da 2 a 12)	10 (da 4 a 22)	948 (9)	⊕○○○ MOLTO BASSO ^{un, b}
	4 FP in meno nell'analisi multimerica VWF			

a. Il disegno caso-controllo rende gravi i bias nella selezione dei pazienti. Sono stati utilizzati cut-off diversi nei rapporti VWF:CB/Ag (0,5 in Popov contro 0,7 in Flood)

b. Se venisse utilizzato il limite superiore rispetto a quello inferiore della stima dell'effetto aggregato, verrebbe presa in considerazione una decisione clinica diversa

Vedi SOF

standard di riferimento per la VWD di tipo 2M.

Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti attesi auspicabili?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Banale ○ Piccolo ○ Moderato ○ Grande ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Vero positivo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla diminuzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo: si tratta di pazienti non affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M e che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Opportunamente non riceveranno un trattamento per la VWD di tipo 2A, 2B, 2M e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento, ma potrebbero trarre beneficio dal trattamento per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso negativo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M non identificati correttamente e che non riceveranno cure adeguate. Sono esposti al rischio di sanguinamenti gravi e prolungati a causa del mancato trattamento. Saranno presi in considerazione per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso positivo: si tratta di soggetti non affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M che verranno etichettati come affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M e riceveranno cure non necessarie. Non traggono beneficio dal trattamento per il tipo 2A, 2B, 2M ma ne subiscono gli effetti collaterali.</p> <p>Vedi SOF</p>	
Effetti indesiderati		
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderato ○ Piccolo ● Banale ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Vero positivo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla diminuzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo: si tratta di pazienti non affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M e che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Opportunamente non riceveranno un trattamento per la VWD di tipo 2A, 2B, 2M e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento, ma potrebbero trarre beneficio dal trattamento per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso negativo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M non identificati correttamente e che non riceveranno cure adeguate. Sono esposti al rischio di sanguinamenti gravi e prolungati a causa del mancato trattamento. Saranno presi in considerazione per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso positivo: si tratta di soggetti non affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M che verranno etichettati come affetti da VWD di tipo 2A, 2B, 2M e riceveranno cure non necessarie. Non traggono beneficio dal trattamento per il tipo 2A, 2B, 2M ma ne subiscono gli effetti collaterali.</p> <p>Vedi SOF</p>	

Certezza dell'evidenza dell'accuratezza del test		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza dell'accuratezza del test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso 	Vedi SOF	È importante notare che il test VWF:CB corrisponde a test diversi a seconda del tipo di collagene impiegato: generalmente viene utilizzato il tipo 3 perché il tipo 4 è poco sensibile ai multimeri. Il test multimerico viene eseguito dopo il VWF:CB per identificare le anomalie non catturate dal VWF:CB e consentire un'ulteriore caratterizzazione.
Certezza dell'evidenza degli effetti del test		
Qual è la certezza complessiva delle prove per eventuali benefici diretti, effetti avversi o oneri del test critici o importanti?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ● Nessuno studio incluso 	Gli effetti del test non sono applicabili poiché l'intervento consiste in un esame del sangue che non presenta importanti benefici diretti, effetti avversi o oneri.	
Certezza dell'evidenza degli effetti della gestione		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti della gestione guidata dai risultati dei test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ● Nessuno studio incluso 	Mentre formulare una diagnosi chiara è semplice nelle riduzioni gravi del VWF, il vantaggio di perseguire una diagnosi definitiva nei casi lievi o dubbi dovrebbe essere soppesato rispetto al rischio di un'eccessiva medicalizzazione. L'identificazione dei pazienti con VWD di tipo 2 consente di somministrare un trattamento che correggerà il duplice difetto dell'emostasi causato dal VWF anormale/ridotto e dalla concomitante carenza del fattore VIII. (Castaman, 2013).	

Certezza dell'evidenza del risultato/gestione del test		
Quanto è certo il legame tra i risultati dei test e le decisioni del management?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 		La separazione tra i tipi 1 e 2 serve per la classificazione e potrebbe non essere un aspetto cruciale se non si trattasse il paziente con la desmopressina. È infatti più probabile che la desmopressina non funzioni per il tipo 2 A e 2 M mentre è relativamente controindicata per il tipo 2 B.
Certezza degli effetti		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti del test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	Vedi SOF	
Valori		
C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Incertezza o variabilità importante <input checked="" type="radio"/> Incertezza o variabilità possibilmente importante <input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante 		I pazienti hanno generalmente familiarità con la procedura del prelievo di sangue. Il personale infermieristico addetto ai prelievi di sangue presso i centri di cura delle malattie dell'emostasi è efficiente ed in possesso di una buona tecnica che riduce notevolmente le complicanze legate al prelievo (Aschman, 2014). I pazienti desiderano test affidabili e che non debbano essere ripetuti in più occasioni. Le preoccupazioni e le preferenze specifiche

		dei pazienti afferenti ai laboratori specializzati non sono peraltro diverse da quelle di altri pazienti. Nel caso specifico i pazienti potrebbero essere in apprensione per il valore soglia stabilito nel laboratorio. (Baker, 2019).
--	--	---

Equilibrio degli effetti

L'equilibrio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ● Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ Probabilmente è a favore dell'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	Vedi SOF	

Risorse richieste

Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE												
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi trascurabili ○ Risparmio moderato ○ Grandi risparmi ○ Varia ● Non lo so 	<p>Trattandosi spesso di test home-made con variabilità di reagenti e personale dedicato, non è possibile misurare con certezza le risorse richieste</p> <p>Costi test per paziente</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Tariffa regionale (x 1 test)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Test DDAVP (12 test: baseline, 1h, 2h, 4h) FVIII:C-VWF:Ag-VWF Activity (e.g. VWF:GPIbR) for each time point</td> <td>177</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor platelet-dependent activity (e.g. VWF:GPIbR)</td> <td>14.75</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag)</td> <td>14.75</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor Collagen binding activity (VWF:CB)</td> <td>14.75</td> </tr> <tr> <td>DNA extraction</td> <td>40</td> </tr> </tbody> </table>	Test	Tariffa regionale (x 1 test)	Test DDAVP (12 test: baseline, 1h, 2h, 4h) FVIII:C-VWF:Ag-VWF Activity (e.g. VWF:GPIbR) for each time point	177	Measure of von Willebrand factor platelet-dependent activity (e.g. VWF:GPIbR)	14.75	Measure of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag)	14.75	Measure of von Willebrand factor Collagen binding activity (VWF:CB)	14.75	DNA extraction	40	
Test	Tariffa regionale (x 1 test)													
Test DDAVP (12 test: baseline, 1h, 2h, 4h) FVIII:C-VWF:Ag-VWF Activity (e.g. VWF:GPIbR) for each time point	177													
Measure of von Willebrand factor platelet-dependent activity (e.g. VWF:GPIbR)	14.75													
Measure of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag)	14.75													
Measure of von Willebrand factor Collagen binding activity (VWF:CB)	14.75													
DNA extraction	40													

	Genetic analysis Sanger	156	
	Genetic analysis Next generation sequencing (single gene)	518	
	Measure of von Willebrand factor multimeric pattern	24.8	
	Measure of von Willebrand factor binding to FVIII (VWF:FVIII B)	29.5	
	Measure of factor VIII coagulant activity (FVIII:C)	14.75	
	Measure of von Willebrand factor propeptide (VWFpp)	14.75	

Certeza dell'evidenza delle risorse necessarie

Qual è la certezza dell'evidenza del fabbisogno di risorse (costi)?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	Questi esami sono accessibili a pochi laboratori sul territorio nazionale.	

Efficacia dei costi

Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente è a favore dell'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		

Equità		
Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Non tutti i test sono accessibili a tutti i pazienti.
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Generalmente i pazienti accettano gli esami del sangue in questione.
Fattibilità		
L'intervento è realizzabile?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>L'analisi multimerica classica è laboriosa, richiede molto tempo e richiede competenze per l'interpretazione (Luchtman-Jones, 2019).</p> <p>Nel complesso, il VWF:CB/VWF:Ag è maggiormente disponibile dell'analisi multimerica e di uso più pratico. Sono necessari centri di riferimento nazionali o internazionali che coordinino gli esercizi di qualità. Tuttavia, è difficile consigliarne uno rispetto all'altro poiché i laboratori avranno a disposizione competenze diverse. In effetti, esiste un certo valore pratico nel perseguire una caratterizzazione dettagliata della malattia, ma è peraltro possibile gestire i pazienti abbastanza bene anche senza di essa.</p>	<p>VWF:CB/VWF:Ag è generalmente disponibile in pochi laboratori sul territorio nazionale ospedali.</p> <p>Poiché l'analisi multimerica è un test complicato e richiede diversi giorni per essere completato, alcuni laboratori cercano di utilizzare VWF:CB/VWF:Ag per</p>

		sostituire la necessità dell'analisi multimerica.
--	--	---

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

	VALUTAZIONE						
PROBLEMA	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Impreciso	Preciso	Molto accurato		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERATI	Banale	Piccolo	Moderare	Grande		Varia	Non lo so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderare	Piccolo	Banale		Varia	Non lo so
CERTEZZA DELLA PROVA DELL'ACCURATEZZA DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DELLA GESTIONE	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEL RISULTATO/GESTIONE DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DEGLI EFFETTI	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso

VALUTAZIONE							
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non lo so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi irrisoni	Risparmio moderato	Grandi risparmi	Varia	Non lo so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
EFFICACIA DEI COSTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	È aumentato	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	sì		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	sì		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per il confronto <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione condizionale per l'intervento <input type="radio"/>	Forte raccomandazione per l'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con sospetto di VWD di tipo 2A, 2B o 2M il panel *suggerisce* l'analisi dei multimeri del VWF o la determinazione del rapporto VWF:CB/VWF:Ag (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa delle evidenze diagnostiche).

Nota: diversi tipi di test di legame del collagene.

Nota 2: Il VWD tipo 2M è definito dall'analisi multimerica che in questo caso costituisce lo standard di riferimento.

Gistificazione

Il panel ha stabilito che non vi è alcuna certezza nell'evidenza di un beneficio o di un danno derivante dall'utilizzo dell'analisi multimerica o del VWF:CB in pazienti con VWD di tipo 2 che necessitano di ulteriori test per la classificazione. Altri criteri EtD non sono generalmente risultati favorevoli all'utilizzo isolato di uno dei due test per la classificazione con un bilancio equivalente tra conseguenze desiderabili e indesiderabili.

Priorità di ricerca

- Studi sull'accuratezza del test diagnostico per l'esecuzione di multimeri in pazienti con VWD con evidenza di un legame anomalo al collagene.

QUESITO Nei pazienti con sospetto diagnostico di VWD di tipo 2A, 2B o 2M è preferibile un'analisi dei multimeri del VWF o la determinazione del rapporto VWF:CB/VWF:Ag ?

Analisi multimerica VWF		Rapporto VWF:CB/Ag					
Sensibilità	0,90 (IC 95%: da 0,90 a 0,99)	Sensibilità	0,90 (IC 95%: da 0,78 a 0,96)	Prevalenze	80%	0%	0%
Specificità	0,97 (IC 95%: da 0,94 a 0,99)	Specificità	0,95 (IC 95%: da 0,89 a 0,98)				

Risultato	No di studi (No di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono diminuire la certezza delle prove					Effetto per 1.000 pazienti testati						Precisione del test CoE
			Rischio di bias	Confronto indiretto	Inconsistenza	Imprecisione	Bias di pubblicazioni	probabilità pre-test dell'80%		probabilità pre-test dello 0%		probabilità pre-test dello 0%		
								Analisi multimerica a VWF	Rapporto VWF:CB/Ag	Analisi multimerica a VWF	Rapporto VWF:CB/Ag	Analisi multimerica a VWF	Rapporto VWF:CB/Ag	
Veri positivi (pazienti con VWD di tipo 2)	9 studi 476 pazienti	studi di coorte e di tipo caso-controllo	molto serio ^{LN}	non serio	non serio	serio ^B	nessuno	720 (da 720 a 792)	720 (da 624 a 768)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	⊕○○○ MOLTO BASSO
								0 TP in meno nell'analisi multimerica VWF		0 TP in meno nell'analisi multimerica VWF		0 TP in meno nell'analisi multimerica VWF		
								80 (da 8 a 80)	80 (da 32 a 176)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da VWD di tipo 2)	9 studi 948 pazienti	studi di coorte e di tipo caso-controllo	molto serio ^{LN}	non serio	non serio	serio ^B	nessuno	194 (da 188 a 198)	190 (da 178 a 196)	970 (da 940 a 990)	950 (da 890 a 980)	970 (da 940 a 990)	950 (da 890 a 980)	⊕○○○ MOLTO BASSO
								Altri 4 TN nell'analisi multimerica VWF		20 TN in più nell'analisi multimerica VWF		20 TN in più nell'analisi multimerica VWF		
								6 (da 2 a 12)	10 (da 4 a 22)	30 (da 10 a 60)	50 (da 20 a 110)	30 (da 10 a 60)	50 (da 20 a 110)	
Veri negativi (pazienti senza VWD di tipo 2)	9 studi 948 pazienti	studi di coorte e di tipo caso-controllo	molto serio ^{LN}	non serio	non serio	serio ^B	nessuno	4 FP in meno nell'analisi multimerica VWF		20 FP in meno nell'analisi multimerica VWF		20 FP in meno nell'analisi multimerica VWF		⊕○○○ MOLTO BASSO
								20 FP in meno nell'analisi multimerica VWF		20 FP in meno nell'analisi multimerica VWF				

A. Il disegno caso-controllo introduce grave rischio di bias nella selezione dei pazienti. Sono stati utilizzati cut-off diversi nei rapporti VWF:CB/Ag (0,5 in Popov contro 0,7 in Flood)

B. Se venisse utilizzato il limite superiore rispetto a quello inferiore della stima dell'effetto aggregato, verrebbe presa in considerazione una decisione clinica diversa

QUESITO Nei pazienti con sospetto diagnostico di VWD di tipo 2A, 2B o 2M è preferibile un'analisi dei multimeri del VWF o la determinazione del rapporto VWF:CB/VWF:Ag ?

