LINEE GUIDA

MALATTIA DI VON WILLEBRAND

TERAPIA

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 16 maggio 2024

Composizione del panel:

Alberto Tosetto (Chairman)

Giancarlo Castaman

Antonio Coppola

Massimo Franchini

Paola Giordano

Elvira Grandone

Pier Mannuccio Mannucci

Marco Marietta

Flora Peyvandi

Cristina Santoro

Sergio Siragusa

Emily Oliovecchio (Rappresentante dei pazienti)

Team metodologico:

Atto Billio

Jacopo Olivieri

Sommario

Acronimi 4

Flow-chart 5

Abstract 6

Tabella riassuntiva delle raccomandazioni 6

Linee guida Malattia di von Willebrand – Terapia 12

Obiettivi e scopo 12

A chi sono destinate queste linee guida 12

Come usare queste linee guida 12

Gradazione della qualità delle prove e interpretazione delle raccomandazioni 13

Introduzione 15

Descrizione del problema 15

Definizioni 16

Aspetti generali del trattamento della VWD e presidi farmacologici 19

Modalità di somministrazione, dosaggio e durata della terapia con concentrati plasmaderivati di VWF 21

Agenti antifibrinolitici 22

Agenti emostatici topici 23

Raccomandazioni 24

RACCOMANDAZIONE 1 24

RACCOMANDAZIONE 2 27

Il test di infusione con la desmopressina 31

Sicurezza ed eventi avversi del trattamento con desmopressina 33

RACCOMANDAZIONE 3 34

RACCOMANDAZIONE 4 36

Monitoraggio della terapia sostitutiva 37

RACCOMANDAZIONE 5a 39

RACCOMANDAZIONE 5b 40
La gestione del VWD di tipo 3 43
Trasfusioni piastriniche 43
Il trattamento del paziente con VWD e inibitore 44
RACCOMANDAZIONE 6a 46
RACCOMANDAZIONE 6b 46
Valutazione dell'entità delle perdite mestruali 47
RACCOMANDAZIONE 7 50
Gestione della partoanalgesia epidurale 52
Metodi 55
Composizione del panel 55
Interazione del panel e processi 56
Dichiarazione e gestione dei conflitti di interesse 57
Aspetti medico-legali 58
Identificazione di linee guida di elevata qualità metodologica e selezione della linea guida di riferimento 59
Valutazione delle evidenze e sviluppo delle raccomandazioni cliniche 60
Selezione dei quesiti clinici 61
Selezione degli outcomes 63
Valutazione degli EtD, integrazione dell'evidenza e formulazione delle raccomandazioni 63
Indicazioni di buona pratica clinica e procedure 64
Revisione esterna del documento 65
Programma di aggiornamento della linea guida 66
Adattamento locale della linea guida 66
Disseminazione, implementazione e monitoraggio 66
Dichiarazioni del produttore delle LG 68
Appendici 69

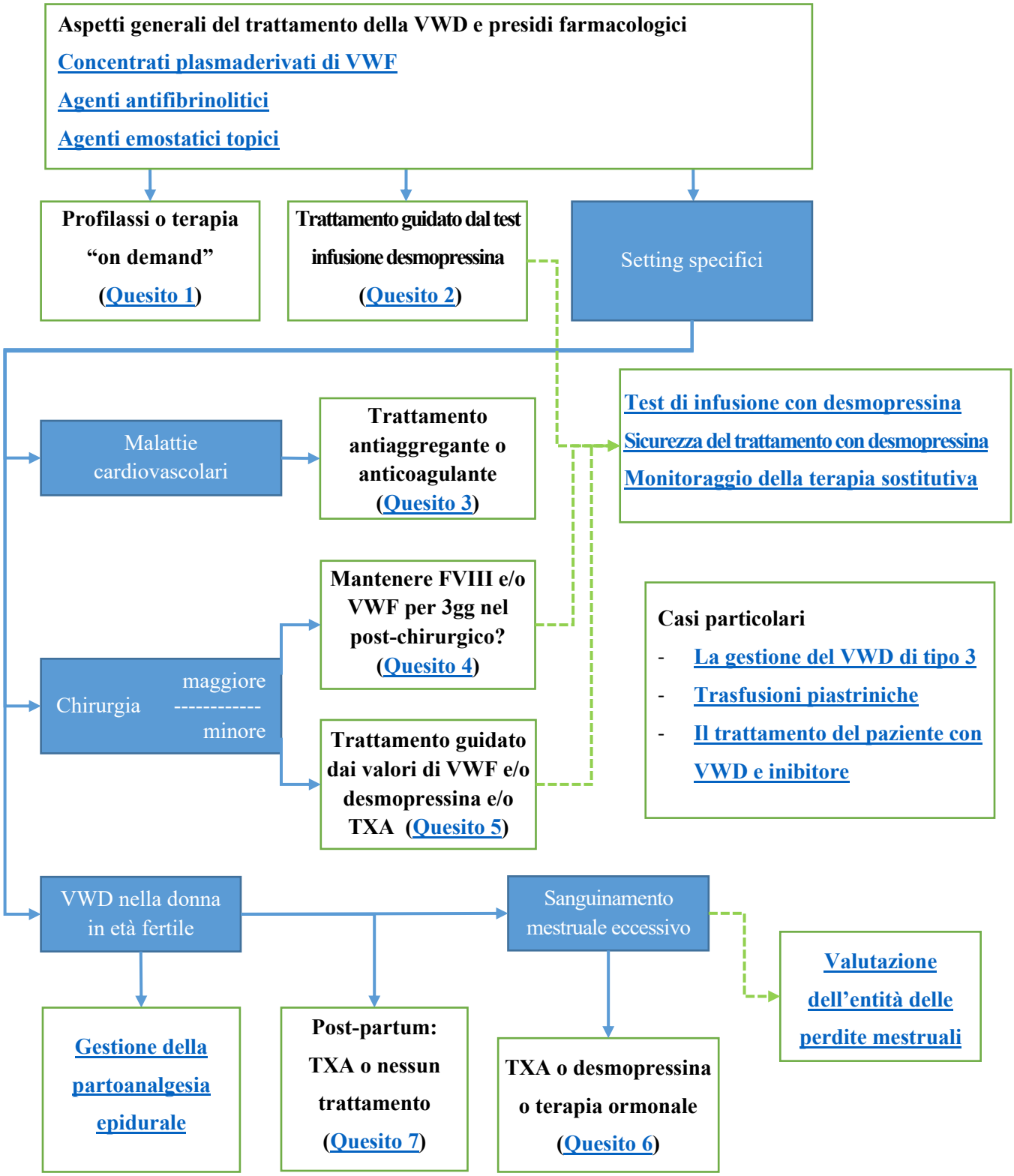
Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework 70
QUESITO 1 71
QUESITO 2 86
QUESITO 3 100
QUESITO 4 109
QUESITO 5 118
QUESITO 6 130
QUESITO 7 143
Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi 153
Selezione e votazione degli outcomes 157
Conflitti di interesse 160
Bibliografia 165

Acronimi

ACOG	American College of Obstetrician and Ginecologist
AUB	Abnormal Uterine Bleeding – Sanguinamento uterino anomalo
ASH	American Society of Hematology
BAT	Bleeding Assessment Tool
COI	Conflict of interest - Conflitto di interesse
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
OS	Overall Survival – Sopravvivenza globale
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PO	Per os
PS	Performance Status
RCT	Randomized Clinical Trial - Studio clinico randomizzato
RS	Revisione Sistematica
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

Flow-chart

LEGENDA	
DDAVP: Desmopressina acetato FVIII: Fattore VIII	VWD: Malattia di von Willebrand VWF: Fattore di von Willebrand TXA: acido tranexamico



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 1

Nei pazienti con VWD e storia di sanguinamenti frequenti e gravi, è preferibile una profilassi a lungo termine o un trattamento al bisogno?

RACCOMANDAZIONE 1

Nei pazienti con VWD e storia di sanguinamenti frequenti e gravi il panel suggerisce una profilassi a lungo termine (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza nelle evidenze).

QUESITO 2

Nei pazienti con VWD e valori basali di VWF < 0.30 IU/ml in cui il trattamento con desmopressina è considerato un'opzione (principalmente soggetti con VWD tipo 1), è preferibile utilizzare la desmopressina sulla base dei risultati del test di infusione, utilizzare la desmopressina senza il dato di risposta al test di infusione o utilizzare i concentrati di VWF/FVIII e/o l'acido tranexamico?

RACCOMANDAZIONE 2

Nei pazienti con VWD e valori basali di VWF <0.30 IU/ml in cui il trattamento con desmopressina è considerato un'opzione (principalmente soggetti con VWD tipo 1), il panel suggerisce l'utilizzo della desmopressina in base al risultato di un test di infusione piuttosto che il trattamento con concentrato di VWF/FVIII e/o acido tranexamico. Il panel suggerisce di non utilizzare la desmopressina in assenza del dato di risposta al test di infusione (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

NOTE:

- Questa raccomandazione non si applica ai pazienti per i quali la desmopressina non rappresenta un'opzione terapeutica. La desmopressina è generalmente inefficace nella VWD di tipo 3 a causa dell'assenza di VWF rilasciabile dai depositi endoteliali ed è controindicata nella VWD di tipo 2B a causa del rischio di piastrinopenia dovuta al rilascio di VWF anomalo con aumentata affinità per il recettore GpIb sulla membrana piastrinica.
- Pazienti con VWD tipo 1C possono essere trattati con successo con la desmopressina per chirurgia minore o sanguinamenti intercorrenti ma la ridotta emivita del VWF e del FVIII in genere ne sconsiglia l'uso in monoterapia per la profilassi anti-emorragica nella chirurgia maggiore.
- Molti pazienti con VWD di tipo 2 non rispondono alla desmopressina. Il test di infusione alla desmopressina potrebbe comunque essere utile per confermare la diagnosi e la desmopressina potrebbe essere efficace in alcuni pazienti con VWD tipo 2 con emorragie minori.
- I pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, comprese sedi anatomiche in cui anche una piccola quantità di sanguinamento può causare danni critici d'organo (ad esempio intervento chirurgico al sistema nervoso centrale), non devono essere trattati con desmopressina come unica terapia.

QUESITO 3

Nei pazienti con VWD e patologie cardiovascolari con indicazione ad un trattamento antiaggregante o anticoagulante, è preferibile utilizzare tale trattamento?

RACCOMANDAZIONE 3

Nei pazienti con VWD e patologie cardiovascolari con indicazione ad un trattamento antiaggregante o anticoagulante, il panel suggerisce di utilizzare tale trattamento (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza nelle evidenze).

NOTA: Il panel sottolinea la necessità di rivalutare periodicamente il rischio di sanguinamento.

QUESITO 4

Nei pazienti con VWD candidati ad interventi di chirurgia maggiore, è preferibile mantenere il livello di FVIII > 0.50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento o mantenere il livello di attività del VWF > 0.50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento?

RACCOMANDAZIONE 4

Nei pazienti con VWD candidati ad interventi di chirurgia maggiore il panel suggerisce di mantenere entrambi i livelli di VWF e FVIII > 0.50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

Nel sottogruppo di pazienti con VWD di tipo 1 candidati ad interventi di chirurgia maggiore nei centri con difficoltà logistiche ad effettuare quotidianamente il dosaggio del VWF, il panel suggerisce di mantenere i livelli di FVIII > 0.50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

NOTA:

- Il panel raccomanda quando possibile la dotazione di strumentazione automatica per la determinazione del VWF
- I livelli target specifici di FVIII e VWF devono essere individualizzati in base al paziente e al fenotipo emorragico, al tipo di procedura, alla disponibiltà dei test.
- La durata del mantenimento del livello target può variare in base alla tipologia dell'intervento chirurgico.

QUESITO 5a

Nei pazienti con VWD candidati ad interventi di chirurgia minore o a procedure invasive minori, è preferibile ottenere livelli pre-intervento di attività di VWF/FVIII > 0.50 UI/mL (mediante desmopressina o concentrati di VWF/VIII) o associare anche l'acido tranexamico o utilizzare l'acido tranexamico in monoterapia?

RACCOMANDAZIONE 5a

Nei pazienti con VWD candidati ad interventi di chirurgia minore o a procedure invasive minori, il panel suggerisce di ottenere livelli pre-intervento di attività del VWF e del FVIII ≥0.50 IU/mL (mediante desmopressina o concentrati di VWF) e di associare l'acido tranexamico (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

QUESITO 5b

Nei pazienti con VWD tipo 1 con valori basali di VWF > 0.30 UI/ml e fenotipo emorragico minore, candidati a procedure invasive minori interessanti le mucose, è preferibile ottenere livelli pre-intervento di attività di VWF/FVIII > 0.50 UI/mL (mediante desmopressina o concentrati di VWF/VIII) o associare anche l'acido tranexamico o utilizzare l'acido tranexamico in monoterapia?

RACCOMANDAZIONE 5b

Nei pazienti con VWD tipo 1 con valori basali di VWF > 0.30 UI/ml e fenotipo emorragico minore, candidati a procedure invasive minori interessanti le mucose, il panel suggerisce di utilizzare acido tranexamico in monoterapia piuttosto che ottenere livelli di VWF ≥ 0.50 IU/mL (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

NOTA:

- Il panel raccomanda un piano di trattamento individuale che tenga conto del rischio di sanguinamento associato alla specifica procedura e al fenotipo emorragico del paziente. Un piano di trattamento individualizzato è specialmente importante per i pazienti a rischio di sovra-trattamento che ottengano livelli target di VWF ≥ 0.50 IU/mL in associazione ad acido tranexamico.
- I pazienti con VWD di tipo 3 necessitano del concentrato di VWF poichè la desmopressina non è efficace in questa popolazione.
- La maggior parte dei pazienti con VWD di tipo 2 (inclusa la VWD di tipo 2B) richiede un trattamento con VWF piuttosto che con desmopressina.
- Per i pazienti a rischio più elevato di trombosi il panel raccomanda di evitare livelli di FVIII e VWF ≥1.50 IU/mL e di non utilizzare acido tranexamico per lunghi periodi.

QUESITO 6

Nelle pazienti con VWD con sanguinamento mestruale eccessivo e senza desiderio di concepimento, è preferibile utilizzare acido tranexamico, terapia ormonale (sistema intrauterino con rilascio di levonorgestrel, contraccettivi ormonali) o desmopressina?

RACCOMANDAZIONE 6a

Nelle pazienti con VWD con sanguinamento mestruale eccessivo e senza desiderio di concepimento, il panel suggerisce di utilizzare acido tranexamico o terapia ormonale piuttosto che desmopressina (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

QUESITO 6

Nelle pazienti con VWD con sanguinamento mestruale eccessivo e con desiderio di concepimento, è preferibile utilizzare acido tranexamico, terapia ormonale (sistema intrauterino con rilascio di levonorgestrel, contraccettivi ormonali) o desmopressina?

RACCOMANDAZIONE 6b

Nelle pazienti con VWD con sanguinamento mestruale eccessivo e con desiderio di concepimento, il panel suggerisce di utilizzare acido tranexamico o in alternativa desmopressina (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

NOTA:

- Questa raccomandazione non implica che l'intervento debba necessariamente essere in monoterapia.
- La desmopressina non è efficace nei pazienti con VWD di tipo 3 e in molti pazienti con VWD di tipo 2
- Le pazienti potrebbero richiedere un trattamento aggiuntivo diretto ai sintomi emorragici per i primi cicli mestruali dopo il posizionamento di un sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel.

QUESITO 7

Nelle pazienti con VWD è preferibile somministrare acido tranexamico nel periodo post-partum?

RACCOMANDAZIONE 7

Nelle pazienti con VWD di tipo 1 o con bassi livelli di VWF (che potrebbe comprendere anche i tipi 2 e 3), il panel suggerisce l'utilizzo di acido tranexamico nel periodo post-partum (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza nelle evidenze).

Linee guida Malattia di von Willebrand – Terapia

Obiettivi e scopo

La finalità principale di queste linee guida (LG) è di produrre raccomandazioni basate sulle migliori evidenze di efficacia, efficienza, appropriatezza e sicurezza degli interventi terapeutici per la 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.

NOTA: la descrizione del processo diagnostico 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 outcomes

- 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 malattia di Von Willebrand (VWD) è il più comune disturbo emorragico 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]

Sono stati identificati tre diversi tipi di VWD.[4] La VWD di tipo 1 e 3 comprendono un deficit quantitativo parziale o completo di VWF, mentre la VWD di tipo 2 comprende le anomalie qualitative di VWF.

Un'importante caratteristica clinica dei pazienti affetti da VWD è la notevole eterogeneità del fenotipo emorragico con talora scarsa correlazione tra gravità del difetto di laboratorio e gravità clinica in presenza di uno stesso difetto molecolare.[5]

La sintomatologia distintiva della VWD è il sanguinamento muco-cutaneo (ad esempio epistassi, menorragia ed emorragia gastrointestinale) secondario alla riduzione del VWF, ma nelle forme gravi, in cui anche i livelli di fattore VIII (FVIII) sono significativamente ridotti, possono verificarsi emartri o ematomi spontanei. [6,7,8,9]

L'espressione clinica è di solito lieve nel tipo 1 o nei pazienti con un basso livello di VWF e le emorragie sono particolarmente frequenti nelle donne a causa delle situazioni fisiologiche predisponenti al rischio emorragico (emorragie mestruali e associate al parto). Alcuni sanguinamenti muco-cutanei (epistassi soprattutto durante l'infanzia, menorragia) possono essere piuttosto frequenti e possono influire sulla qualità della vita. Tuttavia, il tasso di sanguinamento spontaneo può essere basso anche nei pazienti con

deficit significativo di VWF.[10] Il sanguinamento dopo estrazione dentaria è la manifestazione emorragica post-operatoria più frequente. L'emartrosi e l'ematoma muscolare profondo sono raramente osservati nella VWD di tipo 1 e 2 e sono principalmente post-traumatici. Al contrario, il sanguinamento nella VWD di tipo 3 può essere generalmente assimilato alla diatesi emorragica dei pazienti affetti da emofilia moderata. Il sanguinamento gastrointestinale può essere particolarmente frequente e difficile da gestire, soprattutto nei pazienti con tipo 3 o nei casi caratterizzati dall'assenza dei multimeri ad alto peso molecolare del VWF nel plasma, in particolare nei soggetti con VWD tipo 2A.[11] Poiché i livelli di FVIII/VWF tendono a normalizzarsi al termine della gravidanza nella maggior parte dei casi di tipo 1 e 2 N, raramente si osservano emorragie dopo il parto.[12] Al contrario, le altre pazienti di tipo 2 e 3 necessitano solitamente di una terapia sostitutiva dopo il parto per prevenire emorragie immediate o tardive.[13] L' incidenza dell'emorragia post-operatoria e' variabile in assenza di profilassi nei pazienti di tipo 1 con fenotipo emorragico piu' severo, mentre nei tipi 2 e 3 il trattamento profilattico è sempre necessario.

Definizioni

Se non diversamente indicato, le definizioni che seguono si riferiscono al documento di consenso sviluppato da membri del panel LG ASH.[14]

- **Emorragia spontanea:** sanguinamento senza cause evidenti o note.[15]
- **Emorragia maggiore:** ogni evento emorragico con almeno una delle seguenti caratteristiche:
    - Richieda ricovero ospedaliero
    - Richieda procedure invasive per controllare l'emorragia
    - Richieda trasfusioni di sangue/emocomponenti
    - Determini un calo nei valori di Hb > 2 g/dl

- Riguardi un distretto corporeo critico (es: emorragia intracranica, intraspinale, intraoculare, retroperitoneale, intra-articolare, pericardica, intramuscolare con sindrome compartimentale)
- Comprometta la possibilità di avere una normale attività scolastica o lavorativa, e/o una normale vita sociale

- **Emorragia minore clinicamente rilevante:** ogni evento emorragico che non rientri nella definizione di emorragie maggiori ma che soddisfi almeno uno dei seguenti criteri clinici:
  - richieda l'intervento medico di un professionista sanitario
  - comporti l'ospedalizzazione o un aumento del livello di assistenza medica
  - richieda una valutazione ambulatoriale del paziente.
- **Emorragia minore:** ogni evento emorragico che non rientri nelle precedenti categorie (es. epistassi che non necessiti di valutazione specialistica, gengivorragia, etc).
- **Procedura invasiva:** intervento medico che invade il corpo tagliando o pungendo la cute o le mucose, e/o inserendo strumenti all'interno del corpo, ovvero mediante l'uso di radiazioni ionizzanti.[16]
- **Emorragia post-procedura:** un evento emorragico, evidente o occulto, che si verifichi entro 24 ore da una procedura invasiva.[16]
- **Chirurgia maggiore:** ogni procedura chirurgica con almeno uno dei seguenti criteri:
  - Sia a carico delle grandi cavità corporee, o delle strutture intracraniche o del midollo spinale
  - Possa comportare un rischio per la vita del paziente
  - Nell'ambito della VWD rientrano in questa categoria anche gli interventi odontoiatrici di estrazione del terzo molare, le estrazioni dentarie multiple o con anestesia mandibolare, la

tonsillectomia, la polipectomia endoscopica gastrica o intestinale, la biopsia del canale cervicale, e in genere le procedure estese con alto rischio di sanguinamento.

- **Sanguinamento mestruale eccessivo:** ogni sanguinamento mestruale con almeno uno dei seguenti criteri:
    - Durata > 8 giorni
    - Necessità di utilizzare uno o più assorbenti o tamponi sanitari ogni 2 ore per più giorni
    - Necessità di utilizzare più assorbenti o tamponi sanitari contemporaneamente durante la notte
    - Emissioni ripetute di coaguli ematici
    - Punteggio > 1 in base alla Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC)[17]
- **Anestesia neurassiale:** ogni procedura spinale, epidurale, o combinata spinale-epidurale eseguita come anestesia per procedure chirurgiche o come parto-analgesia durante il travaglio.[14]
- **Emorragia post-partum primaria:** perdita ematica > 1000 ml nelle 24 ore dal parto, o ogni perdita ematica che possa compromettere la stabilità emodinamica.
- **Emorragia post-partum secondaria:** ogni emorragia che si verifica dopo il parto, e che abbia una delle seguenti caratteristiche:
    - Sia ritenuta di entità superiore alle normali lochiazioni fra 24 ore e 6 settimane dal parto
    - Richieda rivalutazione medica o procedure invasive fra 24 ore e 6 settimane dal parto
    - Perduri oltre 6 settimane dal parto
- **Profilassi:** periodo di trattamento con concentrati di VWF somministrati da 1 a 3 volte la settimana per almeno 3-6 mesi. Nelle donne con sanguinamento mestruale eccessivo, si intende l'utilizzo di concentrati di VWF almeno una volta per ciclo mestruale.

- **Responsività alla Desmopressina:** aumento dell'attività del VWF di almeno 2 volte rispetto al basale con mantenimento dei livelli di VWF e di Fattore VIII > 0.5 UI/mL per almeno 4 ore.

Aspetti generali del trattamento della VWD e presidi farmacologici

Nella VWD l'obiettivo della terapia è correggere il duplice difetto dell'emostasi, cioè l'anomalia dell'adesione-aggregazione piastrinica secondaria al difetto quantitativo o qualitativo del VWF e l'anomalia della via intrinseca della coagulazione dovuta ai bassi livelli di FVIII. A tale scopo sono attualmente disponibili diversi presidi terapeutici, che spaziano dall'uso dell'agente emostatico sintetico desmopressina al prodotto VWF ricombinante (R-VWF).[18,19]

1. **DESMOPRESSINA** (1-deamino-8-d-arginine vasopressin-DDAVP): la somministrazione endovenosa, sottocutanea o endonasale di desmopressina determina il rilascio del VWF presente nei corpi di Weibel-Palade nelle cellule endoteliali[19,20,21]. La desmopressina (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 aumenta di 2-4 volte il livello plasmatico basale di VWF e FVIII entro 30-60 min. In generale, i livelli plasmatici emostaticamente utili di questi fattori durano circa 8-12 h. Le somministrazioni possono essere ripetute ogni 12–24 ore, in accordo con tipo e severità dell'episodio emorragico,[18,19,21] ma solamente per 2-3 giorni per il verificarsi della tachifilassi, che induce una progressiva riduzione della risposta quando le somministrazioni sono ravvicinate, per più giorni, in tempi ristretti.[22]

La desmopressina è anche disponibile come spray nasale (Octostim®, Stimate®), che comporta in genere una velocità ed entità di assorbimento variabile e in media un minor incremento plasmatico di VWF e FVIII.

2. **CONCENTRATI PLASMADERIVATI DI VWF CON O SENZA FATTORE VIII:** In Italia sono registrati per il trattamento dei pazienti con VWD diversi prodotti che differiscono tra loro per il grado di purezza, il contenuto di VWF e FVIII e pattern multimerico (Tabella 1: Concentrati plasmaderivati di VWF con o senza FVIII). Sebbene non vi siano evidenze che i diversi concentrati a base di VWF e FVIII differiscano in termini di efficacia nel prevenire o arrestare l'emorragia,[21,23,24] è opinione comune preferire, al fine di prevedere l'innalzamento dei livelli post-infusione, i prodotti in cui viene dichiarato sia il contenuto di VWF:Rco sia quello di FVIII:C e con un rapporto VWF:RCo/FVIII:C ≥ 1.[25,26] Tali prodotti garantiscono infatti un recovery soddisfacente di VWF senza innalzare eccessivamente i livelli di FVIII. L'unico prodotto plasmaderivato privo di FVIII è il Wilfactin con un rapporto VWF:RCo/FVIII pari a 60.[27]
3. **CONCENTRATI RICOMBINANTI DI VWF:** L'unico prodotto a base di VWF ricombinante (R-VWF) è Vonicog alfa (Veyvondi); è stato approvato in Italia (senza rimborsabilità) negli adulti (età non inferiore a 18 anni) con le seguenti indicazioni: "Malattia di von Willebrand, quando il solo trattamento con desmopressina sia inefficace o non indicato, per il trattamento dell'emorragia e del sanguinamento chirurgico e la prevenzione del sanguinamento chirurgico".[28] Rispetto ai concentrati plasmatici, il R-VWF presenta le seguenti caratteristiche:[29,30]
    - Minore esposizione alle proteine plasmatiche umane
    - Emivita più lunga (circa 22 ore, rispetto alle 12-16 ore circa del VWF derivato dal plasma)
    - Contiene i multimeri ad altissimo peso molecolare più attivi dal punto di vista emostatico; questi vengono degradati fisiologicamente dall'azione della proteasi ADAMTS-13 endogena
    - Non contiene fattore VIII

Poiché il R-VWF non contiene fattore VIII, ai pazienti in trattamento per emorragie acute viene somministrata un'infusione di fattore VIII con la prima dose di R-VWF, con l'obiettivo di aumentare a livelli terapeutici l'attività del fattore VIII. La dose di fattore VIII viene calcolata in base al peso del paziente; la dose è di 50 unità/kg per portare il livello di fattore VIII a 1 UI/mL. Dopo la somministrazione della prima dose di R-VWF, il fattore VIII endogeno del soggetto aumenterà e in genere non sono necessarie ulteriori dosi di prodotto a base di fattore VIII. Per gli interventi chirurgici maggiori elettivi, la dose iniziale di fattore VIII può essere omessa nella maggior parte dei pazienti se si somministra una dose di solo R-VWF 8-12 ore prima dell'intervento al fine di ottenere un livello emostatico di fattore VIII endogeno.[31,32,33,34] La dose successiva di R-VWF viene somministrata circa un'ora prima dell'intervento.