Analisi multimerica VWF		Rapporto VWF:CB/Ag			
Sensibilità	0,90 (IC 95%: da 0,90 a 0,99)	Sensibilità	0,90 (IC 95%: da 0,78 a 0,96)	Prevalenze	80%
Specificità	0,97 (IC 95%: da 0,94 a 0,99)	Specificità	0,95 (IC 95%: da 0,89 a 0,98)		0%
					0%

Risultato	N° di studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono diminuire la certezza delle prove					Effetto per 1.000 pazienti testati						Precisione del test CoE
			Rischio di bias	Confronto indiretto	Inconsistenza	Imprecisione	Bias di pubblicazione	probabilità pre-test dell'80%		probabilità pre-test dello 0%		probabilità pre-test dello 0%		
								Analisi multimerica VWF	Rapporto VWF:CB/Ag	Analisi multimerica VWF	Rapporto VWF:CB/Ag	Analisi multimerica VWF	Rapporto VWF:CB/Ag	
Veri positivi (pazienti con pazienti con VWD di tipo 2)	9 studi 476 pazienti	studi di coorte e di tipo caso-controllo	molto serio ^{UN}	non serio	non serio	serio ^B	nessuno	720 (da 720 a 792)	720 (da 624 a 768)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	⊕○○○ MOLTO BASSO
0 TP in meno nell'analisi multimerica VWF								0 TP in meno nell'analisi multimerica VWF		0 TP in meno nell'analisi multimerica VWF				
80 (da 8 a 80)								80 (da 32 a 176)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)		
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da VWD di tipo 2)														
Veri negativi (pazienti senza pazienti con VWD di tipo 2)	9 studi 948 pazienti	studi di coorte e di tipo caso-controllo	molto serio ^{UN}	non serio	non serio	serio ^B	nessuno	194 (da 188 a 198)	190 (da 178 a 196)	970 (da 940 a 990)	950 (da 890 a 980)	970 (da 940 a 990)	950 (da 890 a 980)	⊕○○○ MOLTO BASSO
Altri 4 TN nell'analisi multimerica VWF								20 TN in più nell'analisi multimerica VWF		20 TN in più nell'analisi multimerica VWF				
6 (da 2 a 12)								10 (da 4 a 22)	30 (da 10 a 60)	50 (da 20 a 110)	30 (da 10 a 60)	50 (da 20 a 110)		
Falsi positivi (pazienti erroneamente classificati come affetti da VWD di tipo 2)														
Inconcludente	0 studi pazienti	-	-	-	-	-	-							-
Complicazioni	0 studi pazienti													-

Spiegazioni

- A. Il disegno caso-controllo introduce grave rischio di bias nella selezione dei pazienti. Sono stati utilizzati cut-off diversi nei rapporti VWF:CB/Ag (0,5 in Popov contro 0,7 in Flood)
- B. Se venisse utilizzato il limite superiore rispetto a quello inferiore della stima dell'effetto aggregato, verrebbe presa in considerazione una decisione clinica diversa

QUESITO 8

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

Nella diagnosi differenziale tra VWD di tipo 2A o 2B, per la conferma della diagnosi di VWD di tipo 2B, è preferibile utilizzare il test di aggregazione piastrinica indotto dalla ristocetina (RIPA) o il test genetico?

POPOLAZIONE:	pazienti sospettati di VWD di tipo 2B
INTERVENTO:	test genetici
CONFRONTO:	Aggregazione piastrinica indotta da ristocetina (RIPA)
SCOPO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD di tipo 2B
RUOLO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD di tipo 2B
TRATTAMENTI CORRELATI:	Acido tranexamico, sostituzione del fattore
RISULTATI ATTESI:	RIPA – Falso positivo, RIPA – Falso negativo, RIPA – Vero positivo, RIPA – Vero negativo Sanguinamento maggiore, trasfusione e trattamento, perdita di sangue, sanguinamento gastrointestinale, gravità dei sintomi, sanguinamento minore, mortalità.
COLLOCAMENTO:	Ambulatorio
PROSPETTIVA:	Raccomandazione clinica – prospettiva della popolazione
SFONDO:	<p>La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono mai diagnosticati. La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono numerosi test di laboratorio. (Pathare, 2018). La VWD di tipo 2 rappresenta il 25% dei casi e risulta dall'espressione di una molecola VWF funzionalmente anomala (Lavin 2017). La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono la correlazione tra i dati clinici e quelli di laboratorio. I test di laboratorio iniziali raccomandati includono la misurazione dell'antigene plasmatico del VWF (VWF:Ag), dell'attività del VWF legante la GP Ib delle piastrine (ad esempio VWF:RCo) e del FVIII:C (Chenn, 2011). Il rapporto VWF:RCo/VWF:Ag viene utilizzato per distinguere il tipo 2 dagli altri tipi VWD. Ulteriori test come l'analisi multimerica, il test RIPA, i test genetici e il VWF:FVIII B vengono utilizzati per caratterizzare i diversi tipi della malattia.</p> <p>A volte, diversi ricercatori attribuiscono la stessa mutazione a diversi tipi di VWD, e diversi tipi di VWD sembrano derivare da mutazioni molto vicine sul gene VWF. I test genetici per la VWD non sono infallibili, sono costosi e non è stato ancora dimostrato che siano economicamente vantaggiosi in ambito diagnostico. La VWD può derivare da eventi genetici non correlati al gene VWF e l'espressione della VWF e la gravità clinica nei singoli pazienti possono essere influenzate da diversi eventi epigenetici. La maggior parte di queste ulteriori complessità rimangono attualmente sconosciute (Favaloro, 2008).</p>
SOTTOGRUPPI:	

**CONFLITTO
D'INTERESSI:**

Sono state applicate la dichiarazione di conflitto di interessi e le politiche di gestione dei COI e i tutti i membri del panel hanno votato (determinando la direzione e la forza della raccomandazione).

VALUTAZIONE

Problema Il problema è prioritario?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti casi non vengono mai diagnosticati. La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono numerosi test di laboratorio. (Pathare, 2018). La VWD di tipo 2 rappresenta il 25% dei casi e risulta dall'espressione di una molecola VWF funzionalmente anomala (Lavin 2017). La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono la correlazione tra i dati clinici e quelli di laboratorio. I test di laboratorio iniziali raccomandati includono la misurazione dell'antigene plasmatico del VWF (VWF:Ag), dell'attività del VWF legante la GP 1b delle piastrine (ad esempio VWF:RCO) e del FVIII:C (Chenn, 2011). Il rapporto VWF:RCO/VWF:Ag viene utilizzato per distinguere il tipo 2 dagli altri tipi VWD. Ulteriori test come l'analisi multimerica, il test RIPA, i test genetici e il VWF:FVIII B vengono utilizzati per caratterizzare i diversi tipi della malattia.</p>	<p>Questa domanda è stata giudicata prioritaria tra le molte domande da affrontare in queste linee guida.</p>
Precisione del test Quanto è accurato il test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto impreciso <input type="radio"/> Non accurato <input checked="" type="radio"/> Preciso <input type="radio"/> Molto accurato <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>Studi differenti riportano l'utilizzo di diverse concentrazioni di Ristocetina per l'esecuzione del test RIPA. Maggiore è la concentrazione, maggiore è la sensibilità, mentre minore è la concentrazione, maggiore è la specificità.</p> <p>Il genotipo è stato considerato lo standard di riferimento che è stato confrontato con il risultato del test RIPA, fornendo la sensibilità del RIPA.</p> <p>La metodologia di selezione dei pazienti ha influenzato la differenza nella frequenza (circa il 60%). La differenza può anche essere dovuta al fatto che alcuni genotipi sono più comuni e di più frequente rilevazione di altri.</p>	<p>Sono note molte mutazioni della VWD di tipo 2B, ma non tutte. Infatti, il tipo 2B riflette una mutazione con guadagno di funzione che è meno frequente di mutazioni con perdita di funzione (ad esempio, tipo 2A, M, N VWD), con conseguente maggior certezza diagnostica con l'utilizzo del test genetico.</p>

Risultato del test	Numero di risultati per 1.000 pazienti testati (IC 95%)						No. di partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADO)
	Prevalenza 1%		Prevalenza 50%		Prevalenza 0%			
	Test genetici	RIPA	Test genetici	RIPA	Test genetici	RIPA		
Veri aspetti positivi pazienti con VWD di tipo 2B	10 (da 10 a 10)	10 (da 6 a 10)	500 (da 500 a 500)	495 (da 300 a 500)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	296 (9)	⊕⊕○○ BASSO ^{UN}
	0 TP in meno nei test genetici		Altri 5 TP nei test genetici		0 TP in meno nei test genetici			
Falsi negativi pazienti erroneamente classificati come non affetti da VWD di tipo 2B	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 4)	0 (da 0 a 0)	5 (da 0 a 200)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	(0)	-
	0 FN in meno nei test genetici		5 FN in meno nei test genetici		0 FN in meno nei test genetici			
Veri aspetti negativi pazienti senza VWD di tipo 2B	990 (da 990 a 990)	0 (da 0 a 0)	500 (da 500 a 500)	0 (da 0 a 0)	1000 (da 1000 a 1000)	0 (da 0 a 0)	(0)	-
	990 TN in più nei test genetici		500 TN in più nei test genetici		1000 TN in più nei test genetici			
Falsi positivi pazienti erroneamente classificati come affetti da VWD di tipo 2B	0 (da 0 a 0)	990 (da 990 a 990)	0 (da 0 a 0)	500 (da 500 a 500)	0 (da 0 a 0)	1000 (da 1000 a 1000)	(0)	-
	990 FP in meno nei test genetici		500 FP in meno nei test genetici		1000 FP in meno nei test genetici			

a. Grave distorsione della popolazione dello studio a causa del disegno caso-controllo e grave distorsione degli standard di riferimento e/o dei test indice in 9 studi

Vedi SOF

Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti attesi auspicabili?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Piccolo <input checked="" type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>Vero positivo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2B che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla diminuzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo: si tratta di pazienti non affetti da VWD di tipo 2B e che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Non riceveranno un trattamento per la VWD di tipo 2B e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento, ma potrebbero trarre beneficio dal trattamento per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso negativo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2B non identificati correttamente e che non riceveranno cure adeguate. Sono esposti al rischio di sanguinamenti gravi e prolungati a causa del mancato trattamento. Saranno presi in considerazione per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso positivo: si tratta di soggetti non affetti da VWD di tipo 2B che verranno etichettati come affetti da VWD di tipo 2B e riceveranno cure non necessarie. Non traggono beneficio dal trattamento per il tipo 2B ma ne subiscono gli effetti collaterali.</p> <p>Vedi SOF</p>	<p>RIPA: ottiene i risultati velocemente e rileva la VWD-platelet type.</p> <p>Genetica: possibilità di ottenere una risposta più definitiva.</p>
Effetti indesiderati		
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Piccolo <input checked="" type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>Vero positivo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2B che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla diminuzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo: si tratta di pazienti non affetti da VWD di tipo 2B e che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Opportunamente non riceveranno un trattamento per la VWD di tipo 2B e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento, ma potrebbero trarre beneficio dal trattamento per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso negativo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2B non identificati correttamente e che non riceveranno cure adeguate. Sono esposti al rischio di sanguinamenti gravi e prolungati a causa del mancato trattamento. Saranno presi in considerazione per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso positivo: si tratta di soggetti non affetti da VWD di tipo 2B che verranno etichettati come affetti da VWD di tipo 2B e riceveranno cure non necessarie. Non traggono beneficio dal trattamento per il tipo 2B ma ne subiscono gli effetti collaterali.</p> <p>Vedi SOF</p>	

Certezza dell'evidenza dell'accuratezza del test		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza dell'accuratezza del test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input checked="" type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	Fare riferimento all'Appendice alla fine del documento	
Certezza dell'evidenza degli effetti del test		
Qual è la certezza complessiva delle prove per eventuali benefici diretti, effetti avversi o oneri del test critici o importanti?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	Gli effetti del test non sono applicabili poiché l'intervento consiste in un esame del sangue che non presenta importanti benefici diretti, effetti avversi o oneri.	
Certezza dell'evidenza degli effetti della gestione		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti della gestione guidata dai risultati dei test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		

Certezza dell'evidenza del risultato/gestione del test		
Quanto è certo il legame tra i risultati dei test e le decisioni del management?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 		La separazione tra i tipi 1 e 2 serve per la classificazione e non è una questione cruciale se per il trattamento non viene utilizzata la desmopressina. È infatti più probabile che la desmopressina non funzioni per il tipo 2 A e 2 M mentre è relativamente controindicata nel tipo 2 B.
Certezza degli effetti		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti del test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	Vedi SOF	
Valori		
C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Incertezza o variabilità possibilmente importante <input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante 		Alcuni soggetti potrebbero essere preoccupati per l'impatto dei test genetici sulla determinazione della parentela (se vengono eseguiti test familiari) E per le consuete questioni di privacy relative ai test genetici. I pazienti potrebbero avere timori riguardo all'utilizzo futuro del campione e desiderano la certezza che le loro informazioni genetiche siano sicure e anonimizzate.