Tabella 1: Concentrati plasmaderivati di VWF con o senza FVIII[21]

Nome commerciale	Produttore	Purificazione	Inattivazione virale	RCO/Ag ratio	RCO/FVIII ratio
Fahndi/ Alphanate[a]	Grifols	CT affinità	SD; dry heat	0.47±0.1	0.91±0.2
Hemate-P[a]	CSL Behring	Precipitazione	Pastorizzazione	0.59±0.1	2.45±0.3
Wilate[a,b]	Octapharma	CT affinità; CT massa	SD; dry heat	1.1	0.9
Wilfactin[a]	LFB/Kedrion	CT scambio ionico	SD; dry heat	≈ 0.95	≈50
Immunate/Talate[a]	Baxalta/BioVillx	CT scambio ionico	SD; vapor heat	0.47	1.10
Octanate[b]	Octapharma	Precipitazione	SD; dry heat	1.2	0.6
Emowil[c]	Kedrion	CT scambio ionico	SD; dry heat	-	0.4

NOTE: **a**: Castaman et al. Haematologica 2013;98(5):667-74; **b**: Riddel et al. Res Pract Thromb Haemost 2018;3(1):126-135; **c**: RCP prodotto (https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002278_023308_RCP.pdf)

PROCEDURE - INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

Modalità di somministrazione, dosaggio e durata della terapia con concentrati plasmaderivati di VWF

Le modalità di somministrazione e il dosaggio dei concentrati plasma-derivati di VWF/FVIII per il trattamento delle emorragie maggiori e negli interventi chirurgici maggiori con l'obiettivo di ottenere inizialmente un'attività del FVIII di 1 UI/mL sono i seguenti:

Modalità: con rare eccezioni, il concentrato di FVIII/VWF viene somministrato in bolo endovenoso a una velocità di circa 2-4 ml/minuto. In casi selezionati i concentrati vengono somministrati in infusione continua.

Dosaggio: in generale, dove disponibile, la dose da somministrare dovrebbe essere calcolata sulla base del contenuto di VWF:RCo e definita sulla base della gravità della malattia e del peso corporeo. La somministrazione di 1 U.I./kg di VWF:RCo determina generalmente un aumento dei livelli di VWF:RCo in circolo pari a 0,02 U.I./ml (2 %).

La dose iniziale abituale per raggiungere un'attività VWF del 100% è compresa tra 40 e 60 unità VWF:RCo/kg. Per alcuni concentrati, se somministrati a soggetti con VWD di tipo 2 o 3, la dose iniziale raccomandata dal produttore va da 60 a 80 unità/kg.

La durata della terapia deve essere personalizzata. Le infusioni possono essere ripetute in caso di emorragia anche ad intervalli di 8-12 ore per garantire un livello di VWF >0.50 UI/mL.

Agenti antifibrinolitici

Gli agenti antifibrinolitici quali acido epsilon-aminocaproico (EACA - Caprolisin) e acido tranexamico (Tranex) stabilizzano il coagulo riducendo la fibrinolisi e possono essere utilizzati come complemento ai concentrati di VWF. L'efficacia è massima nelle sedi con elevata attività fibrinolitica quali le cavità nasali, l'orofaringe o il tratto urogenitale. Il loro uso è controindicato nelle emorragie ad origine dal tratto superiore del tratto urogenitale per il rischio di ostruzione ureterale.[35]

Gli antifibrinolitici possono essere somministrati per via orale o endovenosa ai seguenti dosaggi:

► EACA: per via orale 25-50 mg/Kg ogni 6 h (max. singola dose 5 grammi). L'uso endovenoso è poco comune e non standardizzato nel trattamento delle malattie emorragiche ereditarie.

► Acido tranexamico: per via orale 25 mg/kg ogni 6-8 h, per via endovenosa 10 mg/kg ogni 8 h

Gli eventi avversi più frequenti sono la cefalea (50%), i dolori addominali (20%) e muscolo-scheletrici (15%). In particolare, il rischio di trombosi è stato ridimensionato sulla base dei risultati clinici nei trial randomizzati.[36,37]

Agenti emostatici topici

Gli agenti emostatici topici, compreso l'acido tranexamico usato per sciaqui orali, possono essere utilizzati anche in combinazione con altre terapie, ad esempio per ridurre l'entità del sanguinamento in corso di epistassi.[1,38] Per una trattazione approfondita dei prodotti disponibili in Italia consultare il link: https://salute.regione.emilia-romagna.it/normativa-e-documentazione/rapporti/dispositivi-medici/Emostatici_2014.pdf

Raccomandazioni

QUESITO 1

Nei pazienti con VWD e storia di sanguinamenti frequenti e gravi, è preferibile una profilassi a lungo termine o un trattamento al bisogno?

RACCOMANDAZIONE 1

Nei pazienti con VWD e storia di sanguinamenti frequenti e gravi il panel suggerisce una profilassi a lungo termine (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza nelle evidenze).

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

SINTESI DELL'EVIDENZA

La revisione sistematica ha evidenziato 3 gruppi di evidenze relativi alla profilassi nel VWD: 1 studio randomizzato che ha confrontato la profilassi con il placebo; 5 studi pre-post che hanno confrontato direttamente periodi trascorsi dal paziente in profilassi verso periodi trascorsi dal paziente in assenza di profilassi; 8 studi pre-post che hanno confrontato indirettamente periodi trascorsi dal paziente in profilassi verso periodi trascorsi dal paziente in assenza di profilassi.

L'efficacia della profilassi è stata valutata in base ai seguenti indicatori: emorragie spontanee (numero di eventi per paziente), episodi emorragici (eventi al mese per paziente), tempo alla prima emorragia in giorni, episodi emorragici della durata >2 giorni, eventi avversi gravi, episodi di epistassi, emorragia gastrointestinale e emartri.

Ai fini del quesito, l'emorragia maggiore è stata definita come emorragia che ha richiesto il ricovero in ospedale, un intervento chirurgico, una trasfusione di sangue di almeno 2 unità, e che ha comportato un calo di emoglobina di 2 g/dL, o che ha interessato aree critiche (emorragia intracranica, intraspinale, intraoculare, retroperitoneale, intraarticolare, pericardica o intramuscolare con sindrome compartimentale). La profilassi è stata definita come un periodo di almeno 6 mesi continuativi di trattamento sostitutivo del VWF con somministrazioni a cadenza di almeno un giorno alla settimana. Nell'unico studio randomizzato controllato che ha valutato la profilassi, le emorragie frequenti sono state definite come >5 episodi emorragici

negli ultimi 12 mesi, o >3 episodi di emartro nella stessa articolazione o >2 episodi di emorragia gastrointestinale senza causa apparente o in associazione ad angiodisplasia con necessità di terapia con concentrato di VWF.

Nell'unico studio randomizzato, la profilassi di routine con concentrato di VWF ha ridotto il rischio di episodi emorragici (rate ratio [RR], 0.24; intervallo di confidenza [CI], al 95% 0.17-0.35), ha aumentato il tempo al primo evento emorragico (differenza media, 31.4 giorni in più; 95% CI, 8.44-54.36 giorni) e ha ridotto il numero degli episodi di epistassi (RR, 0.38; 95% CI, 0.21-0.67). La profilassi ha probabilmente ridotto anche il numero di emorragie spontanee (RR, 0.62; 95% CI, 0.37-1.04) e di emartri (RR, 0.50; 95% CI, 0.06-4.50), senza raggiungere la significatività statistica. Nello stesso studio la profilassi sembrava comportare un numero maggiore di emorragie della durata >2 giorni (RR, 45.69; 95%CI: 11.09-188.21) e di emorragie gastrointestinali (RR, 13,87; 95% CI, 1,84-104,46) (34) A questo proposito il panel ha osservato che la maggior parte degli eventi si è verificata in un singolo paziente, con conseguente sovrastima degli eventi avversi. Altri indicatori quali le ulteriori tipologie di emorragia maggiore (es. sanguinamento mestruale abbondante), la valutazione della funzionalità articolare, la mortalità, la qualità di vita, la necessità di trasfusioni e le assenze da scuola, dal lavoro o da altre attività non sono state riportate.

Negli studi osservazionali con dati comparativi diretti la profilassi con concentrato di VWF ha ridotto il rischio di episodi emorragici (RR, 0.34; 95% CI, 0.25-0.46), di ospedalizzazione (RR, 0.64; 95% CI,0.44-0.93) e di sanguinamento mestruale abbondante (variazione mediana degli episodi -29; intervallo interquartile [IQR], 29.3-26.0). La profilassi con concentrato di VWF ha forse ridotto la necessità di trasfusioni di sangue, anche se la stima è risultata imprecisa e l'intervallo di confidenza non ha escluso la possibilità che non ci fossero differenze.

Negli studi osservazionali senza dati comparativi diretti il tasso aggregato di episodi emorragici per paziente all'anno (Annual Bleeding Rate o ABR) in corso di profilassi è stato pari a 3.20 (95% CI, 1.96-5.24). L'efficacia emostatica è stata giudicata eccellente o buona dagli operatori e/o dal 100% dei pazienti in 3 studi e dal 99.7% dei pazienti in un altro studio.

Altri indicatori quali la funzione articolare, la mortalità, l'ospedalizzazione, i sanguinamenti mestruali abbondanti, la qualità della vita, le trasfusioni di eritrociti concentrati, e l'assenza da scuola, lavoro o da altre attività non sono stati riportati.

Tabella EtD ed evidence profile (inclusa bibliografia) QUESITO 1

GIUSTIFICAZIONI

Pur non essendo stati segnalati eventi avversi con la profilassi negli studi osservazionali, la certezza nella stima del rischio di eventi avversi è stata valutata molto bassa per il rischio di bias e di imprecisione. Il panel ha infatti osservato che l'ipotetico rischio di trombosi, reazione allergica o sviluppo di un inibitore del VWF non è stato valutato negli studi disponibili.

Complessivamente il panel ha valutato che la certezza nella stima degli effetti sia bassa per il rischio di bias e di imprecisione. Inoltre, nonostante l'evidenza sia di certezza "molto bassa" per diversi esiti, e la direzione e la forza dell'effetto osservato siano eterogenee per i sintomi specifici, il panel ha valutato "bassa" la certezza dell'evidenza sulla base della direzione complessiva sugli effetti dell'intervento che è risultata consistente nei diversi studi.

Il panel ha considerato che la maggior parte dei pazienti valorizzi maggiormente la riduzione del rischio emorragico e che i pazienti con fenotipo emorragico più severo o pazienti con difficile accesso a strutture di emergenza/urgenza attribuiscano un valore più elevato alla prevenzione piuttosto che ad evitare eventuali effetti indesiderati della terapia.

Il panel, considerando l'eterogeneità del rischio emorragico e la diversa valorizzazione del rapporto rischio/beneficio del singolo paziente ha pertanto sottolineato l'importanza di un approccio individualizzato che preveda una formazione del paziente candidato alla profilassi.

Relativamente alle pazienti con menorragia il panel, pur in mancanza di dati negli studi citati, ha considerato plausibile una strategia profilattica solo nel periodo peri-mestruale.

Il panel ha infine notato l'assenza di dati di costo-efficacia nonostante l'alto costo dei concentrati di VWF.

Il panel ha giudicato "bassa" l'evidenza a favore di un beneficio netto della profilassi in pazienti affetti da VWD e storia di emorragie frequenti e severe e ha considerato probabile la riduzione degli episodi emorragici ricorrenti quali epistassi e possibilmente anche di altre emorragie spontanee e di emartri. Il panel ha considerato incerto l'effetto della profilassi su altri outcome.

Il panel ha indicato i seguenti spunti di ricerca per rispondere al il quesito:

1. adeguati studi randomizzati di confronto tra terapia al bisogno e profilassi in particolare nei pazienti con sanguinamento mucoso
2. Studi sull'uso della profilassi per sanguinamento mestruale abbondante
3. studi relativi alla profilassi nei pazienti con sanguinamento gastrointestinale

4. Il ruolo delle terapie anti-angiogeniche concomitanti nel contesto della profilassi quando il tipo di sanguinamento primario è gastrointestinale
5. studi sull'impatto della profilassi sulla qualità di vita

QUESITO 2

Nei pazienti con VWD e valori basali di VWF < 0.30 IU/ml in cui il trattamento con desmopressina è considerato un'opzione (principalmente soggetti con VWD tipo 1), è preferibile utilizzare la desmopressina sulla base dei risultati del test di infusione, utilizzare la desmopressina senza il dato di risposta al test di infusione o utilizzare i concentrati di VWF/FVIII e/o l'acido tranexamico?

RACCOMANDAZIONE 2

Nei pazienti con VWD e valori basali di VWF <0.30 IU/ml in cui il trattamento con desmopressina è considerato un'opzione (principalmente soggetti con VWD tipo 1), il panel suggerisce l'utilizzo della desmopressina in base al risultato di un test di infusione piuttosto che il trattamento con concentrato di VWF/FVIII e/o acido tranexamico. Il panel suggerisce di non utilizzare la desmopressina in assenza del dato di risposta al test di infusione (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

NOTE:

- Questa raccomandazione non si applica ai pazienti per i quali la desmopressina non rappresenta un'opzione terapeutica. La desmopressina è generalmente inefficace nella VWD di tipo 3 a causa dell'assenza di VWF rilasciabile dai depositi endoteliali ed è controindicata nella VWD di tipo 2B a causa del rischio di piastrinopenia dovuta al rilascio di VWF anomalo con aumentata affinità per il recettore GpIb sulla membrana piastrinica.
- Pazienti con VWD tipo 1C possono essere trattati con successo con la desmopressina per chirurgia minore o sanguinamenti intercorrenti ma la ridotta emivita del VWF e del FVIII in genere ne sconsiglia l'uso in monoterapia per la profilassi anti-emorragica nella chirurgia maggiore.[39,40]
- Molti pazienti con VWD di tipo 2 non rispondono alla desmopressina. Il test di infusione alla desmopressina potrebbe comunque essere utile per confermare la diagnosi e la desmopressina potrebbe essere efficace in alcuni pazienti con VWD tipo 2 con emorragie minori.[41]

- I pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, comprese sedi anatomiche in cui anche una piccola quantità di sanguinamento può causare danni critici d'organo (ad esempio intervento chirurgico al sistema nervoso centrale), non devono essere trattati con desmopressina come unica terapia.

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

SINTESI DELL'EVIDENZA

La revisione sistematica non ha identificato studi comparativi che affrontassero direttamente il quesito. Il corpo dell'evidenza è basato su 3 revisioni sistematiche di serie di casi. Sono state incluse 21 serie di casi: 8 in cui i pazienti sono stati trattati in base ai risultati del test con desmopressina, 9 in cui i pazienti non sono stati sottoposti al test con desmopressina e sono stati trattati con concentrato di VWF/FVIII o acido tranexamico e 4 in cui i pazienti sono stati trattati con desmopressina senza aver eseguito un test preliminare.

Tra gli studi che hanno descritto l'uso del test con desmopressina e il successivo trattamento in base ai risultati, 4 studi osservazionali hanno riportato l'efficacia emostatica nella profilassi chirurgica, 4 studi osservazionali hanno riportato l'efficacia emostatica nella prevenzione dell'emorragia post-operatoria, 2 studi osservazionali hanno riportato l'efficacia emostatica negli episodi emorragici acuti, 2 studi osservazionali hanno riportato gli eventi avversi del trattamento. Nessuno studio ha documentato i seguenti indicatori: emorragie maggiori, mortalità, gravi emorragie mestruali, ospedalizzazione, trasfusioni o eventi trombotici.

Tra gli studi che descrivono il trattamento empirico con acido tranexamico o concentrati di VWF/FVIII per la profilassi chirurgica senza l'esecuzione di un test con desmopressina, 4 studi osservazionali hanno riportato il numero degli episodi emorragici, 4 studi osservazionali hanno riportato l'efficacia emostatica, 4 studi osservazionali hanno riportato eventi avversi del trattamento, e 2 studi osservazionali hanno riportato il dato relativo alle trasfusioni. Tra gli studi che descrivono il trattamento empirico di episodi emorragici con acido tranexamico o concentrato di VWF/FVIII senza i risultati di un trial con desmopressina, 3 studi osservazionali hanno riportato l'efficacia emostatica. Tra gli studi che descrivono il trattamento empirico con acido tranexamico o concentrato di VWF/FVIII per la profilassi a lungo termine senza l'esecuzione di un test con desmopressina, 1 studio osservazionale ha riportato episodi emorragici ed eventi avversi e un altro studio ha riportato un eccessivo sanguinamento post-partum. Nessuno studio ha documentato altri indicatori quali emorragie maggiori, mortalità, sanguinamento mestruale abbondante, ospedalizzazione, trasfusione o eventi trombotici.

La strategia di eseguire un test con desmopressina e di utilizzare i risultati per determinare la terapia per la profilassi chirurgica è risultata in un'efficacia emostatica valutata dai medici eccellente, buona o efficace nel 94% dei 211 interventi chirurgici (95% CI, 81%-98%). Quando la stessa strategia è stata utilizzata per trattare episodi emorragici, i medici hanno valutato l'efficacia emostatica buona o efficace nel 97% di 29 episodi di sanguinamento (95% CI, 79%-100%).

La strategia di non valutare preliminarmente la risposta al test con desmopressina e di trattare empiricamente con concentrato di VWF/FVIII o acido tranexamico per la profilassi chirurgica è stata associata ad un grado di efficacia emostatica eccellente o buona nel 97% delle 205 procedure (95% CI, 88%-99%). Quando è stata utilizzata per trattare gli episodi di sanguinamento chirurgico è risultata in un'efficacia emostatica valutata dai medici buona o efficace nel 96% di 132 episodi emorragici (95% CI, 91%-98%). Quando è stata utilizzata per la profilassi a lungo termine, la strategia di utilizzo dell'acido tranexamico ha ridotto unicamente il numero degli episodi annuali di sanguinamento orofaringeo da 30 a 16.6.

Per quanto riguarda la strategia di trattamento empirico con desmopressina per la profilassi chirurgica senza disporre dei risultati del test di infusione, uno studio ha riportato un'efficacia emostatica eccellente nel 93% dei pazienti con VWD di tipo 1 lieve e nel 73% dei pazienti con VWD di tipo 1 moderato, con una durata media di ospedalizzazione di 6,3 giorni. Questa strategia, se utilizzata per gestire gli episodi di sanguinamento acuto, è stata giudicata di eccellente efficacia nell'83% e di buona efficacia nel 14% dei 254 episodi di sanguinamento in pazienti con VWD di tipo 1 lieve. Nel VWD di tipo 1 moderato, l'efficacia è stata giudicata eccellente nel 71% e buona nel 18% dei 254 episodi emorragici. La VWD lieve o moderata è stata definita arbitrariamente nello studio sulla base di una combinazione di valori di laboratorio e fenotipo emorragico senza criteri rigorosi. Nella gestione del sanguinamento mestruale abbondante, uno studio ha documentato che il 77% di 22 pazienti ha risposto al trattamento in base al punteggio <100 della PBAC. Un altro studio ha riportato un'efficacia nel 92% delle pazienti con sanguinamento mestruale abbondante dopo una singola dose (efficacia eccellente) o dopo 2 dosi (efficacia buona) di desmopressina.

Nel complesso, la certezza della stima degli effetti è molto bassa a causa del rischio di bias (nessuno degli studi includeva un gruppo di controllo), della mancanza di un confronto diretto e dell'imprecisione delle stime.

Adottando una strategia che prevedesse l'esecuzione di un test con desmopressina e l'utilizzo dei risultati per determinare la scelta terapeutica nella profilassi chirurgica, la percentuale di interventi chirurgici in cui i pazienti hanno sperimentato un'emorragia postoperatoria è stata del 6% (95% CI, 0,02-0,14) su un totale di 199 interventi. Uno studio ha riportato che 10 pazienti su 41 hanno manifestato emesi, di cui 5 hanno richiesto il ricovero in ospedale, e 1 paziente ha sviluppato iponatriemia.

In un altro studio che ha coinvolto 37 bambini, tutti hanno sviluppato iponatriemia, di solito lieve, ma 2 hanno avuto un'iponatriemia grave e uno di questi pazienti ha sviluppato convulsioni.

Adottando una strategia che prevedesse di non eseguire il test con la desmopressina e di utilizzare empiricamente il concentrato di VWF/FVIII o l'acido tranexamico nella profilassi chirurgica, gli episodi emorragici sono risultati pari al 9% in 247 procedure (95% CI, 2%-34%). Gli eventi avversi correlati al trattamento sono stati segnalati nel 2% delle 205 procedure chirurgiche (95% CI, 0%-31%); nessun evento avverso è stato considerato grave. La necessità di trasfusioni è stata dell'11% in 55 interventi chirurgici (95% CI, 5%-22%). Nelle pazienti che hanno ricevuto acido tranexamico sono stati segnalati eventi avversi quali cefalea (60%), mal di schiena (30%) e dolori muscolo-scheletrici (40%). Un'emorragia post-partum severa si è verificata in 1 (6%) dei 17 parti. Adottando la strategia di utilizzare empiricamente la desmopressina nella profilassi chirurgica senza disporre dei risultati del test di infusione, l'iponatremia è stata osservata nel 4%-72% dei pazienti in base ad una definizione di iponatremia differente nei 3 studi. La terapia empirica con desmopressina ha provocato cefalea (9%), arrossamento del viso (9%) o entrambi (4,5%). Quando la desmopressina è stata utilizzata nella profilassi chirurgica o per il trattamento di un'emorragia acuta, sono stati segnalati eventi avversi da lievi a moderati, come cefalea, vampate di calore, nausea, vertigini, astenia, vomito ed edema periferico nel 43% dei pazienti con VWD di tipo 1 lieve e nel 14% di quelli con VWD di tipo 1 moderato.

Tabella EtD ed evidence profile (inclusa bibliografia) QUESITO 2

GIUSTIFICAZIONE

La confidenza nella stima degli effetti avversi è molto bassa a causa della mancanza di studi comparativi, dell'inconsistenza dei risultati e del piccolo campione di popolazione studiata. Il panel ha ritenuto che gli effetti indesiderati derivanti dalla conduzione di un test con desmopressina e dal successivo trattamento in base ai risultati o dal trattamento con concentrato di VWF o acido tranexamico senza ricorrere al trial preliminare con desmopressina siano modesti ma comunque importanti per il paziente. Il gruppo di esperti ha giudicato moderati gli effetti indesiderati derivanti dall'uso empirico della desmopressina senza un trial preliminare. Il panel ha ritenuto plausibile che vi sia un'importante incertezza e variabilità nell'accettazione dei pazienti in funzione della diversa valorizzazione del successo emostatico rispetto ai potenziali effetti collaterali della desmopressina. Secondo i giudizi espressi dal panel, l'approccio che preveda l'esecuzione di un test con desmopressina con successiva scelta del trattamento in base ai risultati e quello che preveda il trattamento con il concentrato di VWF/FVIII o acido tranexamico senza test preliminare con desmopressina sono probabilmente più efficaci e meno dannosi rispetto all'uso empirico della

desmopressina. Sebbene l'esecuzione del trial con desmopressina richieda risorse aggiuntive, come i costi per i farmaci, i test di laboratorio, le spese per le strutture e i costi di amministrazione del personale infermieristico, questi costi sono probabilmente compensati dal risparmio dei costi dei concentrati di VWF/FVIII nei pazienti per i quali la desmopressina è una terapia appropriata. I rischi di effetti avversi gravi, come infarto del miocardio o crisi iponatremiche hanno maggior peso quando l'efficacia del farmaco è dubbia.

Il panel ha giudicato molto basse sia l'evidenza a favore di un beneficio netto derivante dalla strategia che preveda utilizzo dei risultati del test di infusione con desmopressina per determinare la scelta terapeutica sia l'evidenza a favore di un danno netto derivante dall'utilizzo della desmopressina in assenza dei risultati del test.

Sulla base delle evidenze disponibili, considerando il rischio di un trattamento inefficace in assenza dei risultati del test, il panel ha ritenuto che in pazienti selezionati (emorragia minore, VWD tipo 1 con livelli >30 UI/ml, eventuale familiarità per VWD responsiva alla desmopressina) e in setting clinici con possibilità di verificare la risposta laboratoristica, il test con desmopressina rappresenti una possibile opzione. Il gruppo di esperti non ha individuato ulteriori esigenze di ricerca per informare il quesito.

PROCEDURE - INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

Il test di infusione con la desmopressina

Il test di infusione con la desmopressina viene solitamente eseguito quando il soggetto è in buone condizioni generali e non ha emorragie in atto, per determinare se la desmopressina può essere utilizzata per emorragie minori o per interventi chirurgici minori. È importante considerare le possibili controindicazioni, le precauzioni e gli effetti avversi.

Dato che l'assorbimento può essere variabile con le diverse vie di somministrazione, la somministrazione-test con desmopressina deve essere eseguita utilizzando la via più indicata per il paziente in questione.

► Via intravenosa: per uno studio con desmopressina per via endovenosa, il dosaggio si basa sul peso corporeo. Una dose di 0,3 µg/kg (massimo 20 µg) viene somministrata in 50-100 ml di soluzione fisiologica nell'arco di 20-30 minuti.

I campioni di sangue per il dosaggio del VWF:Ag, l'attività VWF piastrino-dipendente (VWF:RCo o VWF:GPIbM) e l'attività del fattore VIII sono ottenuti prima della somministrazione di desmopressina, a una e quattro ore dopo l'infusione. Questi punti temporali sono utilizzati per valutare l'aumento dei livelli di VWF e fattore VIII e la durata dell'effetto.