		<p>Generalmente è più complesso comprendere i test genetici. La presenza di una mutazione potrebbe generare ansia nel paziente anche in funzione delle informazioni riguardanti l'impatto sulle generazioni successive.</p> <p>D'altro canto, alcuni pazienti potrebbero trovare molto gratificante essere informati sulla presenza di una mutazione del VWF.</p> <p>Per quanto riguarda il test RIPA, dal momento che deve essere eseguito su un campione a fresco, è necessario che il paziente si rechi personalmente presso il laboratorio. Diversamente dai test genetici in cui è sufficiente l'invio del campione di sangue, la necessità di recarsi in un laboratorio specializzato potrebbe rappresentare un'ulteriore problema per il paziente.</p> <p>I pazienti hanno generalmente familiarità con la procedura del prelievo di sangue. Il personale infermieristico addetto ai prelievi di sangue presso i centri di cura delle malattie dell'emostasi è efficiente ed in possesso di una buona tecnica che riduce notevolmente le complicanze legate al prelievo (Aschman, 2014). I pazienti desiderano test affidabili e che non debbano essere ripetuti in più occasioni. Le preoccupazioni e le preferenze specifiche dei pazienti afferenti ai laboratori specializzati non sono peraltro diverse da quelle di altri pazienti.</p>
--	--	--

Equilibrio degli effetti
L'equilibrio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce	Vedi SOF	

il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è a favore dell'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		
--	--	--

Risorse richieste
 Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																								
<input type="radio"/> Costi elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input checked="" type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili <input type="radio"/> Risparmio moderato <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>Il costo dei test genetici dipende dal numero di esoni che devono essere sequenziati e il sequenziamento è solitamente mirato a esoni specifici.</p> <p>Costi test per paziente</p> <table border="1" data-bbox="360 715 1485 1233"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Tariffa regionale (x 1 test)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Test DDAVP (12 test: baseline, 1h, 2h, 4h) FVIII:C-VWF:Ag-VWF Activity (e.g. VWF:GPIbR) for each time point</td> <td>177</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor platelet-dependent activity (e.g. VWF:GPIbR)</td> <td>14.75</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag)</td> <td>14.75</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor Collagen binding activity (VWF:CB)</td> <td>14.75</td> </tr> <tr> <td>DNA extraction</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Genetic analysis Sanger</td> <td>156</td> </tr> <tr> <td>Genetic analysis Next generation sequencing (single gene)</td> <td>518</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor multimeric pattern</td> <td>24.8</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor binding to FVIII (VWF:FVIII:B)</td> <td>29.5</td> </tr> <tr> <td>Measure of factor VIII coagulant activity (FVIII:C)</td> <td>14.75</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor propeptide (VWFpp)</td> <td>14.75</td> </tr> </tbody> </table>	Test	Tariffa regionale (x 1 test)	Test DDAVP (12 test: baseline, 1h, 2h, 4h) FVIII:C-VWF:Ag-VWF Activity (e.g. VWF:GPIbR) for each time point	177	Measure of von Willebrand factor platelet-dependent activity (e.g. VWF:GPIbR)	14.75	Measure of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag)	14.75	Measure of von Willebrand factor Collagen binding activity (VWF:CB)	14.75	DNA extraction	40	Genetic analysis Sanger	156	Genetic analysis Next generation sequencing (single gene)	518	Measure of von Willebrand factor multimeric pattern	24.8	Measure of von Willebrand factor binding to FVIII (VWF:FVIII:B)	29.5	Measure of factor VIII coagulant activity (FVIII:C)	14.75	Measure of von Willebrand factor propeptide (VWFpp)	14.75	
Test	Tariffa regionale (x 1 test)																									
Test DDAVP (12 test: baseline, 1h, 2h, 4h) FVIII:C-VWF:Ag-VWF Activity (e.g. VWF:GPIbR) for each time point	177																									
Measure of von Willebrand factor platelet-dependent activity (e.g. VWF:GPIbR)	14.75																									
Measure of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag)	14.75																									
Measure of von Willebrand factor Collagen binding activity (VWF:CB)	14.75																									
DNA extraction	40																									
Genetic analysis Sanger	156																									
Genetic analysis Next generation sequencing (single gene)	518																									
Measure of von Willebrand factor multimeric pattern	24.8																									
Measure of von Willebrand factor binding to FVIII (VWF:FVIII:B)	29.5																									
Measure of factor VIII coagulant activity (FVIII:C)	14.75																									
Measure of von Willebrand factor propeptide (VWFpp)	14.75																									

Certezza dell'evidenza delle risorse necessarie		
Qual è la certezza dell'evidenza del fabbisogno di risorse (costi)?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input checked="" type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	Taylor, 2015 utilizzato per la diagnosi genetica.	
Efficacia dei costi		
Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente è a favore dell'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		
Equità		
Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente ridotto <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumento		i pazienti con problemi di accesso ai Centri Emostasi specializzati sono svantaggiati. I test genetici stanno diventando più accessibili e forniscono la diagnosi di conferma.

<input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		
<h3>Accettabilità</h3> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?</p>		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		<p>In genere, i pazienti accettano di sottoporsi al test genetico e lo preferiscono rispetto ad altri test se ritengono che possa contribuire alla diagnosi e/o alla gestione personale fornendo risposte definitive. Tuttavia, alcuni pazienti potrebbero ritenere i test genetici non necessari per la diagnosi. Raramente il test viene rifiutato per motivi di privacy se è disponibile un consulente genetico. Sono necessarie consulenza e formazione adeguate, oltre alla garanzia della riservatezza dei risultati.</p>
<h3>Fattibilità</h3> <p>L'intervento è realizzabile?</p>		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		<p>Dalle stime, desunte in base alle vendite sul territorio nazionale, nel corso del 2021, nel nostro Paese sono stati eseguiti un numero di test relativamente al Fattore di von Willebrand (VWD) pari a:</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Antigene: 86.000 6. Cofattore della ristocetina: 80.000 7. Collagen binding: 6.500 8. Attività: 6.000 <p>Sulla base di queste stime è possibile ipotizzare che la misura dell'antigene e della funzione (intesa come co-fattore della ristocetina), che formano la base minima per la diagnosi della</p>

		<p>malattia, siano ragionevolmente rappresentate sul territorio nazionale.</p> <p>Sulla base di questi dati, il panel <i>suggerisce</i> il seguente atteggiamento organizzativo sul territorio nazionale:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. I laboratori sul territorio nazionale sono catalogati come I° e II° livello. 5. I laboratori di I° livello debbono assicurare almeno la misura dell'antigene e della attività di co-fattore della ristocetina. 6. I laboratori di II° livello, debbono assicurare le misure di attività più sofisticate. <p>Il panel raccomanda la istituzione di tavoli tecnici presso ogni regione con l'obiettivo di identificare il livello dei laboratori sulla base di considerazioni che tengano conto della competenza e della distribuzione territoriale, limitando per quanto possibile lo spostamento dei pazienti sul territorio.</p> <p>Spesso è necessario ripetere i test, soprattutto se eseguiti in un momento di stress (a seguito di una procedura) o in periodi di anemia significativa. Questo problema è illustrato nel caso di ragazze adolescenti sottoposte a valutazione durante un episodio di sanguinamento mestruale abbondante. I livelli possono essere elevati rispetto al basale e oscurare la diagnosi di VWD o del suo sottotipo.</p> <p>Un altro problema di fattibilità è la disponibilità del test e i tempi di consegna in ambito perioperatorio.</p> <p>Alcuni test, come il VWF:RCo, hanno un notevole coefficiente di variazione, che può influenzare il dato di laboratorio. Inoltre, le variazioni fisiologiche o indotte dei livelli plasmatici di VWF possono anche influenzare la diagnosi di casi limite</p>
--	--	---

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

	VALUTAZIONE						
PROBLEMA	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Impreciso	Preciso	Molto accurato		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERATI	Banale	Piccolo	Moderare	Grande		Varia	Non lo so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderare	Piccolo	Banale		Varia	Non lo so
CERTEZZA DELLA PROVA DELL'ACCURATEZZA DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DELLA GESTIONE	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEL RISULTATO/GESTIONE DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DEGLI EFFETTI	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non lo so

VALUTAZIONE							
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi irrisoni	Risparmio moderato	Grandi risparmi	Varia	Non lo so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
EFFICACIA DEI COSTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	È aumentato	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per il confronto <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale per l'intervento <input checked="" type="radio"/>	Forte raccomandazione per l'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nella diagnosi differenziale tra VWD di tipo 2A e 2B, per la conferma della diagnosi di VWD di tipo 2B, il panel suggerisce l'utilizzo del test genetico piuttosto che il test di aggregazione indotto da ristocetina (RIPA) (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa delle evidenze)

Nota: potrebbero essere necessari test di conferma di follow-up con l'altro test o test aggiuntivi per altri disturbi emorragici.

Giustificazione

Il panel delle linee guida ha stabilito che vi è scarsa certezza nell'evidenza di un beneficio netto derivante dall'uso dei test genetici rispetto al RIPA in pazienti sospettati di VWD di tipo 2A, 2B che necessitano di ulteriori test. Altri criteri EtD sono risultati generalmente a favore dell'uso dei test genetici cosicché le conseguenze desiderabili sono risultate maggiori di quelle indesiderabili.

Priorità di ricerca

Accuratezza del test diagnostico per RIPA

Evidence profile

QUESITO Nella diagnosi differenziale tra VWD di tipo 2A o 2B, per la conferma della diagnosi di VWD di tipo 2B, è preferibile utilizzare il test di aggregazione piastrinica indotto da ristocetina (RIPA) o il test genetico?

test genetici		Aggregazione piastrinica indotta da ristocetina (RIPA)					
Sensibilità	1,00 (IC 95%: da 1,00 a 1,00)	Sensibilità	0,99 (IC 95%: da 0,60 a 1,00)	Prevalenze	1%	50%	0%
Specificità	1,00 (IC 95%: da 1,00 a 1,00)	Specificità	-- (IC 95%: da -- a --)				

Risultato	Ne di studi (Ne di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono diminuire la certezza delle prove					Effetto per 1.000 pazienti testati						Precisione del test CoE
			Rischio di bias	Confronto indiretto	Inconsistenza	Imprecisione	Bias di pubblicazione	probabilità pre-test dell'1%		probabilità pre-test del 50%		probabilità pre-test dello 0%		
								test genetici	Aggregazione piastrinica indotta da ristocetina (RIPA)	test genetici	Aggregazione piastrinica indotta da ristocetina (RIPA)	test genetici	Aggregazione piastrinica indotta da ristocetina (RIPA)	
Veri positivi (pazienti con VWD di tipo 2B)	9 studi 296 pazienti	studi di coorte e di tipo caso-controllo	molto serio ^{UN}	non serio	non serio	non serio	nessuno	10 (da 10 a 10)	10 (da 6 a 10)	500 (da 500 a 500)	495 (da 300 a 500)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	⊕⊕○○ BASSO
0 TP in meno nei test genetici								5 TP in più nei test genetici		0 TP in meno nei test genetici				
0 (da 0 a 0)								0 (da 0 a 4)	0 (da 0 a 0)	5 (da 0 a 200)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)		
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da VWD di tipo 2B)														
Veri negativi (pazienti senza VWD di tipo 2B)	0 studi pazienti							990 (da 990 a 990)	0 (da 0 a 0)	500 (da 500 a 500)	0 (da 0 a 0)	1000 (da 1000 a 1000)	0 (da 0 a 0)	-
990 TN in più nei test genetici								500 TN in più nei test genetici		1000 TN in più nei test genetici				
0 (da 0 a 0)								990 (da 990 a 990)	0 (da 0 a 0)	500 (da 500 a 500)	0 (da 0 a 0)	1000 (da 1000 a 1000)		
Falsi positivi (pazienti erroneamente classificati come affetti da VWD di tipo 2B)														

Spiegazioni

A. Grave rischio di bias di selezione a causa del disegno caso-controllo e grave rischio di bias negli standard di riferimento e/o dei test indice in 9 studi

QUESITO Nella diagnosi differenziale tra VWD di tipo 2A o 2B, per la conferma della diagnosi di VWD di tipo 2B, è preferibile utilizzare il test di aggregazione piastrinica indotto da ristocetina (RIPA) o il test genetico?

test genetici		Aggregazione piastrinica indotta da ristocetina (RIPA)			
Sensibilità	1,00 (IC 95%: da 1,00 a 1,00)	Sensibilità	0,99 (IC 95%: da 0,60 a 1,00)	Prevalenze	1% 50% 0%
Specificità	1,00 (IC 95%: da 1,00 a 1,00)	Specificità	-- (IC 95%: da -- a --)		