► Via intranasale: se è previsto l'uso intranasale, per la sperimentazione deve essere utilizzata la formulazione intranasale. La desmopressina per via intranasale viene somministrata con uno spruzzo in ciascuna narice nei soggetti di peso ≥50 kg (dose totale, 2 spruzzi, 300 µg) o con un solo spruzzo nei soggetti di peso <50 kg (dose totale 150 µg). I campioni di sangue per i test sono ottenuti come sopra. La formulazione intranasale di desmopressina per l'uso nella VWD e in altri disturbi emorragici (concentrazione di 1,5 mg/mL) è molto superiore alla formulazione per l'enuresi, che ha una concentrazione di desmopressina inferiore (0,1 mg/mL), e occorre prestare attenzione a usare la formulazione corretta.

La risposta parziale è definita come un aumento di almeno 2-3 volte rispetto ai livelli basali di FVIII:C e VWF:RCo, raggiungendo livelli plasmatici di almeno 0.3 UI/mL, ma < 0.5 UI/mL, mentre la risposta è completa quando entrambi i parametri raggiungono livelli superiori a 0.5 UI/mL dopo l'infusione. La misurazione dei livelli plasmatici di FVIII:C e VWF:RCo a 4 ore dall'infusione di desmopressina consente anche di determinare il modello di clearance del VWF. La riduzione della sopravvivenza di FVIII e VWF dopo infusione di desmopressina nella VWD è piuttosto frequente, in particolare nei pazienti con VWD tipo 1 Vicenza (mutazione R1205H) che mostrano una rapida normalizzazione del VWF subito dopo la somministrazione, ma con ritorno al valore basale dopo 2-4 h.

Il test di infusione della desmopressina è generalmente indicato 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 ≤ 0.3 UI/mL. Il trattamento potrà quindi essere pianificato sulla base dei livelli osservati di VWF e FVIII prima, 1 ora dopo (picco) e 4 ore dopo la sua somministrazione. Poichè il pattern di risposta del singolo paziente e in ambito familiare appare essere ragionevolmente consistente, i risultati ottenuti con il test possono essere utilizzati per programmare con buona sicurezza l'uso futuro del farmaco nel paziente o nei familiari affetti.

Il panel ricorda 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.

Sicurezza ed eventi avversi del trattamento con desmopressina

Gli eventi avversi con l'uso della desmopressina sono frequenti, ma in genere di lieve entità (tachicardia, cefalea, rossore al volto) e possono essere attenuati rallentando la velocità di infusione endovenosa o preferendo la via sottocutanea con la formulazione concentrata.

La desmopressina aumenta il rischio di iponatriemia e i pazienti devono essere sottoposti a restrizione di liquidi per 24 ore dopo la somministrazione del desmopressina. L'iponatriemia sintomatica con sovraccarico di liquidi dovuti all'effetto anti-diuretico della desmopressina avviene raramente, ma i bambini, soprattutto di età inferiore ai 2 anni, ne sono particolarmente a rischio, anche dopo 1 singola somministrazione.[42] Pertanto, in generale durante l'uso della desmopressina l'assunzione o somministrazione di liquidi andrebbe limitata e gli elettroliti sierici monitorati quando il farmaco venga utilizzato a dosi ripetute in brevi intervalli di tempo.

La desmopressina è controindicata nelle seguenti categorie di pazienti:

- pazienti con VWD di tipo 2B (rischio di trombocitopenia secondaria all'aumento del legame piastrinico da parte del VWF anomalo rilasciato dal farmaco)[41]
- pazienti con malattie cardiovascolari
- età inferiore ai 2 anni
- pazienti in gravidanza con preeclampsia

QUESITO 3

Nei pazienti con VWD e patologie cardiovascolari con indicazione ad un trattamento antiaggregante o anticoagulante, è preferibile utilizzare tale trattamento?

RACCOMANDAZIONE 3

Nei pazienti con VWD e patologie cardiovascolari con indicazione ad un trattamento antiaggregante o anticoagulante, il panel suggerisce di utilizzare tale trattamento (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza nelle evidenze).

NOTA: Il panel sottolinea la necessità di rivalutare periodicamente il rischio di sanguinamento.
VOTAZIONE PANEL: 9 a favore di raccomandazione condizionale per il controllo.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

I pazienti candidati al trattamento antiaggregante/anticoagulante necessitano di una valutazione del rischio individuale ischemico ed emorragico da parte di un team multidisciplinare comprendente specialisti di medicina cardiovascolare ed ematologia. Contestualmente è importante educare il paziente relativamente a rischi e benefici derivanti dall'uso di farmaci antipiastrinici o anticoagulanti.

I pazienti con fenotipo emorragico grave e concomitante terapia antiaggregante o anticoagulante potrebbero necessitare di profilassi con concentrati di VWF.

La desmopressina è generalmente controindicata in pazienti affetti da VWD e fattori di rischio cardiovascolari.

SINTESI DELL'EVIDENZA

La revisione sistematica non ha identificato studi comparativi che informassero il quesito. Il corpo dell'evidenza è basato su una revisione sistematica di serie di casi di pazienti con VWD trattati con agenti antiaggreganti o terapia anticoagulante. Sono state identificate 2 serie di casi riportati da 3 fonti.

Poiché nessuno studio ha confrontato direttamente pazienti affetti da VWD cardiopatici in trattamento con agenti antiaggreganti o terapia anticoagulante rispetto a pazienti affetti da VWD cardiopatici non trattati con agenti antiaggreganti o terapia anticoagulante (pur avendone l'indicazione), non sono disponibili stime relative ai benefici nei pazienti trattati. In una serie di casi di 8 pazienti, 1 paziente con emofilia è deceduto in seguito ad un'emorragia intracranica post-traumatica mentre era in terapia con l'aspirina da 11 anni. In 2 studi osservazionali, nessuno dei 6 pazienti in trattamento con eparina a basso peso molecolare o warfarin ha avuto eventi tromboembolici.

Tabella EtD ed evidence profile (inclusa bibliografia) QUESITO 3

GIUSTIFICAZIONE

Gli effetti desiderabili dell'anticoagulazione nel contesto della malattia cardiovascolare sono stati giudicati importanti, mentre gli effetti indesiderati sono stati giudicati di moderata importanza in dipendenza del tipo di anticoagulante e del fenotipo emorragico individuale. Nel complesso, la qualità dell'evidenza degli effetti desiderabili e indesiderabili è stata giudicata molto bassa a causa del grave rischio di bias per mancanza di un gruppo di controllo, della grave imprecisione per il numero ridotto di pazienti e di eventi e della mancanza di confronti diretti.

Il panel ha sottolineato la necessità di un processo decisionale condiviso con i pazienti candidati all'uso di agenti antiaggreganti o terapia anticoagulante in ragione della prevedibile variabilità nei valori dei pazienti e dei medici coinvolti in relazione all'accettazione e alla pesatura del rischio trombotico ed emorragico. Il panel ha giudicato molto bassa l'evidenza di un beneficio netto derivante dall'uso di agenti antiaggreganti o terapia anticoagulante nei pazienti con VWD con indicazioni per il trattamento della malattia cardiovascolare. Sulla base delle evidenze disponibili, il panel ha ritenuto probabile che gli agenti antiaggreganti e la terapia anticoagulante riducano il rischio di complicanze tromboemboliche associate alla malattia cardiovascolare anche nei pazienti affetti da VWD.

Considerati i benefici riscontrati con la terapia antiaggregante e anticoagulante in ampi studi sulle malattie cardiovascolari in pazienti non affetti da VWD e i danni moderati ad esse associate, pur considerando una possibile variabilità nei valori dei pazienti, il panel ha ritenuto che il bilancio degli effetti probabilmente favorisca l'uso di agenti antiaggreganti o anticoagulanti.

Il panel ha sottolineato l'importanza dell'educazione del paziente e di una rivalutazione periodica del rischio emorragico nonchè la necessità di formulare un piano di trattamento personalizzato (la profilassi con il concentrato di VWF/FVIII o l'aggiunta di acido tranexamico potrebbero essere necessari nei pazienti con un fenotipo emorragico grave).

Il panel ha identificato le seguenti priorità di ricerca:

- studi sull'incidenza di malattie cardiovascolari nei pazienti con VWD
- Studi sull'uso della profilassi in pazienti affetti da VWD trattati con antipiastrinici o anticoagulanti.

QUESITO 4

Nei pazienti con VWD candidati ad interventi di chirurgia maggiore, è preferibile mantenere il livello di FVIII > 0.50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento o mantenere il livello di attività del VWF > 0.50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento?

RACCOMANDAZIONE 4

Nei pazienti con VWD candidati ad interventi di chirurgia maggiore il panel suggerisce di mantenere entrambi i livelli di VWF e FVIII > 0.50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

Nel sottogruppo di pazienti con VWD di tipo 1 candidati ad interventi di chirurgia maggiore nei centri con difficoltà logistiche ad effettuare quotidianamente il dosaggio del VWF, il panel suggerisce di mantenere i livelli di FVIII > 0.50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

NOTA:

- Il panel raccomanda quando possibile la dotazione di strumentazione automatica per la determinazione del VWF
- I livelli target specifici di FVIII e VWF devono essere individualizzati in base al paziente e al fenotipo emorragico, al tipo di procedura, alla disponibiltà dei test.
- La durata del mantenimento del livello target può variare in base alla tipologia dell'intervento chirurgico.

VOTAZIONE PANEL: 9 a favore di raccomandazione condizionale per entrambi il controllo e l'intervento (4a); 9 a favore di raccomandazione condizionale per il controllo.

PROCEDURE - INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

Monitoraggio della terapia sostitutiva

Nei pazienti con VWD, la risposta alla terapia (sostitutiva o con desmopressina) avviene secondo criteri clinici, essendo il monitoraggio di laboratorio meno predittivo che nel paziente con emofilia congenita. I pazienti con episodi di emorragia o chirurgia maggiore devono pertanto essere monitorati per segni di emorragia con un esame clinico ed emocromo giornaliero per verificare l'insorgenza di eventuali emorragie. Per i soggetti con VWD di tipo 2B, il monitoraggio della conta piastrinica è opportuno all'inizio del trattamento e successivamente ogni giorno durante la somministrazione del VWF; può essere interrotto quando il paziente e la conta piastrinica sono stabili, di solito dopo tre o più giorni.

La misura dei soli livelli di FVIII:C è stata spesso preferita nel passato poiché questo test era più facilmente disponibile nei laboratori clinici rispetto alla misura di VWF e la normalizzazione dei livelli di FVIII è in grado di garantire una buona emostasi secondaria nel periodo postoperatorio nel paziente con VWD. È importante considerare che nei pazienti con VWD, la biosintesi di FVIII è normale e pertanto nel caso di infusioni ripetute con concentrati di VWF (per esempio in chirurgia maggiore) è possibile che l'accumulo di FVIII infuso, sommato a quello prodotto a livello endogeno, porti a raggiungere livelli plasmatici > 150 UI/dl. Elevati livelli di FVIII sono stati associati a un aumento del rischio di tromboembolismo venoso e pertanto, in caso di trattamenti frequenti e prolungati, è necessario monitorare quotidianamente i livelli plasmatici di FVIII:C ed eventualmente associare la profilassi antitrombotica nelle situazioni più a rischio.

SINTESI DELL'EVIDENZA

La ricerca sistematica non ha identificato studi comparativi informativi sul quesito. Il corpus dell'evidenza è basato sull'analisi di 7 serie di casi di pazienti con VWD sottoposti a interventi chirurgici maggiori i cui dati relativi ai livelli di attività del FVIII e del VWF sono disponibili almeno fino al terzo giorno postoperatorio. I pazienti studiati rappresentavano una varietà di tipi di VWD esposti a varie procedure, tra cui l'artroprotesi totale dell'anca e del ginocchio e diverse procedure vascolari, ostetriche/ginecologiche, addominali e dentali minori.

A causa dell'eterogeneità dei dati riportati, non è stato possibile condurre una meta-analisi. Una serie di casi ha registrato un livello medio di attività del FVIII di 1,344 UI/mL e un'attività media del VWF di 0,924 UI/mL, per cui l'efficacia emostatica è stata giudicata eccellente nel 92%, buona nel 4% e scarsa nel 4%. Non si sono verificate complicazioni emorragiche postoperatorie, eventi avversi correlati alla terapia o eventi trombotici. Un'altra serie di casi ha registrato un livello mediano di FVIII di 1,15 UI/mL (IQR, 0.97-1.34 UI/mL) e un livello mediano di VWF di 0.85 UI/mL (IQR, 0.67-1.03 UI/mL), pari ad un'efficacia emostatica nel 100% dei casi, non associata ad eventi trombotici. Nessun altro studio ha riportato eventi avversi significativi.

Tabella EtD ed evidence profile (inclusa bibliografia) QUESITO 4

GIUSTIFICAZIONE

Sulla base delle limitate evidenze disponibili, il panel non ha potuto esprimere un giudizio sull'entità degli effetti desiderabili o indesiderabili associati al mantenimento di un livello di attività di almeno 0.50 UI/mL rispettivamente di FVIII o di VWF per almeno 3 giorni post-intervento di chirurgia maggiore. Nel complesso, data l'assenza di studi comparativi, la certezza delle evidenze disponibili è molto bassa.