Risultato	Ne di studi (Ne di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono diminuire la certezza delle prove					Effetto per 1.000 pazienti testati						Precisione del test CoE
			Rischio di bias	Confronto indiretto	Inconsistenza	Imprecisione	Bias di pubblicazioni	probabilità pre-test dell'1%		probabilità pre-test del 50%		probabilità pre-test dello 0%		
								test genetici	Aggregazione piastrinica indotta da ristocetina (RIPA)	test genetici	Aggregazione piastrinica indotta da ristocetina (RIPA)	test genetici	Aggregazione piastrinica indotta da ristocetina (RIPA)	
Veri positivi (pazienti con VWD di tipo 2B)	9 studi 296 pazienti	studi di coorte e di tipo caso-controllo	molto serio ^{UN}	non serio	non serio	non serio	nessuno	10 (da 10 a 10)	10 (da 6 a 10)	500 (da 500 a 500)	495 (da 300 a 500)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	⊕⊕○○ BASSO
0 TP in meno nei test genetici								5 TP in più nei test genetici		0 TP in meno nei test genetici				
0 (da 0 a 0)								0 (da 0 a 4)	0 (da 0 a 0)	5 (da 0 a 200)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)		
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da VWD di tipo 2B)														
Veri negativi (pazienti senza VWD di tipo 2B)	0 studi pazienti							990 (da 990 a 990)	0 (da 0 a 0)	500 (da 500 a 500)	0 (da 0 a 0)	1000 (da 1000 a 1000)	0 (da 0 a 0)	-
990 TN in più nei test genetici								500 TN in più nei test genetici		1000 TN in più nei test genetici				
0 (da 0 a 0)								990 (da 990 a 990)	0 (da 0 a 0)	500 (da 500 a 500)	0 (da 0 a 0)	1000 (da 1000 a 1000)		
Falsi positivi (pazienti erroneamente classificati come affetti da VWD di tipo 2B)														
Inconcludente	0 studi pazienti	-	-	-	-	-	-							-
Complicazioni	0 studi pazienti													-

Spiegazioni

A. Grave rischio di bias di selezione a causa del disegno caso-controllo e grave rischio di bias negli standard di riferimento e/o dei test indice in 9 studi

QUESITO 9

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

Per la conferma della diagnosi nei pazienti con sospetto diagnostico di malattia di VWD di tipo 2N, è opportuno utilizzare il test specifico di secondo livello che valuta il legame del VWF con il FVIII (VWF:FVIII) o un test genetico?

POPOLAZIONE:	pazienti sospettati di VWD di tipo 2N
INTERVENTO:	test genetici
CONFRONTO:	FVIII: legame VWF
SCOPO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD di tipo 2N
RUOLO DEL TEST:	Identificare i pazienti con VWD di tipo 2N
TRATTAMENTI CORRELATI:	Acido tranexamico, sostituzione del VWF
RISULTATI ATTESI:	VWF:FVIII – Falso positivo, VWF:FVIII – Falso negativo, VWF:FVIII – Vero positivo, VWF:FVIII – Vero negativo Sanguinamento maggiore, trasfusione e trattamento, perdita di sangue, sanguinamento gastrointestinale, gravità dei sintomi, sanguinamento minore, mortalità.
COLLOCAMENTO:	Ambulatorio
PROSPETTIVA:	Raccomandazione clinica – prospettiva della popolazione
SFONDO:	<p>La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stimi che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono mai diagnosticati. La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono numerosi test di laboratorio. (Pathare, 2018). La VWD di tipo 2 rappresenta il 25% dei casi e risulta dall'espressione di una molecola VWF funzionalmente anomala (Lavin 2017). La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono la correlazione tra i dati clinici e quelli di laboratorio. I test di laboratorio iniziali raccomandati includono la misurazione dell'antigene plasmatico del VWF (VWF:Ag), dell'attività del VWF legante la GP Ib delle piastrine (ad esempio VWF:RCo) e del FVIII:C (Chenn, 2011). Il rapporto VWF:RCo/VWF:Ag viene utilizzato per distinguere il tipo 2 dagli altri tipi VWD. Ulteriori test come l'analisi multimerica, il test RIPA, i test genetici e il VWF:FVIII vengono utilizzati per caratterizzare i diversi tipi della malattia.</p> <p>La VWD di tipo 2N è un tipo raro di VWD in cui una mutazione (soprattutto negli esoni 18-20) del gene VWF porta a una compromissione del legame del VWF al FVIII e ad una conseguente riduzione dell'emivita del FVIII. I test di laboratorio di routine mostreranno livelli di FVIII ridotti e VWF normali o lievemente ridotti, simulando una diagnosi di emofilia A. Le differenze nell'approccio clinico alla gestione dei pazienti con VWD di tipo 2N ed emofilia A, insieme alle implicazioni per la consulenza genetica per questo difetto autosomico rispetto all'emofilia A, trasmessa per via recessiva da mutazioni nel cromosoma X, rafforzano la necessità di differenziare questi disturbi con test affidabili di legame del FVIII (Jennings, 2015).</p>

SOTTOGRUPPI:	A volte, diversi ricercatori attribuiscono la stessa mutazione a diversi tipi di VWD, e diversi tipi di VWD sembrano derivare da mutazioni molto vicine sul gene VWF. I test genetici per la VWD non sono infallibili, sono molto costosi e non è stato ancora dimostrato che siano economicamente vantaggiosi in ambito diagnostico. La VWD può derivare da eventi genetici non correlati al gene VWF e l'espressione della VWF e la gravità clinica nei singoli pazienti possono essere influenzate da diversi eventi epigenetici. La maggior parte di queste ulteriori complessità rimangono attualmente sconosciute (Favaloro, 2008).
CONFLITTO D'INTERESSI:	Sono state applicate la dichiarazione di conflitto di interessi e le politiche di gestione COI e tutti i membri del panel hanno votato (determinando la direzione e la forza della raccomandazione). Nessun membro del panel si è ritirato a causa del rischio di conflitti di interessi.

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è prioritario?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica ereditaria più frequente: sebbene si stima che colpisca tra lo 0,1 e l'1% della popolazione generale, molti soggetti non vengono mai diagnosticati. La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono numerosi test di laboratorio. (Pathare, 2018). La VWD di tipo 2 rappresenta il 25% dei casi e risulta dall'espressione di una molecola VWF funzionalmente anomala (Lavin 2017). La diagnosi e la classificazione della VWD richiedono la correlazione tra i risultati clinici e quelli di laboratorio. I test di laboratorio iniziali raccomandati includono la misurazione dell'antigene plasmatico del VWF (VWF:Ag), dell'attività del VWF legante la GP Ib delle piastrine (ad esempio VWF:RCo) e del FVIII:C (Chenn, 2011).</p> <p>La malattia di von Willebrand di tipo 2N è un sottotipo raro di VWD in cui una mutazione (soprattutto negli esoni 18-20) del gene VWF porta a una compromissione del legame del VWF al FVIII e ad una conseguente riduzione dell'emivita del FVIII. I test di laboratorio di routine mostreranno livelli di FVIII ridotti e un VWF normale (o basso), potenzialmente mimando una diagnosi di emofilia A. Pertanto, il rapporto FVIII:C/VWF:Ag sarà inferiore in genere a 0,6 negli eterozigoti e più ridotto negli omozigoti (< 0,4). Differenze nell'approccio clinico alla gestione dei pazienti con VWD di tipo 2N ed emofilia A, insieme alle implicazioni per la consulenza genetica, stante la diversa modalità di trasmissione genetica, rafforzano la necessità di differenziare questi disturbi con test affidabili di legame del FVIII (Jennings, 2015).</p>	<p>Questo quesito è stato giudicato prioritario.</p>

Precisione del test		
Quanto è accurato il test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto impreciso <input type="radio"/> Non accurato <input type="radio"/> Preciso <input type="radio"/> Molto accurato <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non lo so 	<p>Non sono disponibili risultati sull'accuratezza del test a causa della mancanza di uno standard di riferimento per il VWD di tipo 2N.</p> <p>In tutti gli studi, i pazienti omozigoti con VWD di tipo 2N mostravano un rapporto FVIII:C/VWF:Ag <0,12 mentre i portatori eterozigoti mostravano un rapporto rapporto FVIII:C/VWF:Ag compreso in un range 0,44-0.61 e i soggetti sani di controllo mostravano un rapporto FVIII:C/VWF:Ag compreso in un range 0,73-1,42.</p> <p>Vedi SOF</p>	
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti attesi auspicabili?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non lo so 	<p>Vero positivo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2N che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla diminuzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo si tratta di pazienti non affetti da VWD di tipo 2N e che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Non riceveranno un trattamento per la VWD di tipo 2N e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento, ma potrebbero trarre beneficio dal trattamento per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso negativo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2N non identificati correttamente e che non riceveranno cure adeguate. Sono esposti al rischio di sanguinamenti gravi e prolungati a causa del mancato trattamento. Saranno presi in considerazione per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso positivo si tratta di soggetti non affetti da VWD di tipo 2N che verranno etichettati come affetti da VWD di tipo 2N e riceveranno cure non necessarie. Non traggono beneficio dal trattamento per il tipo 2N ma ne subiscono gli effetti collaterali.</p> <p>Vedi SOF</p>	Possibile rilevazione di mutazioni sconosciute.

Effetti indesiderati		
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Banale <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non lo so 	<p>Vero positivo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2N che hanno ricevuto un trattamento preventivo e appropriato. Traggono beneficio dalla diminuzione del rischio di sanguinamento con il trattamento e subiscono gli effetti collaterali del trattamento.</p> <p>Vero negativo si tratta di pazienti non affetti da VWD di tipo 2N e che sono stati correttamente identificati come non affetti dalla malattia. Opportunamente non riceveranno un trattamento per la VWD di tipo 2N e non subiranno gli effetti collaterali del trattamento, ma potrebbero trarre beneficio dal trattamento per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso negativo: si tratta di pazienti affetti da VWD di tipo 2N non identificati correttamente e che non riceveranno cure adeguate. Sono esposti al rischio di sanguinamenti gravi e prolungati a causa del mancato trattamento. Saranno presi in considerazione per altri disturbi emorragici.</p> <p>Falso positivo si tratta di soggetti non affetti da VWD di tipo 2N che verranno etichettati come affetti da VWD di tipo 2N e riceveranno cure non necessarie. Non traggono beneficio dal trattamento per il tipo 2N ma ne subiscono gli effetti collaterali.</p> <p>Vedi SOF</p>	<p>Mancata identificazione del tipo 2N.</p> <p>Gravi implicazioni per la consulenza familiare.</p> <p>Implicazioni gravi sul trattamento; rischio di trattamento sbagliato e inefficace, rischio di grave sanguinamento.</p>
Certezza dell'evidenza dell'accuratezza del test		
Qual è la certezza complessiva dell'evidenza dell'accuratezza del test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>Lo standard di riferimento è stato considerato l'analisi genetica delle mutazioni. A volte la mutazione identificata non è mai stata definita come VWD di tipo 2N per la mancanza di studi di espressione del VWF mutante. In questi casi la diagnosi clinica del paziente con sospetta VWD tipo 2N deve necessariamente essere basata sui test sul fenotipo e cioè su VWF:FVIII B e rapporto FVIII:C/VWF:Ag .</p> <p>Vedi SOF</p>	

Certezza dell'evidenza degli effetti del test

Qual è la certezza complessiva delle prove per eventuali benefici diretti, effetti avversi o oneri del test critici o importanti?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		I test genetici sono di aiuto per la consulenza familiare e per individuare altre mutazioni. Utilizzando solo il test VWF:FVIII B verrebbe infatti confermata la presenza del fenotipo di tipo 2N ed in tal caso il paziente potrebbe essere omozigote o eterozigote con il secondo allele che indica il tipo VWD 1. L'anomalo VWF:FVIII B con i valori del rapporto FVIII:C/VWF:Ag non sono dunque sufficienti a caratterizzare completamente il difetto della VWD tipo 2N in assenza di una corretta consulenza genetica.

Certezza dell'evidenza degli effetti della gestione

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti della gestione guidata dai risultati dei test?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	Mentre formulare una diagnosi chiara è semplice nelle riduzioni gravi del VWF, il vantaggio di perseguire una diagnosi definitiva nei casi lievi o dubbi dovrebbe essere soppesato rispetto al rischio di un'eccessiva medicalizzazione. L'identificazione dei pazienti con VWD di tipo 2 consente di somministrare un trattamento che correggerà il duplice difetto dell'emostasi causato dal VWF anormale/ridotto e dalla concomitante carenza del fattore VIII. (Castaman, 2013).	

Certezza dell'evidenza del risultato/gestione del test

Quanto è certo il legame tra i risultati dei test e le decisioni del management?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		Se la scelta del trattamento non fosse la desmopressina, la diagnosi di tipo 2N non influenzerà il trattamento. Infatti, esiste una limitazione nell'uso della desmopressina nella VWD di tipo 2N perché in genere i livelli di FVIII ottenuti presentano una emivita relativamente breve dopo la somministrazione di desmopressina.