Il panel ha discusso le risorse necessarie per mantenere i livelli target di FVIII e VWF. I membri del panel hanno sottolineato la differenza di fattibilità nei Centri italiani relativamente all'esecuzione rapida di dosaggio del FVIII e dell'attività del VWF concordando che nella pratica clinica, nei casi di VWD di tipo 1, il dosaggio del FVIII potrebbe essere sufficiente nella gran parte dei casi. La disponibilità locale di risultati rapidi è infatti fondamentale per la gestione dei pazienti con VWD nel periodo postoperatorio, e consigliare un test con disponibilità limitata in un particolare ospedale potrebbe comportare una riduzione della qualità delle cure.

La necessità di associare l'esecuzione dell'attività del VWF al test del FVIII si pone peraltro nel caso di pazienti con le varianti di tipo 2 come i tipi 2 A, 2 B e 2M che sono talvolta caratterizzati da livelli basali di FVIII lievemente ridotti o normali ma da livelli di VWF attività estremamente bassi. In questi casi il valore di FVIII misurato dopo somministrazione di concentrati di VWF non rappresenterebbe più l'attività del VWF che quindi dovrebbe essere verificata prima di decidere i dosaggi della somministrazione successiva. Ai fini di questo quesito, sono stati considerati interventi di chirurgia maggiore gli interventi che richiedano l'apertura chirurgica di grandi cavità corporee, gli interventi a rischio di grave emorragia, gli interventi che coinvolgono le articolazioni, le estrazioni di terzi molari e gli interventi in cui la vita del paziente sia giudicata a rischio. La

chirurgia minore è stata definita relativamente a procedure che comportino semplici estrazioni dentarie e altre procedure ambulatoriali non altrimenti specificate nella chirurgia maggiore.

Il panel ha identificato le seguenti priorità di ricerca: un trial clinico randomizzato relativa al mantenimento dell'attività del Fattore VIII e/o dei livelli di VWF > 0.50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento chirurgico.

QUESITO 5a

Nei pazienti con VWD candidati ad interventi di chirurgia minore o a procedure invasive minori, è preferibile ottenere livelli pre-intervento di attività di VWF/FVIII > 0.50 UI/mL (mediante desmopressina o concentrati di VWF/VIII) o associare anche l'acido tranexamico o utilizzare l'acido tranexamico in monoterapia?

RACCOMANDAZIONE 5a

Nei pazienti con VWD candidati ad interventi di chirurgia minore o a procedure invasive minori, il panel suggerisce di ottenere livelli pre-intervento di attività del VWF e del FVIII ≥0.50 IU/mL (mediante desmopressina o concentrati di VWF) e di associare l'acido tranexamico (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

QUESITO 5b

Nei pazienti con VWD tipo 1 con valori basali di VWF > 0.30 UI/ml e fenotipo emorragico minore, candidati a procedure invasive minori interessanti le mucose, è preferibile ottenere livelli pre-intervento di attività di VWF/FVIII > 0.50 UI/mL (mediante desmopressina o concentrati di VWF/VIII) o associare anche l'acido tranexamico o utilizzare l'acido tranexamico in monoterapia?

RACCOMANDAZIONE 5b

Nei pazienti con VWD tipo 1 con valori basali di VWF > 0.30 UI/ml e fenotipo emorragico minore, candidati a procedure invasive minori interessanti le mucose, il panel suggerisce di utilizzare acido tranexamico in monoterapia piuttosto che ottenere livelli di VWF ≥ 0.50 IU/mL (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

NOTA:

- Il panel raccomanda un piano di trattamento individuale che tenga conto del rischio di sanguinamento associato alla specifica procedura e al fenotipo emorragico del paziente. Un piano di trattamento individualizzato è specialmente importante per i pazienti a rischio di sovra-trattamento che ottengano livelli target di VWF ≥ 0.50 IU/mL in associazione ad acido tranexamico.
- I pazienti con VWD di tipo 3 necessitano del concentrato di VWF poichè la desmopressina non è efficace in questa popolazione.
- La maggior parte dei pazienti con VWD di tipo 2 (inclusa la VWD di tipo 2B) richiede un trattamento con VWF piuttosto che con desmopressina.
- Per i pazienti a rischio più elevato di trombosi il panel raccomanda di evitare livelli di FVIII e VWF ≥1.50 IU/mL e di non utilizzare acido tranexamico per lunghi periodi.

VOTAZIONE PANEL: 9 a favore di raccomandazione condizionali a favore delle opzioni esposte nella raccomandazione 5° e 5b.

SINTESI DELL'EVIDENZA

La revisione sistematica ha identificato 2 studi randomizzati che hanno confrontato l'uso del concentrato di VWF/FVIII in associazione all'acido tranexamico con il solo concentrato di VWF/FVIII. Nonostante i due studi randomizzati siano stati condotti su pazienti affetti da emofilia A, il panel ha considerato i risultati come prove indirette utili per valutare i benefici, i danni e i rischi degli antifibrinolitici in pazienti con disturbi emorragici minori.

Sono state inoltre identificate 8 serie di casi in cui i pazienti sono stati trattati con il solo concentrato di VWF/FVIII e 4 serie di casi in cui i pazienti sono stati trattati con solo acido tranexamico. Gli esiti valutati hanno riguardato le emorragie maggiori,

la necessità di utilizzo di ulteriori agenti emostatici, la necessità di ulteriori procedure chirurgiche, altri eventi avversi severi, la mortalità, l'ospedalizzazione, la necessità di trasfusione di concentrati eritrocitari e l'impossibilità di eseguire l'intervento chirurgico.

Il solo uso del concentrato di VWF/FVIII o di desmopressina per ottenere livelli di VWF > 0.50 UI/mL si è associato a un rischio significativamente più elevato di emorragia post-operatoria (n=59; RR, 6.29; 95% CI, 2.12-18.65) rispetto alla terapia combinata con acido tranexamico. Non è stato possibile calcolare il rischio relativo di emorragia maggiore e di eventi avversi. La perdita di sangue intraoperatoria media è risultata di 84,1 mL (range, 4-323 mL) e di 61,2 mL (range, 1-749 mL) rispettivamente nei soggetti trattati senza acido tranexamico (n = 14) e nei soggetti trattati con terapia di combinazione (n =14; p = 0.02).

L'ottenimento di livelli di VWF pari ad almeno 0.50 UI/mL nei soggetti trattati senza acido tranexamico è risultato in complicazioni emorragiche pari all''11% dei 281 interventi chirurgici (95% CI, 6%-19). L'emostasi è stata giudicata appropriata dagli operatori nel 98% delle procedure (95% CI, 91%-99%) e la percentuale di partecipanti che ha richiesto la sostituzione dei fattori dopo l'intervento è stata del 54% (7 su 13). Non sono stati riportati eventi trombotici nei 3 studi che hanno valutato l'outcome. Circa il 2% dei pazienti ha sviluppato inibitori contro il VWF (95% CI, 0%-21%). Quattro studi che hanno riportato eventi avversi non hanno segnalato reazioni allergiche, infezioni della ferita o altri eventi avversi ad eccezione di un singolo paziente con un episodio vaso-vagale che ha richiesto un ricovero in ospedale per osservazione.

Relativamente all'utilizzo dell'acido tranexamico in monoterapia, l'analisi aggregata ha evidenziato un sanguinamento nel 14% degli interventi chirurgici (95% CI, 9%-20%), con una degenza media di 4 giorni.

Nel complesso, la confidenza in queste stime è molto bassa a causa del rischio di bias, dei confronti indiretti negli studi e dell'imprecisione delle stime.

Tabella EtD ed evidence profile (inclusa bibliografia QUESITO 5)

GIUSTIFICAZIONE

La discussione del panel ha considerato la prevedibile variabilità del peso che i pazienti e i medici attribuiscono al rischio di effetti collaterali e ai benefici attesi nella riduzione del rischio emorragico. Alcuni pazienti potrebbero infatti attribuire un valore più elevato ad evitare gli eventi avversi derivanti dal trattamento (per esempio effetti collaterali da desmopressina o

sviluppo di inibitori con l'uso di concentrati di VWF/FVIII), mentre la maggior parte dei medici tenderebbe verosimilmente a valorizzare maggiormente la riduzione del rischio emorragico.

Il panel ha notato che non tutti i pazienti candidati ad interventi di chirurgia minore o a procedure invasive minori necessitano di un aumento del livello di VWF/FVIII pari a 0.50 UI/mL e dell'associazione con acido tranexamico. Il panel ha convenuto che l'acido tranexamico si associa ad un minor numero di eventi emorragici rispetto alle terapie utilizzate per aumentare i livelli di VWF dal momento che quest'ultime potrebbero in alcuni casi indurre la formazione di inibitori o comportare reazioni di ipersensibilità durante l'infusione.

A causa del potenziale effetto additivo di 2 interventi sugli eventi avversi il panel ha giudicato l'aumento del livello di VWF a 0.50 UI/mL con qualsiasi intervento in associazione all'acido tranexamico. come potenzialmente il più dannoso. Tuttavia, il panel ha notato che nessuna delle 3 opzioni di trattamento si associa a danni frequenti e importanti.

Nonostante l'acido tranexamico sia stato l'antifibrinolitico principale preso in considerazione, il panel considera l'acido e-aminocaproico una valida alternativa, in particolare nell'utilizzo orale nelle procedure dentali o nella popolazione pediatrica.

Sulla base delle evidenze disponibili, è probabile che l'acido tranexamico combinato con l'ottenimento di livelli di VWF pari ad almeno 0.50 UI/mL riduca il rischio di emorragia post-operatoria. Anche se la confidenza nella riduzione delle emorragie maggiori o degli eventi avversi è molto bassa, a causa del basso livello di evidenza e della assenza di ulteriori dati il panel non può peraltro escludere che tali effetti esistano realmente.

Le evidenze suggeriscono che l'ottenimento di livelli di VWF di almeno 0.50 UI/mL in combinazione con l'utilizzo di acido tranexamico rappresenti la migliore strategia per il miglioramento dell'emostasi in questi pazienti.

Dato che il bilancio degli effetti è molto simile tra le due strategie, la suddetta raccomandazione riflette la valorizzazione del panel della sinergia emostatica con l'uso del concentrato di VWF e dell'acido tranexamico.

La raccomandazione di somministrare l'acido tranexamico in monoterapia nei pazienti candidati a una procedura minore in sede mucosa e con VWD di tipo 1 con livelli di 0.30 UI/mL e un fenotipo di sanguinamento lieve valorizza il risparmio nelle risorse necessarie e la fattibilità della prescrizione di acido tranexamico in uno scenario con basso rischio emorragico

Il panel ha identificato come ulteriore esigenza di ricerca l'esecuzione di studi sull'uso dell'acido tranexamico in procedure specifiche stratificate per tipo di procedura, di sito anatomico e di tipo di VWD.

PROCEDURE - INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

La gestione del VWD di tipo 3

La VWD di tipo 3 è una malattia rara, che colpisce 0,1-5,3 persone per milione[43].

Per definizione, i pazienti con VWD di tipo 3 sono considerati non responsivi alla desmopressina, poiché il successo del trattamento con desmopressina dipende dalla sintesi endogena endoteliale di VWF funzionale, che in questi pazienti è del tutto assente o particolarmente diminuita con valori <3 mU/ml.[44]

Il trattamento di prima linea per la VWD di tipo 3 è la terapia sostitutiva con concentrati di VWF con o senza FVIII derivati dal plasma.[18] Questi possono essere somministrati per arrestare gli episodi di sanguinamento quando si verificano (trattamento al bisogno), per prevenire il sanguinamento durante l'intervento chirurgico (profilassi per l'intervento chirurgico) o per prevenire il sanguinamento ricorrente in siti specifici (profilassi secondaria a lungo termine.

PROCEDURE - INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

Trasfusioni piastriniche

Il VWF è presente all'interno del pool piastrinico e rappresenta circa il 15% di tutto il VWF circolante. [45,46] Mentre il VWF plasmatico viene rilasciato dalle cellule endoteliali, costitutivamente od in seguito a stimolo, il VWF piastrinico viene rilasciato dagli alfa-granuli solo in seguito all'attivazione piastrinica.

Poiché la struttura del VWF contenuto negli alfa-granuli è del tutto simile a quella delle cellule endoteliali presentando i multimeri a più elevato peso molecolare, la somministrazione di concentrati piastrinici consente un transitorio ma sostanziale aumento dell'emostasi in particolari situazioni cliniche ad elevato rischio emorragico.[47,48,20]

Le trasfusioni di piastrine possono essere indicate:

1.nei pazienti con VWD che oltre al difetto di VWF presentano anche una significativa riduzione della conta piastrinica. La somministrazione di concentrati piastrinici va comunque riservata alle situazioni cliniche con elevato rischio emorragico specialmente in corso di chirurgia maggiore come si verifica per esempio nelle pazienti con VWD tipo 2B in previsione di parto cesareo. È noto infatti che nelle ultime settimane di gravidanza la presenza di elevate concentrazioni di VWF anomalo può indurre una grave piastrinopenia con conta piastrinica anche <20.000/mmc.

2.nel trattamento delle emorragie maggiori o del sanguinamento maggiore post-chirugico nel paziente con VWD refrattario al trattamento standard. In questa situazione clinica, si raccomanda di verificare che il paziente presenti, dopo infusione di concentrato di VWF, un idoneo recupero di VWF e che non siano presenti indicazioni ad un trattamento interventistico dell'emorragia (embolizzazione, revisione chirurgica). Qualora persistesse il sanguinamento nonostante i due precedenti interventi, il panel suggerisce l'uso di concentrati piastrinici.

3.nei pazienti con platelet-type, pseudo-VWD dove la trasfusione piastrinica (in eventuale associazione con concentrato di VWF se non sono presenti adeguati livelli di FVIII) è il trattamento di scelta dell'emorragia maggiore.[38]

Le trasfusioni di piastrine non sono indicate nel trattamento delle emorragie minori o nella profilassi peri-chirurgica dell'emorragia nel paziente con VWD.

PROCEDURE - INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

Il trattamento del paziente con VWD e inibitore

Lo sviluppo di alloanticorpi neutralizzanti (inibitori) diretti contro il VWF a seguito di esposizione ai concentrati di VWF/FVIII è descritto nel 3-7,5% dei pazienti con VWD di tipo 3, in genere portatori di ampie delezioni geniche in omozigosi o, meno frequentemente, di mutazioni nonsense e/o frameshift.[49,50,51,52,53,54]

Oltre a rendere parzialmente o del tutto inefficace la terapia sostitutiva, con riscontro di insufficiente recupero in vivo e rapida clearance del VWF,[51,55] gli allo-anticorpi anti-VWF si associano in alcuni casi a reazioni allergiche,

fino a gravi manifestazioni anafilattiche, [51] riportate fino all'80% dei casi.[50] I meccanismi patogenetici responsabili, non sono del tutto chiariti, anche se in genere sono correlati alla formazione di immunocomplessi e attivazione del complemento, ma non alla presenza di IgE specifiche anti-VWF.[56]

Per il rischio di gravi manifestazioni allergiche nel paziente con allo-anticorpi anti-VWF (e l'attuale impossibilità di predirne la comparsa), il panel suggerisce di evitare l'ulteriore esposizione a prodotti contenenti VWF o, eventualmente, che sia tentata solo sotto stretto monitoraggio. [51,57]

In considerazione della specificità degli inibitori contro il VWF e dell'assenza di cross-reattività con il FVIII, il panel suggerisce, in particolare in casi di inibitori ad alto titolo, l'utilizzo di concentrati di FVIII ricombinante senza tracce di VWF, ad alte dosi in infusione continua.

Il panel ricorda che l'utilizzo di agenti bypassanti e in particolare del FVII attivato ricombinante o di emicizumab sono fuori indicazione in Italia.

Sono comunque riportati in letteratura casi di pazienti con inibitore a basso titolo e senza storia di reazioni allergiche trattati con concentrati di VWF ad alte dosi [58] e di riesposizione nell'ambito di un regime di induzione di immunotolleranza.[59]

QUESITO 6

Nelle pazienti con VWD con sanguinamento mestruale eccessivo e senza desiderio di concepimento, è preferibile utilizzare acido tranexamico, terapia ormonale (sistema intrauterino con rilascio di levonorgestrel, contraccettivi ormonali) o desmopressina?

RACCOMANDAZIONE 6a

Nelle pazienti con VWD con sanguinamento mestruale eccessivo e senza desiderio di concepimento, il panel suggerisce di utilizzare acido tranexamico o terapia ormonale piuttosto che desmopressina (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

QUESITO 6

Nelle pazienti con VWD con sanguinamento mestruale eccessivo e con desiderio di concepimento, è preferibile utilizzare acido tranexamico, terapia ormonale (sistema intrauterino con rilascio di levonorgestrel, contraccettivi ormonali) o desmopressina?

RACCOMANDAZIONE 6b

Nelle pazienti con VWD con sanguinamento mestruale eccessivo e con desiderio di concepimento, il panel suggerisce di utilizzare acido tranexamico o in alternativa desmopressina (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

NOTA:

- Questa raccomandazione non implica che l'intervento debba necessariamente essere in monoterapia.
- La desmopressina non è efficace nei pazienti con VWD di tipo 3 e in molti pazienti con VWD di tipo 2
- Le pazienti potrebbero richiedere un trattamento aggiuntivo diretto ai sintomi emorragici per i primi cicli mestruali dopo il posizionamento di un sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel.

VOTAZIONE PANEL: 9 a favore di raccomandazione condizionale per gli interventi suggeriti nella raccomandazione 6a e 6 b.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

- Il panel incoraggia lo sviluppo di approcci clinici multidisciplinari in cui ginecologi ed ematologi collaborino nella gestione dei pazienti con sanguinamento mestruale abbondante.

- Le pazienti con sanguinamento mestruale abbondante di nuova insorgenza devono essere valutate e trattate per l'eventuale presenza di anemia sideropenica.
- Le donne con disturbi emorragici noti e sanguinamento mestruale abbondante dovrebbero sottoporsi a una valutazione ginecologica per escludere patologie pelviche comuni come fibromi e polipi.
- È necessaria un'attenta valutazione degli effetti collaterali della terapia ormonale per le donne ad alto rischio di iperplasia/tumori maligni endometriali (età > 35 anni, BMI elevato, diabete e ipertensione).

Valutazione dell'entità delle perdite mestruali

Il questionario per la valutazione dell'entità delle perdite mestruali è riportato in Tabella 2.Tabella 2: questionario per la valutazione dell'entità delle perdite mestruali (adattato da Warner PE, Critchley HD, Lumsden MA, et al. Menorrhagia I: Measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: A survey with follow-up data. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1216

Tabella 2: questionario per la valutazione dell'entità delle perdite mestruali (adattato da Warner PE, Critchley HD, Lumsden MA, et al. Menorrhagia I: Measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: A survey with follow-up data. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1216).

CRITERI PER VALUTARE VOLUME DI PERDITE MESTRUALI	NORMALI SE:
Frequenza di cambio dei tamponi/assorbenti durante la mestruazione	> 3 ore
Numero di tamponi/assorbenti utilizzati durante la mestruazione	< 21
Necessità di cambiare i tamponi/assorbenti durante la notte	Rara
Dimensioni dei coaguli	< 3 cm
Evidenza di anemia	No

SINTESI DELL'EVIDENZA

La revisione sistematica ha identificato 2 studi comparativi: 1 studio clinico randomizzato di confronto tra l'acido tranexamico e la desmopressina e 1 studio osservazionale che ha confrontato la terapia ormonale con la desmopressina. Sono state inoltre identificate 5 serie di casi di pazienti trattate con il sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel.

Non sono disponibili dati comparativi per la valutazione dell'acido tranexamico rispetto alla terapia ormonale. Un confronto tra acido tranexamico e desmopressina è risultato in una differenza media nella perdita di sangue mestruale misurata dalla pictorial blood-loss assessment chart (PBAC)[60] pari a 41,6 punti con la desmopressina e a 19,6 punti con l'acido tranexamico. La qualità della vita, valutata con diversi strumenti, non è stata direttamente confrontata nei 2 gruppi. I punteggi dei domini e degli strumenti di qualità della vita sono risultati aumentati con entrambi gli interventi senza peraltro raggiungere la significatività statistica. Non è stato possibile comparare gli effetti avversi relativamente ai 2 interventi.

Non è stata riscontrata alcuna differenza tra la desmopressina e la terapia ormonale nell'alleviamento dei sintomi (RR, 0.90; 95% CI,0.66-1.23) (74). Il flusso mestruale valutato con PBAC è risultato superiore a 0,9 punti con desmopressina rispetto alla terapia ormonale (95% CI, da -9.89 a 11.69). Non sono stati segnalati eventi avversi.

I dati non comparativi relativi all'utilizzo del sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel hanno suggerito un controllo del sanguinamento mestruale valutato con lo score PBAC, un miglioramento della qualità della vita, un miglioramento dei valori di emoglobina e una riduzione della durata delle mestruazioni. Il tasso di espulsione del sistema intrauterino è stato pari al 15% mentre il tasso di malposizionamento è risultato pari al 10%.

Complessivamente, la confidenza nella stima degli effetti è molto bassa a causa del rischio di bias secondario ai confronti indiretti negli studi e all'imprecisione delle stime dell'effetto.

Tabella EtD ed evidence profile (inclusa bibliografia) QUESITO 6

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha considerato la prevedibile variabilità nell'accettazione e nella scelta delle misure di profilassi emorragica nel gruppo di donne con sanguinamento mestruale abbondante e la conseguente necessità di un'informazione approfondita e di un trattamento individualizzato. Il panel ha considerato come la qualità della vita nelle donne senza desiderio di concepimento possa essere migliorata con la contraccezione ormonale o con l'utilizzo di un sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel. Il panel ha quindi ha discusso la potenziale maggiore accettabilità dell'acido tranexamico in ragione del minor numero di effetti

avversi rispetto alle alternative terapeutiche. È stato peraltro considerato che nelle pazienti con sanguinamento prolungato o irregolare, l'acido tranexamico potrebbe non essere la scelta migliore.

Il panel ha giudicato bassa l'evidenza di un beneficio netto sull'entità del sanguinamento mestruale abbondante con la terapia ormonale o con l'acido tranexamico. Sulla base delle evidenze disponibili, è probabile che sia la terapia ormonale che l'acido tranexamico migliorino la qualità di vita , i livelli di emoglobina, la durata delle mestruazioni e riducano l'assenza da scuola, lavoro o altre attività necessarie.

Il panel considera che l'acido tranexamico abbia effetti indesiderati minori rispetto alla terapia ormonale e alla desmopressina.

Sulla base delle evidenze e dell'esperienza, il panel ha concordato che un dispositivo intrauterino (IUD) e la contraccezione ormonale siano simili in quanto, pur essendo meno probabile che lo IUD provochi maggiori effetti avversi sistemici rispetto alla contraccezione orale, gli IUD richiedono l'inserimento, che potrebbe causare complicazioni.

Se confrontati con quelli dell'acido tranexamico e della desmopressina, i potenziali danni di uno IUD e della contraccezione ormonale sono stati giudicati intermedi. Anche quando è posizionato correttamente, l'espulsione di un sistema intrauterino può avvenire più frequentemente nelle donne con disturbi emorragici verosimilmente per l'aumento del sanguinamento nel periodo post-inserzione. I dati a disposizione suggeriscono peraltro che l'espulsione sia una complicanza poco frequente.

Un potenziale effetto negativo degli IUD ormonali è l'aumentato rischio di sviluppo di cisti ovariche semplici generalmente asintomatiche che in alcune pazienti potrebbero richiedere una modifica della terapia.

Il panel ha infine considerato che la contraccezione ormonale riduce anche il rischio di emorragia ovarica sopprimendo l'ovulazione.

Il panel ha considerato nel formulare la raccomandazione che l'evidenza disponibile è di tipo indiretto.

Il panel ha identificato le seguenti ulteriori esigenze di ricerca:

- studi che valutino l'efficacia e sicurezza di una terapia combinata ormonale e con acido tranexamico rispetto ad una monoterapia
- uno studio prospettico su un sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel in termini di tassi di accettabilità, tasso di spotting e rischio di espulsione o malposizione.

QUESITO 7

Nelle pazienti con VWD è preferibile somministrare acido tranexamico nel periodo post-partum?

RACCOMANDAZIONE 7

Nelle pazienti con VWD di tipo 1 o con bassi livelli di VWF (che potrebbe comprendere anche i tipi 2 e 3), il panel suggerisce l'utilizzo di acido tranexamico nel periodo post-partum (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza nelle evidenze).

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

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Il FVIII e il VWF ritornano ai livelli basali subito dopo il parto e quindi gli agenti antifibrinolitici orali (ad esempio, l'acido tranexamico 1 g ogni 8 ore fino a due settimane) possono essere utilizzati durante questo periodo per prevenire l'emorragia postpartum ritardata dovuta alla lochia abbondante. L'acido tranexamico sembra ridurre il rischio di emorragia post-partum ritardata e sembra essere sicuro durante l'allattamento.[61,62]

Le pazienti che intendono allattare al seno devono essere informate sulla sicurezza dell'acido tranexamico durante l'allattamento e sul beneficio nella riduzione del sanguinamento

SINTESI DELL'EVIDENZA

La revisione sistematica ha identificato 2 studi di coorte retrospettivi. Gli esiti valutati hanno interessato la comparsa di ematoma vaginale, le complicanze trombotiche e la perdita di sangue, Nessuno studio ha valutato il rischio di emorragia maggiore, la necessità di altre procedure mediche o la mortalità.

L'acido tranexamico ha ridotto il rischio di emorragia secondaria post-partum (RR, 0.42; 95% CI: 0.20-0.91) e potrebbe anche ridurre il rischio di emorragia primaria post-partum (RR, 0.25; 95% CI, 0.04-1.75), anche grave (RR, 0.36; 95% CI, 0.05-2.59), la necessità di trasfusione di sangue (RR, 0.24; 95% CI, 0.01-4.23), e il rischio di ematoma vaginale (RR, 0.34; 95% CI, 0.02-6.39). Le stime sono peraltro imprecise ed in base agli intervalli di confidenza non si può escludere l'assenza di effetto.

Anche se gli eventi avversi nella madre, tra cui la trombosi, non sono stati valutati, in base alle evidenze disponibili il panel ha considerato che il rischio di effetti avversi sia molto probabilmente modesto.

Nel complesso, la confidenza nella stima degli effetti è molto bassa a causa del rischio di bias, di inconsistenza e dell'imprecisione delle stime.