		Per questo motivo la somministrazione di VWF e e l'acido tranexamico sono i trattamenti utilizzati in questo particolare gruppo di pazienti.
Certezza degli effetti Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti del test?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input checked="" type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	Vedi SOF	
Valori C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input checked="" type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Incertezza o variabilità possibilmente importante <input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		<p>Alcuni soggetti potrebbero essere preoccupati sia per l'impatto dei test genetici sulla determinazione della parentela (se vengono eseguiti test familiari), sia per le consuete questioni di privacy relative ai test genetici. I pazienti potrebbero avere timori riguardo all'utilizzo futuro del campione e desiderano la certezza che le loro informazioni genetiche siano sicure e anonimizzate.</p> <p>Generalmente è più complesso comprendere i test genetici. La presenza di una mutazione potrebbe generare ansia nel paziente anche in funzione delle informazioni riguardanti l'impatto sulle generazioni successive.</p> <p>D'altro canto, alcuni pazienti potrebbero trovare molto gratificante essere informati sulla presenza di una mutazione del VWF.</p> <p>I pazienti hanno generalmente familiarità con la procedura del prelievo di sangue. Il personale infermieristico addetto ai prelievi di sangue presso i</p>

		centri di cura delle malattie dell'emostasi è efficiente ed in possesso di una buona tecnica che riduce notevolmente le complicanze legate al prelievo (Aschman, 2014). I pazienti desiderano test affidabili e che non debbano essere ripetuti in più occasioni. Pertanto, le preoccupazioni o le preferenze dei pazienti specifiche per il legame VWF:FVIII non sono diverse da quelle di altri esami del sangue.
--	--	---

Equilibrio degli effetti

L'equilibrio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ● Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ Probabilmente è a favore dell'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	Vedi SOF	Il gruppo di esperti ha convenuto che questi test possono essere complementari: VWF:FVIII è un semplice test di laboratorio, mentre la consulenza genetica risulta più appropriata disponendo dei risultati del test genetico.

Risorse richieste

Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE						
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi trascurabili ○ Risparmio moderato ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Il costo dei test genetici dipende dal numero di esoni che devono essere sequenziati e il sequenziamento è solitamente mirato a esoni specifici.</p> <p>Costi test per paziente</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Tariffa regionale (x 1 test)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Desmopressin-Test (12 test: baseline, 1h, 2h, 4h) FVIII:C-VWF:Ag-VWF Activity (e.g. VWF:GPIbR) for each time point</td> <td style="text-align: center;">177</td> </tr> <tr> <td>Measure of von Willebrand factor platelet-dependent activity (e.g. VWF:GPIbR)</td> <td style="text-align: center;">14.75</td> </tr> </tbody> </table>	Test	Tariffa regionale (x 1 test)	Desmopressin-Test (12 test: baseline, 1h, 2h, 4h) FVIII:C-VWF:Ag-VWF Activity (e.g. VWF:GPIbR) for each time point	177	Measure of von Willebrand factor platelet-dependent activity (e.g. VWF:GPIbR)	14.75	
Test	Tariffa regionale (x 1 test)							
Desmopressin-Test (12 test: baseline, 1h, 2h, 4h) FVIII:C-VWF:Ag-VWF Activity (e.g. VWF:GPIbR) for each time point	177							
Measure of von Willebrand factor platelet-dependent activity (e.g. VWF:GPIbR)	14.75							

	Measure of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag)	14.75	
	Measure of von Willebrand factor Collagen binding activity (VWF:CB)	14.75	
	DNA extraction	40	
	Genetic analysis Sanger	156	
	Genetic analysis Next generation sequencing (single gene)	518	
	Measure of von Willebrand factor multimeric pattern	24.8	
	Measure of von Willebrand factor binding to FVIII (VWF:FVIII B)	29.5	
	Measure of factor VIII coagulant activity (FVIII:C)	14.75	
	Measure of von Willebrand factor propeptide (VWFpp)	14.75	

Certeza dell'evidenza delle risorse necessarie

Qual è la certezza dell'evidenza del fabbisogno di risorse (costi)?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input checked="" type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	Kaylor, 2015 utilizzato per la diagnosi genetica.	

Efficacia dei costi

Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente è a favore dell'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		

Equità		
Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente ridotto <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		I test genetici stanno diventando più accessibili e forniscono la diagnosi di conferma.
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		In genere, i pazienti accettano di sottoporsi al test genetico e lo preferiscono rispetto ad altri test se ritengono che possa contribuire alla diagnosi e/o alla gestione personale fornendo risposte definitive. Tuttavia, alcuni pazienti ritengono che i test genetici non siano necessari per fare la diagnosi. Raramente il test viene rifiutato per motivi di privacy se c'è un consulente genetico disponibile per discutere con loro il test. Sono necessarie consulenza e formazione adeguate, oltre alla garanzia della riservatezza dei risultati.
Fattibilità		
L'intervento è realizzabile?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia	Il legame VWF:FVIII B richiede personale molto formato con esperienza con il test. (Jennings, 2015)	Sebbene i test genetici non siano disponibili in tutti gli ospedali, la maggior parte dei pazienti vi ha accesso poiché possono essere inviati ai laboratori di riferimento. Tuttavia, il risultato del test genetico potrebbe richiedere

<p>o Non lo so</p>		<p>molto più tempo e quindi i pazienti dovranno attendere più a lungo.</p> <p>In definitiva l'accesso dei pazienti ai Centri Emostasi specializzati può rappresentare un problema di fattibilità, specialmente per i pazienti residenti in zone rurali e remote.</p> <p>Da notare che sono necessari più dati sulla correlazione genotipo-fenotipo. Affidarsi solo ai test genetici non è sicuro - potrebbe rivelare una variante il cui significato è completamente sconosciuto - quindi in tal caso sarebbero comunque necessari test funzionali.</p>
--------------------	--	---

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

		VALUTAZIONE						
PROBLEMA	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	sì		Varia	Non lo so	
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Impreciso	Preciso	Molto accurato		Varia	Non lo so	
EFFETTI DESIDERATI	Banale	Piccolo	Moderare	Grande		Varia	Non lo so	
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderare	Piccolo	Banale		Varia	Non lo so	
CERTEZZA DELLA PROVA DELL'ACCURATEZZA DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso	
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso	

	VALUTAZIONE						
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEGLI EFFETTI DELLA GESTIONE	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DEL RISULTATO/GESTIONE DEL TEST	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
CERTEZZA DEGLI EFFETTI	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non lo so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmio moderato	Grandi risparmi	Varia	Non lo so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto basso	Basso	Moderare	Alto			Nessuno studio incluso
EFFICACIA DEI COSTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente è favorevole all'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	È aumentato	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Fortemente raccomandazione contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per il confronto <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione condizionale per l'intervento <input type="radio"/>	Fortemente raccomandazione per l'intervento <input type="radio"/>
---	---	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il panel suggerisce di utilizzare il test VWF:FVIIIIB o il test genetico mirato (quando disponibile) per i pazienti con sospetta VWD di tipo 2N (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza nelle evidenze dei test di accuratezza diagnostica)

Giustificazione

Il panel ha stabilito che vi è una scarsa certezza nell'evidenza di un beneficio o di un danno derivante dall'utilizzo del test VWF:FVIIIIB rispetto ai test genetici in pazienti con sospetta VWD di tipo 2N. Il panel ha convenuto che questi test possono essere ritenuti complementari: VWF:FVIIIIB è un semplice test di laboratorio e la consulenza genetica risulta più precisa, come solitamente accade per i test genetici rispetto a quelli fenotipici. Altri criteri EtD generalmente non sono risultati favorevoli all'utilizzo singolo dei due test per la classificazione con un bilancio equivalente tra conseguenze desiderabili ed indesiderabili.

Priorità di ricerca

Ricerca su uno standard di riferimento per il VWD di tipo 2N.

Evidence profile

QUESITO: Per la conferma della diagnosi nei pazienti con sospetto diagnostico di malattia di VWD di tipo 2N, è opportuno utilizzare il test specifico di secondo livello che valuta il legame del VWF con il FVIII (VWF:FVIII) o un test genetico?

test genetici		FVIII: legame VWF					
Sensibilità	1,00 (IC 95%: da 1,00 a 1,00)	Sensibilità	1,00 (IC 95%: da 1,00 a 1,00)	Prevalenze	1%	50%	0%
Specificità	-- (IC 95%: da -- a --)	Specificità	-- (IC 95%: da -- a --)				

Risultato	N° di studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono diminuire la certezza delle prove					Effetto per 1.000 pazienti testati						Precisione del test CoE
			Rischio di bias	Confronto indiretto	Inconsistenza	Imprecisione	Bias di pubblicazione	probabilità pre-test dell'1%		probabilità pre-test del 50%		probabilità pre-test dello 0%		
								test genetici	VWF:FVIII	test genetici	VWF:FVIII	test genetici	VWF:FVIII	
Veri positivi (pazienti con VWD di tipo 2N)	10 studi 178 pazienti	studi di coorte e di tipo caso-controllo	molto serio ^{UN}	non serio	non serio	non serio	nessuno	10 (da 10 a 10)	10 (da 10 a 10)	500 (da 500 a 500)	500 (da 500 a 500)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	⊕⊕○○ BASSO
0 TP in meno nei test genetici								0 TP in meno nei test genetici		0 TP in meno nei test genetici				
0 (da 0 a 0)								0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)		
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da VWD di tipo 2N)	0 studi pazienti							0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	-
0 FN in meno nei test genetici								0 FN in meno nei test genetici		0 FN in meno nei test genetici				
0 (da 0 a 0)								0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)		
Veri negativi (pazienti senza VWD tipo 2N)	0 studi pazienti							990 (da 990 a 990)	990 (da 990 a 990)	500 (da 500 a 500)	500 (da 500 a 500)	1000 (da 1000 a 1000)	1000 (da 1000 a 1000)	
0 TN in meno nei test genetici								0 TN in meno nei test genetici		0 TN in meno nei test genetici				
0 (da 0 a 0)								0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)		
Falsi positivi (pazienti erroneamente classificati come affetti da VWD di tipo 2N)	0 studi pazienti							990 (da 990 a 990)	990 (da 990 a 990)	500 (da 500 a 500)	500 (da 500 a 500)	1000 (da 1000 a 1000)	1000 (da 1000 a 1000)	
0 FP in meno nei test genetici								0 FP in meno nei test genetici		0 FP in meno nei test genetici				
0 (da 0 a 0)								0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)		

Spiegazioni

A. Grave bias nella selezione dei pazienti dovuta al disegno dello studio caso-controllo e grave bias rispetto allo standard di riferimento e/o al test indice in tutti gli studi

QUESITO Per la conferma della diagnosi nei pazienti con sospetto diagnostico di malattia di VWD di tipo 2N, è opportuno utilizzare il test specifico di secondo livello che valuta il legame del VWF con il FVIII (VWF:FVIII) o un test genetico?

test genetici		FVIII: legame VWF	
Sensibilità	1,00 (IC 95%: da 1,00 a 1,00)	Sensibilità	1,00 (IC 95%: da 1,00 a 1,00)
Specificità	-- (IC 95%: da -- a --)	Specificità	-- (IC 95%: da -- a --)

Prevalenze	1%	50%	0%
------------	----	-----	----

Risultato	№ di studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono diminuire la certezza delle prove					Effetto per 1.000 pazienti testati						Precisione del test CoE
			Rischio di bias	Confronto indiretto	Inconsistenza	Imprecisione	Bias di pubblicazione	probabilità pre-test dell'1%		probabilità pre-test del 50%		probabilità pre-test dello 0%		
								test genetici	VWF:FVIII	test genetici	VWF:FVIII	test genetici	VWF:FVIII	
Veri positivi (pazienti con VWD di tipo 2N)	10 studi 178 pazienti	studi di coorte e di tipo caso-controllo	molto serio ^{LN}	non serio	non serio	non serio	nessuno	10 (da 10 a 10)	10 (da 10 a 10)	500 (da 500 a 500)	500 (da 500 a 500)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	⊕⊕○○ BASSO
0 TP in meno nei test genetici								0 TP in meno nei test genetici		0 TP in meno nei test genetici				
0 (da 0 a 0)								0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)		
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da VWD di tipo 2N)	0 studi pazienti							0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	-
0 FN in meno nei test genetici								0 FN in meno nei test genetici		0 FN in meno nei test genetici				
0 (da 0 a 0)								0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)		
Veri negativi (pazienti senza VWD tipo 2N)	0 studi pazienti							0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	-
0 TN in meno nei test genetici								0 TN in meno nei test genetici		0 TN in meno nei test genetici				
990 (da 990 a 990)								990 (da 990 a 990)	500 (da 500 a 500)	500 (da 500 a 500)	1000 (da 1000 a 1000)	1000 (da 1000 a 1000)		
Falsi positivi (pazienti erroneamente classificati come affetti da VWD di tipo 2N)	0 studi pazienti							0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	-
0 FP in meno nei test genetici								0 FP in meno nei test genetici		0 FP in meno nei test genetici				
0 (da 0 a 0)								0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)	0 (da 0 a 0)		
Inconcludente	0 studi pazienti	-	-	-	-	-	-							-
Complicazioni	0 studi pazienti													-

Spiegazioni

A. Grave bias nella selezione dei pazienti dovuta al disegno dello studio caso-controllo e grave bias rispetto allo standard di riferimento e/o al test indice in tutti gli studi

Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Sono di seguito riportate le strategie di ricerca e le flow-chart di selezione degli studi utilizzate dal gruppo di lavoro delle LG ASH ISTH NHF WHF.

Nell'ambito del processo "ADOLOPMENT" utilizzato per la stesura di queste LG, il team metodologico ha ritenuto opportuno l'aggiornamento della ricerca bibliografica alla data del 31/03/2022 (prima della discussione degli EtD) tramite Pubmed su database Medline, Cochrane su database Central: nessuno studio è risultato utile per l'integrazione degli EtD.

Sono stati inoltre considerati nuovi studi derivanti da ricerche manuali o suggerimento di esperti fino alla data di ultimo aggiornamento della bibliografia (06/04/2023).

Search Strategy

Database: OVID Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present; Embase 1974 to 2018 December 13

Per ognuno dei quesiti sono stati sviluppati dei concetti (Tabella 1): per ogni concetto sono stati definiti dei termini di ricerca (Tabella 2). All'interno dei concetti, i termini di ricerca sono stati combinati con "OR". I concetti sono stati combinati tra di loro con "AND". Per alcune strategie di ricerca o con alcuni motori di ricerca, sono stati usati strumenti per la prossimità delle parole; inoltre sono stati usati strumenti per troncamenti, "wild cards" e filtri per il tipo di studio.

Tabella 1: Concetti sviluppati per ogni quesito.

Quesito	Concetti
BAT in patients suspected of VWD	patients with VWD AND Intervention Bleeding assessment tools
Patients suspected of VWD with negative BAT	patients with VWD AND intervention Bleeding assessment tools
Essays in patients with suspected VWD	patients with VWD AND intervention VWF activity assays
Patients with a historic diagnosis of VWD but who now have normal VWF levels	patients with VWD AND intervention Diagnosis exclusion
Patients with abnormal initial screen of VWF:Ag, VWF:RCo, and suspected Type 1 VWD cut-off values	patients with VWD AND intervention VWF activity assays
Propeptide levels and desmopressin trials in patients suspected of Type 1 VWD	patients with VWD AND (intervention VWF propeptide trial) OR (intervention Desmopressin trial)

Patients with abnormal initial screen of VWF:Ag, VWF:RCo and a low RCo:Ag ratio	patients with VWD AND intervention VWF activity assays
Patients with suspected Type 2A, 2B or 2M in need of additional testing	patients with VWD AND (intervention VWF multimer testing) OR (intervention Collagen binding testing)
Patients suspected to have Type 2B VWD	patients with VWD AND (intervention Ristocetin induced platelet binding) OR (intervention Genetic testing)
Patients suspected to have Type 2N in need of additional testing	patients with VWD AND (intervention VWF:FVIII binding) OR (intervention Genetic testing)

Tabella 2: termini di ricerca usati per ognuno dei concetti:

Patients with VWD: Von Willebrand Disease, Von Willebrand Disorder, VWD
Intervention
Bleeding assessment tools: Bleeding assessment tools, Bleeding score, Screening tool, questionnaire, Interview
VWF activity assays: Von Willebrand Factor, VWF, Ristocetin cofactor (VWF:RCo), VWF:G1b (VWF:G1bM, VWF:GP1bR), Assay, Glycoprotein 1b, Glycoprotein Ib
Diagnosis exclusion: Phenotype, Evolving, Aging
VWF propeptide trial: VWF Propeptide, VWFpp
Desmopressin trial: Desmopressin trial, Desmopressin challenge, DDVAP, Deamino Arginine Vasopressin
VWF multimer testing: multimer
Collagen binding testing: Collagen binding, VWF:CB
Ristocetin induced platelet binding(RIPA) testing: Ristocetin induced platelet binding, RIPA, PT-VWD
Genetic testing: Genetic test (Genetic Assay, Genetic Screen, Genetic Assessment), Mutation, Variant, Genotype, Gene, Inheritance
VWF:FVIII binding: VWF:FVIII binding, VWF:FVIIIb binding, Factor 8 binding

Selezione e votazione degli outcomes

Sono riportate le mediane di votazione per i quesiti originali. Il colore verde corrisponde a outcome critico, il giallo a outcome importante, il rosso a outcome non importante. Alcuni outcomes critici di nuova proposta non sono stati considerati nei profili di evidenza per l'assenza di dati della letteratura.

Quesito 1						
Outcome	Votanti	% Approvato	Mediana	Min	Max	Importanza
EMORRAGIA SEVERA	9	100%	9	7	9	CRITICO
NECESSITA' DI TRASFUSIONI O ALTRI TRATTAMENTI EMOSTATICI	9	100%	9	7	9	CRITICO
PERDITA EMATICA	9	100%	5	3	7	IMPORTANTE
SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE	9	100%	8	7	9	CRITICO
SEVERITA' DEI SINTOMI	9	100%	8	7	9	CRITICO
EMORRAGIA MINORE	9	78%	5	3	6	IMPORTANTE
MORTALITÀ	9	89%	8.5	7	9	CRITICO
FREQUENZA DEL SANGUINAMENTO	1	100%	9	9	9	CRITICO
EPISTASSI	2	100%	7.5	6	9	CRITICO
MENORRAGIE	1	100%	9	9	9	CRITICO

Quesito 2						
Outcome	Votanti	% Approvato	Mediana	Min	Max	Importanza
EMORRAGIA SEVERA	9	100%	9	8	9	CRITICO
NECESSITA' DI TRASFUSIONI O ALTRI TRATTAMENTI EMOSTATICI	9	100%	8	5	9	CRITICO
PERDITA EMATICA	9	89%	5	3	8	IMPORTANTE
SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE	9	100%	8	8	9	CRITICO
SEVERITA' DEI SINTOMI	9	100%	8	7	9	CRITICO
EMORRAGIA MINORE	9	67%	4	3	8	IMPORTANTE
MORTALITÀ	9	78%	7	3	9	CRITICO
ACCERTATA PRESENZA DI ANGIODISPLASIE GASTROINTESTINALI	1	100%	7	7	7	CRITICO
FREQUENZA DEL SANGUINAMENTO	1	100%	9	9	9	CRITICO
EPISTASSI	1	100%	8	8	8	CRITICO

Quesito 3						
Outcome	Votanti	% Approvat	Mediana	Min	Max	Importanza
ETÀ A CUI SI MODIFICANO I LIVELLI DI VWF	8	88%	7	5	9	9 CRITICO
FREQUENZA DELLA NORMALIZZAZIONE DEI LIVELLI DI VWF	8	88%	6	5	8	8 IMPORTANTE
SANGUINAMENTO CON LIVELLI NORMALIZZATI DI VWF	8	100%	8	6	9	9 CRITICO
SCORE DI SANGUINAMENTO IN Pz CON LIVELLI NORMALIZZATI DI VWF	8	100%	9	6	9	9 CRITICO
CONFERMA DELLA NORMALIZZAZIONE IN PIU' DI UNA OCCASIONE	1	100%	9	9	9	9 CRITICO

Quesito 4						
Outcome	Votanti	% Approvat	Mediana	Min	Max	Importanza
RISCONTRO DELLA MUTAZIONE	9	100%	8	5	9	9 CRITICO
RAPPORTO DI VEROSIMIGLIANZA (LIKELIHOOD RATIO) PER LA vWD	9	100%	7	6	8	8 CRITICO
CORRELAZIONE TRA LIVELLO DI VWF E SCORE DI SANGUINAMENTO	9	100%	8	6	9	9 CRITICO
TENDENZA AL SANGUINAMENTO	9	89%	7.5	6	9	9 CRITICO
PRESENZA DI FAMILIARE DI 1° GRADO AFFETTO	2	100%	8.5	8	9	9 CRITICO

Quesito 5						
Outcome	Votanti	% Approvat	Mediana	Min	Max	Importanza
EMORRAGIA SEVERA	7	100%	9	5	9	9 CRITICO
NECESSITA' DI TRASFUSIONI O ALTRI TRATTAMENTI EMOSTATICI	8	100%	9	7	9	9 CRITICO
PERDITA EMATICA	8	100%	4.5	3	8	8 IMPORTANTE
SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE	8	100%	8	4	8	8 CRITICO
SEVERITA' DEI SINTOMI	8	100%	8	7	8	8 CRITICO
EMORRAGIA MINORE	8	63%	5	3	8	8 IMPORTANTE
MORTALITÀ	8	88%	8	7	9	9 CRITICO
FREQUENZA DEL SANGUINAMENTO	1	100%	9	9	9	9 CRITICO
EPISTASSI	1	100%	7	7	7	7 CRITICO

Quesito 6						
Outcome	Votanti	% Approvatc	Mediana	Min	Max	Importanza
EMORRAGIA SEVERA	7	100%	9	8	9	CRITICO
NECESSITA' DI TRASFUSIONI O ALTRI TRATTAMENTI EMOSTATICI	7	100%	9	7	9	CRITICO
PERDITA EMATICA	7	100%	7	5	8	CRITICO
SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE	7	86%	7.5	7	9	CRITICO
SEVERITA' DEI SINTOMI	7	100%	8	4	9	CRITICO
EMORRAGIA MINORE	7	71%	6	4	8	IMPORTANTE
MORTALITÀ	7	86%	7	6	8	CRITICO
FREQUENZA DEL SANGUINAMENTO	1	100%	9	9	9	CRITICO

Quesito 7						
Outcome	Votanti	% Approvatc	Mediana	Min	Max	Importanza
EMORRAGIA SEVERA	8	100%	9	7	9	CRITICO
NECESSITA' DI TRASFUSIONI O ALTRI TRATTAMENTI EMOSTATICI	8	100%	9	7	9	CRITICO
PERDITA EMATICA	8	100%	6.5	4	8	CRITICO
SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE	8	63%	9	8	9	CRITICO
SEVERITA' DEI SINTOMI	8	100%	8	4	9	CRITICO
EMORRAGIA MINORE	8	75%	5.5	4	7	IMPORTANTE
MORTALITÀ	8	88%	7	6	9	CRITICO
FREQUENZA DEL SANGUINAMENTO	1	100%	9	9	9	CRITICO

Quesito 8						
Outcome	Votanti	% Approvatc	Mediana	Min	Max	Importanza
EMORRAGIA SEVERA	8	100%	9	7	9	CRITICO
NECESSITA' DI TRASFUSIONI O ALTRI TRATTAMENTI EMOSTATICI	8	100%	8.5	8	9	CRITICO
PERDITA EMATICA	8	100%	6.5	4	8	CRITICO
SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE	8	100%	9	4	9	CRITICO
SEVERITA' DEI SINTOMI	8	100%	8.5	7	9	CRITICO
EMORRAGIA MINORE	8	75%	5	4	6	IMPORTANTE
MORTALITÀ	8	88%	7	6	9	CRITICO
FREQUENZA DEL SANGUINAMENTO	1	100%	9	9	9	CRITICO

Quesito 9						
Outcome	Votanti	% Approvatc	Mediana	Min	Max	Importanza
EMORRAGIA SEVERA	8	100%	9	8	8	9 CRITICO
EVENTI AVVERSI SERI	8	100%	8	7	7	9 CRITICO
MORTALITA'	8	88%	8	5	5	9 CRITICO
OSPEDALIZZAZIONE	8	100%	8	7	7	9 CRITICO
NECESSITA' DI REINTERVENTO	8	100%	8	7	7	9 CRITICO
EVENTI TROMBOTICI	8	75%	6	4	4	8 IMPORTANTE
TRASFUSIONI	8	100%	8	4	4	9 CRITICO
FREQUENZA DEL SANGUINAMENTO	1	100%	9	9	9	9 CRITICO
EPISTASSI	1	100%	7	7	7	7 CRITICO

Conflitti di interesse

Dal Codice di Condotta della Società Italiana di Ematologia (luglio 2020)

“Il conflitto di interessi riguarda azioni finalizzate a favorire interessi di terzi oppure personali propri o del proprio coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado.

Nell’ambito del Conflitto di Interesse tutti i destinatari del presente Codice devono recepire e condividere i seguenti principi guida:

- gli interessi personali non devono influenzare le decisioni proprie o di altri in merito alla cura dei pazienti;*
- l’attività educativa e scientifica fornita deve essere priva di distorsioni derivanti da considerazioni di tipo finanziario o commerciale;*
- sebbene esistano opportunità di collaborazione tra SIE e le aziende Farmaceutiche o altre società commerciali, i profitti derivanti devono essere destinati allo sviluppo della missione della Società escludendo ogni possibile azione di marketing o comunque finalizzata ad interessi personali;*
- il personale SIE ed i partecipanti agli eventi sono sensibilizzati ed invitati ad evidenziare ogni percezione di distorsione derivante da potenziali conflitti di interesse.*

Sono considerati interessi finanziari rilevanti quelli avvenuti negli ultimi 12 mesi nella forma di possesso di azioni, retribuzioni per impiego, consulenza (in questo caso sono intesi anche partners e coniugi), fondi di ricerca, onorari, brevetti e royalties, membri di speakers bureau, partecipazione a advisory boards, perizie, supporto per i costi di partecipazione ai congressi. SIE considera tutte queste situazioni come conflitti di interesse relativi che vanno dichiarati in occasione di eventi educazionali, stesura di position papers o di linee guida.

Non sono considerati conflitti di interesse compensi ricevuti come esperti nella valutazione di richieste di grant o onorari da istituzioni accademiche come ad esempio nel caso di seminari o conferenze.

Qualora vi sia controversia sull'esistenza di un conflitto di interessi a entrambe le parti hanno la possibilità di discutere apertamente il problema e la decisione finale viene presa a maggioranza dopo votazione nel consiglio direttivo a cui non partecipa il soggetto a potenziale conflitto.

In presenza di un conflitto di interesse e relativamente alla materia del conflitto, il socio SIE non deve assumere decisioni in nome di SIE o discuterne senza evidenziare il proprio conflitto, partecipare a decisioni o votazioni, sostenere di rappresentare SIE in discussioni con terze parti, violare la legge relativa all'insider trading.

All'inizio del loro mandato, i membri del Consiglio Direttivo, Delegati Regionali, membri delle Commissioni, Comitati e Gruppi di Lavoro, degli organismi di controllo (Collegio Probi Viri, Collegio Revisori) e Responsabili di Funzione (es. Tesoriere e Segretario) sono tenuti a presentare una Dichiarazione inerente l'eventuale esistenza di conflitto di interessi e a mantenerla aggiornata in caso di variazioni.

Conflitto di interessi e sviluppo delle Linee Guida

Le linee guida sono strumenti per orientare le scelte assistenziali degli operatori e per favorire la partecipazione informata del malato. Si tratta di raccomandazioni sviluppate per aiutare i clinici (e i cittadini) nelle decisioni in merito al carattere appropriato delle cure in determinate circostanze. I membri di Commissioni, comitati, gruppi incaricati di redigere linee guida o position papers per conto di SIE debbono sempre presentare la Dichiarazione dei propri eventuali e potenziali conflitti di interessi. I soci SIE che sono stati principal investigator di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione.

Ogni documentazione sviluppata deve essere fondata sui principi di:

- *Evidence based medicine*
- *Documenti di consenso*
- *Opinione di esperti*
- *Miglior pratica clinica consolidata*

Nello sviluppo delle linee guida, ciascun partecipante coinvolto deve attenersi rigorosamente alle procedure SIE previste in base alle direttive emanate dall'Istituto Superiore di Sanità.”

DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE

Tutti i membri del panel, del team metodologico ed i revisori esterni hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse.

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri relative al modulo di COI:

Membri del panel di esperti

	Contino	De Cristofaro	Federici	Grandone	Gresele	Linari	Molinari	Santoro	Simioni	Tripodi
Impiego	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Consulenza	No	Si	Si	No	No	Si	No	Si	Si	Si
Sovvenzioni alla ricerca	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Borse di studio, grant, fellowships	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Supporto per conferenze / attività di formazione	No	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	Si
Linee guida	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Altri progetti	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Investimenti > 8000 euro	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Brevetti, marchi registrati, copyright	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Know how e/o diritti d'autore	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Parere d'esperto per processo normativo	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Influenza su interessi di soggetti terzi	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Contributo monetario/ benefit di altri enti	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Pagamenti/onorari per parlare di LG	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Altre circostanze che influenzano indipendenza	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Dettagli su COI dichiarati:

I moduli di dichiarazione del COI compilati e firmati da ogni partecipante alle LG sono disponibili su richiesta alla Segreteria AICE.

Team metodologico

	Atto Billio	Jacopo Olivieri
Impiego	no	no
Consulenza	no	no
Sovvenzioni alla ricerca	no	no
Borse di studio, grant, fellowships	no	no
Supporto per conferenze / attività di formazione	no	no
Linee guida	no	no
Altri progetti	no	no
Investimenti > 8000 euro	no	no
Brevetti, marchi registrati, copyright	no	no
Know how e/o diritti d'autore	no	no
Parere d'esperto per processo normativo	no	no
Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no
Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no
Contributo monetario/ benefit di altri enti	no	no
Pagamenti/onorari per parlare di LG	no	no
Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no

Dettagli su COI dichiarati:

I moduli di dichiarazione del COI compilati e firmati da ogni partecipante alle LG sono disponibili su richiesta alla Segreteria AICE.

Bibliografia

- ¹ James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv* 2021; 5:280.
- ² Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2000;84(2):160-174.
- ³ Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, et al; Working Party on von Willebrand Disease Classification. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost.* 2006;4(10):2103-2114.
- ⁴ Goodeve AC. The genetic basis of von Willebrand disease. *Blood Rev.* 2010;24(3):123-134.
- ⁵ Federici AB. Clinical and laboratory diagnosis of VWD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014 Dec 5;2014(1):524-30.
- ⁶ Federici AB. Towards a more automatic and rapid laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Thromb Res.* 2016 May;141:198-201.
- ⁷ Haberichter SL, Balistreri M, Christopherson P, et al. Assay of the von Willebrand factor (VWF) propeptide to identify patients with type 1 von Willebrand disease with decreased VWF survival. *Blood.* 2006;108(10):3344-3351.
- ⁸ Eikenboom J, Federici AB, Dirven RJ, et al; MCMDM-1VWD Study Group. VWF propeptide and ratios between VWF, VWF propeptide, and FVIII in the characterization of type 1 von Willebrand disease. *Blood.* 2013;121(12):2336-2339.
- ⁹ The National Heart, Lung, and Blood Institute. The Diagnosis, Evaluation, and Management of Von Willebrand Disease. Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832, December 2007.
- ¹⁰ Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. *J Pediatr.* 1993;123(6):893-898.
- ¹¹ Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):213-216.
- ¹² Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, Silva M, James P. A prospective evaluation of the prevalence of symptomatic von Willebrand disease (VWD) in a pediatric primary care population. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(1):171-173.
- ¹³ Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand 's disease. *Blood.* 1987;69(2):454-459.
- ¹⁴ Castaman G, Eikenboom JC, Bertina RM, Rodeghiero F. Inconsistency of association between type 1 von Willebrand disease phenotype and genotype in families identified in an epidemiological investigation. *Thromb Haemost.* 1999;82(3):1065-1070.
- ¹⁵ Von Willebrand EA. Hereditary pseudothrombophilia. *Haemophilia.* 1999;5(3):223-231.
- ¹⁶ James AH. Von Willebrand disease in women: awareness and diagnosis. *Thromb Res.* 2009;124(suppl 1):S7-S10.
- ¹⁷ Kirtava A, Crudder S, Dilley A, Lally C, Evatt B. Trends in clinical management of women with von Willebrand disease: a survey of 75 women enrolled in haemophilia treatment centres in the United States. *Haemophilia.* 2004;10(2):158-161.
- ¹⁸ Lavin M, Aguila S, Dalton N, et al. Significant gynecological bleeding in women with low von Willebrand factor levels. *Blood Adv* 2018; 2:1784.
- ¹⁹ Bowman M, Hopman WM, Rapson D, et al. A prospective evaluation of the prevalence of symptomatic von Willebrand disease (VWD) in a pediatric primary care population. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:171.
- ²⁰ Atiq F, Saes JL, Punt MC, et al. Major differences in clinical presentation, diagnosis and management of men and women with autosomal inherited bleeding disorders. *EClinicalMedicine* 2021; 32:100726.
- ²¹ Sidonio RF Jr, Zia A, Fallaize D. Potential undiagnosed VWD or other mucocutaneous bleeding disorder cases estimated from private medical insurance claims. *J Blood Med.* 2020;11:1-11.
- ²² James AH. Von Willebrand disease in women: awareness and diagnosis. *Thromb Res.* 2009;124(suppl 1):S7-S10.
- ²³ Favalaro EJ, Pasalic L, Curnow J. Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update. *Pathology.* 2016;48(4):303-318.

-
- ²⁴ De Jong A, Eikenboom J. Developments in the diagnostic procedures for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2016;14(3):449-460.
- ²⁵ Bowman M, Riddel J, Rand ML, Tosetto A, Silva M, James PD. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost.* 2009;7(8):1418-1421.
- ²⁶ Bowman M, Mundell G, Grabell J, et al. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2008;6(12):2062-2066.
- ²⁷ Deforest M, Grabell J, Albert S, et al. Generation and optimization of the self-administered bleeding assessment tool and its validation as a screening test for von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2015;21(5):e384-e388.
- ²⁸ Malec LM, Moore CG, Bennett CM, et al. Validation study of the composite score to identify von Willebrand disease in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(2):139-142.
- ²⁹ Bidlingmaier C, Grote V, Budde U, Olivieri M, Kurnik K. Prospective evaluation of a pediatric bleeding questionnaire and the ISTH bleeding assessment tool in children and parents in routine clinical practice. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1335-1341.
- ³⁰ Philipp CS, Faiz A, Dowling NF, et al. Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):163.e1-163.e8.
- ³¹ Marcus PD, Nire KG, Grooms L, Klima J, O'Brien SH. The power of a standardized bleeding score in diagnosing paediatric type 1 von Willebrand's disease and platelet function defects. *Haemophilia.* 2011;17(2):223-227.
- ³² James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al; Global Emerging Hemostasis Experts Panel (GEHEP). Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia.* 2016;22(6):912-918.
- ³³ Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. [published correction appears in *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):925] *J Thromb Haemost.* 2005;3(12):2619-2626.
- ³⁴ Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2010;8(9):2063-2065.
- ³⁵ ISTH-BAT traduzione italiana. Accessibile al sito: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fhae.13089&file=hae13089-sup-0003-Supinfo3.pdf>
- ³⁶ Hayward CP, Moffat KA, Liu Y. Laboratory investigations for bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):742-752.
- ³⁷ Quiroga T, Goycoolea M, Panes O, et al. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. *Haematologica.* 2007;92(3):357-365.
- ³⁸ Eikenboom J, Van Marion V, Putter H, et al. Linkage analysis in families diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD. *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):774-782.
- ³⁹ O'Brien LA, James PD, Othman M, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Founder von Willebrand factor haplotype associated with type 1 von Willebrand disease. *Blood.* 2003;102(2):549-557.
- ⁴⁰ Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ Jr, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood.* 1987;69(6):1691-1695.
- ⁴¹ Gallinaro L, Cattini MG, Sztukowska M et al. A shorter von Willebrand factor survival in 0 blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor. *Blood* 2008; 11: 3540
- ⁴² van den Burg PJ, Hospers JE, van Vliet M, Mosterd WL, Bouma BN, Huisveld IA Changes in haemostatic factors and activation products after exercise in healthy subjects with different ages. *Thromb Haemost.* 1995;74(6):1457
- ⁴³ Harrison RL, McKee PA. Estrogen stimulates von Willebrand factor production by cultured endothelial cells. *Blood* 1984 63 (3): 657-664.
- ⁴⁴ Kouides PA. Aspects of laboratory identification of von Willebrand disease in woman. *Semin Thromb Haemost.* 2006. 32: 480-4
- ⁴⁵ Sié P, Caron C, Azam J, Goudemand J, Grandjean H, Boneu B, Fournié A Reassessment of von Willebrand factor (VWD), VWD propeptide, factor VIII:C and plasminogen activator inhibitors 1 and 2 during normal pregnancy. *Br J Haematol.* 2003;121(6):897.
- ⁴⁶ Kyriazi V. The role of von Willebrand factor in thyroid disorders. *J Bas Res Med Sci* 2020; 7: 47-61
- ⁴⁷ Abildgaard CF, Suzuki Z, Harrison J, Jefcoat K, Zimmerman TS Serial studies in von Willebrand's disease: variability versus "variants". *Blood.* 1980;56(4):712.

-
- ⁴⁸ Boender J, Eikenboom J, van der Bom JG, et al; WiN Study Group. Clinically relevant differences between assays for von Willebrand factor activity. *J Thromb Haemost.* 2018;16(12):2413-2424.
- ⁴⁹ Costa-Pinto J, P´erez-Rodr´ıguez A, del C Gom´ez-del-Castillo M, et al. Diagnosis of inherited von Willebrand disease: comparison of two methodologies and analysis of the discrepancies. *Haemophilia.* 2014;20(4):559-567.
- ⁵⁰ Sagheer S, Rodgers S, Yacoub O, Dauer R, Mcrae S, Duncan E. Comparison of von Willebrand factor (VWF) activity levels determined by HemosIL AcuStar assay and HemosIL LIA assay with ristocetin cofactor assay by aggregometry. *Haemophilia.* 2016;22(3):e200-e207.
- ⁵¹ Vangenechten I, Mayger K, Smejkal P, et al. A comparative analysis of different automated von Willebrand factor glycoprotein Ib-binding activity assays in well typed von Willebrand disease patients. *J Thromb Haemost.* 2018;16(7):1268-1277.
- ⁵² Federici AB. Towards a more automatic and rapid laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Thromb Res.* 2016 May;141:198-201.
- ⁵³ Baronciani L, Federici AB, Cozzi G, et al. Von Willebrand factor collagen binding assay in Von Willebrand disease type 2A, “B, and 2M. *J Thromb. Haemost.* 2006; 4: 2088-90.
- ⁵⁴ Bodo I, Eikenboom J, Montgomery R, Patzke J, Schneppenheim R, Di Paola J; von Willebrand factor Subcommittee of the Standardization and Scientific Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(7):1345-1350.
- ⁵⁵ Laffan MA, Lester W, O’Donnell JS, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014;167(4):453-465.
- ⁵⁶ Flood VH, Friedman KD, Gill JC, et al. No increase in bleeding identified in type 1 VWD subjects with D1472H sequence variation. *Blood.* 2013;121(18):3742-3744.
- ⁵⁷ Flood VH, Gill JC, Morateck PA, et al. Common VWF exon 28 polymorphisms in African Americans affecting the VWF activity assay by ristocetin cofactor. *Blood.* 2010;116(2):280-286.
- ⁵⁸ Sanders YV, Giezenaar MA, Laros-van Gorkom BA, et al; WiN study group. von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. *J Thromb Haemost.* 2014;12(7):1066-1075.
- ⁵⁹ Borghi M, Guglielmini G, Mezzasoma AM, et al. Increase of von Willebrand factor with aging in type 1 von Willebrand disease: fact or fiction? *Haematologica.* 2017;102(11):e431-e433.
- ⁶⁰ Nummi V, Lassila R, Joutsu-Korhonen L, Armstrong E, Szanto T. Comprehensive re-evaluation of historical von Willebrand disease diagnosis in association with whole blood platelet aggregation and function. *Int J Lab Hematol.* 2018;40(3):304-311.
- ⁶¹ Lavin M, Aguila S, Schneppenheim S, et al. Novel insights into the clinical phenotype and pathophysiology underlying low VWF levels. *Blood.* 2017; 130(21):2344-2353.
- ⁶² Rydz N, Grabell J, Lillcrap D, James PD. Changes in von Willebrand factor level and von Willebrand activity with age in type 1 von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2015;21(5):636-641.
- ⁶³ Nichols WL, Rick ME, Ortell TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol.* 2009;84(6):366-370.
- ⁶⁴ James PD, Notley C, Hegadorn C, et al. The mutational spectrum of type 1 von Willebrand disease: Results from a Canadian cohort study. *Blood.* 2007; 109(1):145-154.
- ⁶⁵ Alexander PE, Gionfriddo MR, Li SA, et al. A number of factors explain why WHO guideline developers make strong recommendations inconsistent with GRADE guidance. *J Clin Epidemiol.* 2016;70:111-122.
- ⁶⁶ Sztukowska M, Gallinaro L, Cattini MG, et al. Von Willebrand factor propeptide makes it easy to identify the shorter Von Willebrand factor survival in patients with type 1 and type Vicenza von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 2008;143(1):107-114.
- ⁶⁷ Haberichter SL, Castaman G, Budde U, et al. Identification of type 1 von Willebrand disease patients with reduced von Willebrand factor survival by assay of the VWF propeptide in the European study: molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD (MCMDM-1VWD). *Blood.* 2008;111(10):4979-4985.
- ⁶⁸ Stufano F, Boscarino M, Bucciarelli P, et al. Evaluation of the utility of von Willebrand factor propeptide in the differential diagnosis of von Willebrand disease and acquired von Willebrand syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(1):36-42.
- ⁶⁹ Casonato A, Pontara E, Sartorello F, et al. Reduced von Willebrand factor survival in type Vicenza von Willebrand disease. *Blood.* 2002;99(1):180-184.

-
- ⁷⁰ Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Advances*. 2021; 5 (1): 301– 325
- ⁷¹ Castaman G, Tosetto A, Rodeghiero F. Reduced von Willebrand factor survival in von Willebrand disease: pathophysiologic and clinical relevance. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: (Suppl 1), 71-4.
- ⁷² Castaman G, Lethagen S, Federici AB, Tosetto A, Goodeve A, Budde U, et al. Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD. *Blood*. 2008(7); 111: 3531-9.
- ⁷³ Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's disease. *New Engl J Med* 2016; 375: 2067-2080.
- ⁷⁴ Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. *Blood Adv* 2019; 3: 3481-3487
- ⁷⁵ Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J; European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2013; 98(5):667-674.
- ⁷⁶ Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, Lee CA, Scharrer I, Goudemand J, et al. Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood*. 2004(6); 103: 2032-8.
- ⁷⁷ Caron C, Hilbert L, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H, Goudemand J, Mazurier C. Measurement of von Willebrand factor binding to a recombinant fragment of glycoprotein Ibalpha in an enzyme-linked immunosorbent assay-based method: performances in patients with type 2B von Willebrand disease. *Br J Haematol*. 2006;133(6):655-663.
- ⁷⁸ Adcock DM, Bethel M, Valcour A. Diagnosing von Willebrand disease: a large reference laboratory ' s perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(5): 472-479.
- ⁷⁹ Ni Y, Nesrallah J, Agnew M, Geske FJ, Favalaro EJ. Establishment and characterization of a new and stable collagen-binding assay for the assessment of von Willebrand factor activity. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(2):170-176.
- ⁸⁰ Perez-Rodriguez A, Batlle J, Corrales I, et al. Role of multimeric analysis of von Willebrand factor (VWF) in von Willebrand disease (VWD) diagnosis: lessons from the PCM-EVW-ES Spanish project. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197876.
- ⁸¹ Popov J, Zhukov O, Ruden S, Zeschmann T, Sferruzza A, Sahud M. Performance and clinical utility of a commercial von Willebrand factor collagen binding assay for laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Clin Chem*. 2006;52(10):1965-1967.
- ⁸² Joussemle E, Jourdy Y, Rugeri L, N'égrier C, Nougier C. Comparison of an automated chemiluminescent assay to a manual ELISA assay for determination of von Willebrand Factor collagen binding activity on VWD plasma patients previously diagnosed through molecular analysis of VWF. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(1):77-83.
- ⁸³ Bowyer AE, Goodfellow KJ, Seidel H, et al. Evaluation of a semi-automated von Willebrand factor multimer assay, the Hydragel 5 von Willebrand multimer, by two European centers. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(4):790-799.
- ⁸⁴ Federici AB, Canciani MT, Forza I, Cozzi G. Ristocetin cofactor and collagen binding activities normalized to antigen levels for a rapid diagnosis of type 2 von Willebrand disease – single center comparison of four different assays. *Thromb Haemost*. 2000;84(6):1127-1128.
- ⁸⁵ Flood VH, Gill JC, Friedman KD, et al; Zimmerman Program Investigators. Collagen binding provides a sensitive screen for variant von Willebrand disease. *Clin Chem*. 2013;59(4):684-691.
- ⁸⁶ Riddell AF, Jenkins PV, Nitu-Whalley IC, McCraw AH, Lee CA, Brown SA. Use of the collagen-binding assay for von Willebrand factor in the analysis of type 2M von Willebrand disease: a comparison with the ristocetin cofactor assay. *Br J Haematol*. 2002;116(1):187-192.
- ⁸⁷ Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, et al. Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients. *Blood*. 2009;113(3):526-534.
- ⁸⁸ Freitas SDS, Rezende SM, de Oliveira LC, et al. Genetic variants of VWF gene in type 2 von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2019;25(2):e78-e85.
- ⁸⁹ Casaña P, Martínez F, Espin 'os C, Haya S, Lorenzo JI, Aznar JA. Search for mutations in a segment of the exon 28 of the human von Willebrand factor gene: new mutations, R1315C and R1341W, associated with type 2M and 2B variants. *Am J Hematol*. 1998;59(1): 57-63.
- ⁹⁰ Cooney KA, Nichols WC, Bruck ME, et al. The molecular defect in type IIB von Willebrand disease. Identification of four potential missense mutations within the putative GpIb binding domain. *J Clin Invest*. 1991;87(4):1227-1233.
- ⁹¹ Facey DA, Favalaro EJ, Maxwell E, Baker R, Hertzberg MS. Type 2B von Willebrand's disease in thirteen individuals from five unrelated Australian families: phenotype and genotype correlations. *Am J Hematol*. 2000;63(4):197-199.
- ⁹² Wood N, Standen GR, Bowen DJ, et al. UHG-based mutation screening in type 2B von Willebrand's disease: detection of a candidate mutation Ser547Phe. *Thromb Haemost*. 1996;75(2):363-367.

-
- ⁹³ Woods AI, Kempfer AC, Paiva J, et al. Phenotypic parameters in genotypically selected type 2B von Willebrand disease patients: a large, single-center experience including a new novel mutation. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(1):92-100.
- ⁹⁴ Alvarez-Laderas I, N'ñez R, Jim'enez-B'arcenas R, et al. The spectrum of mutations in southern Spanish patients with von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2015;21(3):e240-e242.
- ⁹⁵ Battle J, Perez-Rodríguez A, Corrales I, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): proposal for a new diagnostic paradigm. *Thromb Haemost.* 2016;115(1):40-50.
- ⁹⁶ Borrás N, Battle J, Pérez-Rodríguez A, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): comprehensive genetic analysis by next-generation sequencing of 480 patients. *Haematologica.* 2017;102(12):2005-2014.
- ⁹⁷ Kaur H, Ozelo M, Scovil S, James PD, Othman M. Systematic analysis of bleeding phenotype in PT-VWD compared to type 2B VWD using an electronic bleeding questionnaire. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(8):765-771.
- ⁹⁸ Veyradier A, Boisseau P, Fressinaud E, et al; French Reference Center for von Willebrand disease. A laboratory phenotype/genotype correlation of 1167 French patients from 670 families with von Willebrand disease: a new epidemiologic picture. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3038.
- ⁹⁹ Shen M-C, Chen M, Ma G-C, et al. De novo mutation and somatic mosaicism of gene mutation in type 2A, 2B and 2M VWD. *Thromb J.* 2016;14(suppl 1):36.
- ¹⁰⁰ Taylor SL, Bromidge E, Savidge GF, Alhaq A. Evaluation of an automated screening assay for von Willebrand disease type 2N. *Clin Lab Haematol.* 2002; 24(6):369-375.
- ¹⁰¹ Bowen DJ, Standen GR, Mazurier C, et al. Type 2N von Willebrand disease: rapid genetic diagnosis of G2811A (R854Q), C2696T (R816W), T2701A (H817Q) and G2823T (C858F) – detection of a novel candidate type 2N mutation: C2810T (R854W). *Thromb Haemost.* 1998;80(1): 32-36.
- ¹⁰² Caron C, Mazurier C, Goudemand J. Large experience with a factor VIII binding assay of plasma von Willebrand factor using commercial reagents. *Br J Haematol.* 2002;117(3):716-718.
- ¹⁰³ Casonato A, Pontara E, Sartorello F, et al. Identifying carriers of type 2N von Willebrand disease: procedures and significance. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13(2):194-200.
- ¹⁰⁴ Casonato A, Pontara E, Zerbinati P, Zucchetto A, Girolami A. The evaluation of factor VIII binding activity of von Willebrand factor by means of an ELISA method: significance and practical implications. *Am J Clin Pathol.* 1998;109(3):347-352.
- ¹⁰⁵ Casonato A, Galletta E, Sarolo L, Daidone V. Type 2N von Willebrand disease: characterization and diagnostic difficulties. *Haemophilia.* 2018;24(1): 134-140.
- ¹⁰⁶ Corrales I, Ramírez L, Altisent C, Parra R, Vidal F. Rapid molecular diagnosis of von Willebrand disease by direct sequencing. Detection of 12 novel putative mutations in VWF gene. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):570-576.
- ¹⁰⁷ Hampshire DJ, Abuzenadah AM, Cartwright A, et al. Identification and characterisation of mutations associated with von Willebrand disease in a Turkish patient cohort. *Thromb Haemost.* 2013;110(2):264-274.
- ¹⁰⁸ Rodgers SE, Lerda NV, Favalaro EJ, et al. Identification of von Willebrand disease type 2N (Normandy) in Australia: a cross-laboratory investigation using different methods. *Am J Clin Pathol.* 2002;118(2):269-276.
- ¹⁰⁹ Schneppenheim R, Budde U, Krey S, et al. Results of a screening for von Willebrand disease type 2N in patients with suspected haemophilia A or von Willebrand disease type 1. *Thromb Haemost.* 1996;76(4):598-602.
- ¹¹⁰ Veyradier A, Caron C, Ternisien C, Wolf M, Trossaert M, Fressinaud E, Goudemand J. Validation of the first commercial ELISA for type 2N von Willebrand's disease diagnosis. *Haemophilia.* 2011;17(6):944-951.
- ¹¹¹ Wang QY, Song J, Gibbs RA, Boerwinkle E, Dong JF, Yu FL. Characterizing polymorphisms and allelic diversity of von Willebrand factor gene in the 1000 Genomes. *J Thromb Haemost.* 2013;11(2):261-269.
- ¹¹² Zhukov O, Popov J, Ramos R, et al. Measurement of von Willebrand factor-FVIII binding activity in patients with suspected von Willebrand disease type 2N: application of an ELISA-based assay in a reference laboratory. *Haemophilia.* 2009;15(3):788-796
- ¹¹³ James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. *Genet Med.* 2011;13(5):365-376.
- ¹¹⁴ Savoia A, Pastore A, De Rocco D et al. Clinical and genetic aspects of Bernard-Soulier syndrome: searching for genotype/phenotype correlations. *Haematologica* 2011; 96: 417-23
- ¹¹⁵ Russell SD, Roth GJ. Pseudo-von Willebrand disease: a mutation in the platelet glycoprotein Iba gene associated with a hyperactive surface receptor. *Blood* 1993; 81: 1787-91

¹¹⁶ Enayat MS, Guillatt AM, Lester W, Wilde JT, Williams MD, Hill FG Distinguishing between type 2B and pseudo-von Willebrand disease and its clinical importance. *Br J Haematol.* 2006;133(6):664.

¹¹⁷ Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol.* 2015 May;68(5):597-600.

¹¹⁸ Manuale Operativo SNLG. Accessibile al sito: <https://www.iss.it/documents/20126/7949265/Manuale+Metodologico+-+marzo+2023.pdf/>