Tabella EtD ed evidence profile (inclusa bibliografia) QUESITO 7

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha considerato che la maggior parte delle donne accetterebbe la terapia con acido tranexamico in ragione dei modesti effetti collaterali ad essa associati. Alcune donne che potrebbero essere preoccupate per i potenziali effetti avversi dell'acido tranexamico durante l'allattamento al seno dovranno essere rassicurate riguardo alla sicurezza del farmaco in questo contesto.[63,64]

Il panel ha giudicato che vi è una bassa confidenza nell' evidenza di un beneficio netto derivante dall'uso dell'acido tranexamico. Sulla base delle evidenze disponibili, è probabile che l'acido tranexamico riduca il rischio di sviluppare un'emorragia secondaria post-partum e possibilmente anche di sviluppare altre complicanze quali un'emorragia primaria post-partum anche grave, un ematoma vaginale, la necessità di una trasfusione di sangue.

La raccomandazione di utilizzare l'acido tranexamico nelle donne con VWD durante il periodo post-partum attribuisce un valore elevato ai benefici della prevenzione e del trattamento in caso di emorragie significative e pericolose per la vita e ai modesti danni potenziali dell'intervento. L'intervento non è costoso ed è accettabile per le principali parti interessate nonchèfattibile.

Il panel ha identificato le seguenti ulteriori esigenze di ricerca:

- ricerche sull'efficacia dell'acido tranexamico nella prevenzione e nel trattamento della emorragia post-partum nelle donne con VWD, compresa la durata ottimale della terapia e il beneficio dell'acido tranexamico in relazione al fenotipo di sanguinamento prepartum
- una sperimentazione clinica sulla prevenzione della emorragia post-partum.

PROCEDURE - INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

Gestione della partoanalgesia epidurale

PREMESSA

Con il termine parto-analgesia si intende una procedura anestesiologica neurassiale (spinale, epidurale, o combinata spinale-epidurale) eseguita per l'anestesia chirurgica per il parto con taglio cesareo o per alleviare il dolore durante il travaglio, secondo quanto indicato dal documento sul "Controllo del dolore durante il travaglio ed il parto vaginale tramite procedure analgesiche" prodotto dalla Commissione nazionale per la definizione e l'aggiornamento dei Livelli essenziali di assistenza (disponibile on-line al sito: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_573_allegato.pdf)

L'anestesia spinale prevede un'unica iniezione con ago sottile nello spazio subaracnoideo del midollo spinale, e ha un effetto che dura da 90 minuti a circa 4 ore.

Nel caso dell'anestesia epidurale viene posizionato un catetere per permettere la continua somministrazione di sostanze a livello dello spazio epidurale; il catetere può rimanere in sede ed essere utilizzato fino a 48-72 ore.

L'analgesia epidurale, utilizzando minori concentrazioni di anestesici e narcotici locali, consente di raggiungere l'analgesia mantenendo la funzione motoria degli arti inferiori, fondamentale per il parto vaginale.

Si stima che il rischio di rischio di ematoma dopo anestesia epidurale nella popolazione ostetrica generale sia di circa 1:168.000;[65] non vi sono stime affidabili sull'incidenza di tale complicanza nelle donne affette da VWD.

Si ricorda che nelle pazienti con VWF basso o VWD di tipo 1, i livelli di VWF e FVIII aumentano durante la gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre. Al momento del parto, questi livelli possono essere da 2 a 3 volte superiori rispetto ai livelli basali. Tuttavia alcune donne, anche con VWD di tipo 1, non mostrano questo aumento. Nelle pazienti con VWD di tipo 2 i livelli di VWF:Ag e FVIII possono aumentare durante la gravidanza, ma il VWF funzionale (VWF:RCo) rimane basso.[66,67,68,69,70] Infine i livelli di VWF e FVIII nella VWD di tipo 3 rimangono bassi per tutta la gravidanza.[71]

ASPETTI DI MANAGEMENT

Le raccomandazioni qui fornite per la parto-analgesia nelle pazienti affette da VWD non sono focalizzate per la prevenzione dell'emorragia post-partum, per la quale si rimanda alla LG pubblicata dall'Istituto Superiore di Sanità.[72]

Le raccomandazioni che seguono si riferiscono alla gestione clinica della partoanalgesia nelle donne con VWD che la desiderino o che ne abbiano necessità.

Il panel raccomanda che la partoanalgesia sia resa disponibile anche alle donne affette da VWD, secondo le indicazioni del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017.[73]

VALUTAZIONE DEL RISCHIO

Si raccomanda una accurata valutazione del rischio individuale della donna gravida affetta da VWD da parte di un team multidisciplinare formato da un esperto in Malattie Emorragiche Ereditarie (MEC), da un Ginecologo e da un Anestesista, mediante una visita collegiale nel terzo trimestre di gravidanza, generalmente fra la 30a e la 34a settimana.

Nel corso di tale visita si raccomanda di:

- Raccogliere e valutare la diagnosi della paziente e la sua storia clinica
- Dosare i livelli plasmatici di attività del VWF e del FVIII
- Fornire alla donna informazioni adeguate e complete sulle metodiche di analgesia e sulle tecniche di supporto, farmacologico e non per il controllo del dolore. Tali informazioni devono comprendere le relative indicazioni, i possibili benefici per la madre e per il feto, le controindicazioni, nonché le eventuali complicanze.
- Predisporre, sulla base delle scelte della donna e delle indicazioni cliniche, un piano anestesiologico di massima per il momento del parto. L'effettiva realizzazione di tale piano spetterà all'Anestesista che dovrà eseguire la procedura, previa valutazione multidisciplinare del caso con il Ginecologo e con l'esperto di emostasi, nell'ambito di una decisione condivisa con la paziente

o La puerpera affetta da VWD dev'essere valutata anche per il rischio di tromboembolismo venoso, considerando la possibilità di ricorrere a profilassi meccanica o farmacologica ove necessario, e previo attento bilanciamento dei rischi e benefici attesi

BLOCCO REGIONALE

Si raccomanda che il blocco regionale nelle donne con disturbi emorragici sia eseguito da un anestesista esperto. Si raccomanda inoltre un'attenta valutazione intra e post-partum della funzione neurologica, al fine di riconoscere precocemente le potenziali complicazioni di tale procedura.

In caso di partorienti affette da VWD di tipo 1 per le quali l'anestesia neurassiale durante il travaglio sia ritenuta idonea, si raccomanda un livello di attività del VWF tra 0.5 e 1.5 U/ml come target terapeutico.

Si raccomanda di mantenere livelli di VWF:RCo e VWF:Ag > 0.5 U/ml finché il catetere epidurale è in sede e per almeno 12 ore dopo la sua estrazione.

GESTIONE DELLA PARTOANALGESIA EPIDURALE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA VWD TIPO 2 O 3

L'anestesia neurassiale non è raccomandata nelle pazienti affette da VWD di tipo 2 o 3, indipendentemente dall'incremento dei livelli di VWF:Ag e RCo dopo terapia con concentrati endovena.

Metodi

Composizione del panel

Panel di esperti

Nome	***Affiliazione***
Alberto Tosetto (Chairman) *Ematologo*	UOC Ematologia AULSS 8 Berica Vicenza
Emily Oliovecchio *Rappresentante dei pazienti*	Associazione Umbra Amici Fondazione dell'Emofilia Perugia
Giancarlo Castaman *Ematologo*	SODc Malattie Emorragiche e della Coagulazione, Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze
Antonio Coppola *Ematologo*	SSD Centro Hub Emofilia e Malattie Emorragiche Congenite Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
Massimo Franchini *Ematologo*	Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale ASST Carlo Poma, Mantova
Paola Giordano *Pediatra*	Dipartimento Interdisciplinare di Medicina UOC Pediatria Università di Bari
Elvira Grandone *Ginecologo*	Università degli Studi di Foggia IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo, Foggia
Pier Mannuccio Mannucci	Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi Milano, Italia.
Marco Marietta *Pediatra ematologo*	Dipartimento di Ematologia e Oncologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Modena

Flora Peyvandi *Ematologo*	Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi Dipartimento di Fisiopatologia e Trapianto Università degli Studi di Milano
Cristina Santoro *Ematologo*	Dipartimento di Ematologia Policlinico Umberto I Università La Sapienza, Roma
Sergio Siragusa *Ematologo*	Dipartimento PROMISE, UniPa U.O.C. di Ematologia AOU Policlinico di Palermo

Segreteria AICE (supporto organizzativo e logistico): Elena Zumbo

Team metodologico

Nome	***Affiliazione***
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 8 Maggio 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 terapia del 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 28/03/2023 e 20/04/2023 il Team Metodologico ha coordinato due riunioni virtuali durante le quali sono stati 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 proposti e discussi (con una metodologia di consenso non basata sul sistema GRADE) delle 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 3. 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 3. 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 1. 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]

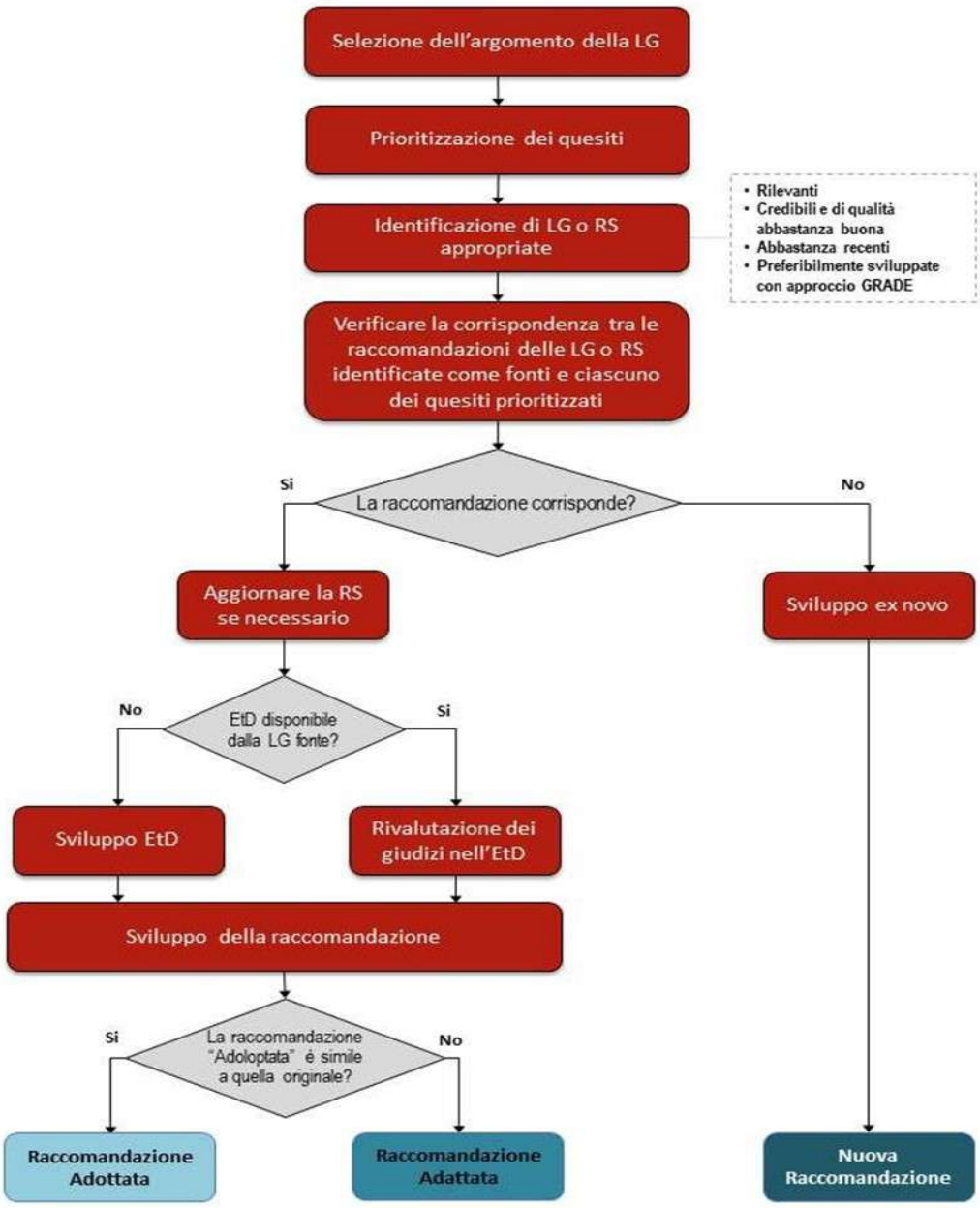


Figura 1. Processi per l'adattamento delle linee guida secondo l'approccio ADOLOPMENT

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 4. Elenco dei quesiti approvati dal panel

	Quesito	Approvaz.	Quesito ASH-ISTH-NHF-WFH
1	In pazienti con malattia di von Willebrand con una storia di sanguinamenti frequenti e severi, è preferibile usare una profilassi routinaria con fattore di von Willebrand o nessuna profilassi (ovvero trattamento a richiesta)?	**100.0%**	**1**
2	In pazienti con malattia di von Willebrand, è preferibile eseguire un test alla desmopressina e scegliere un trattamento per l'emorragia basandosi sul risultato del test; non eseguire il test e trattare i pazienti con concentrato di VWF e/o acido tranexamico; non eseguire il test e trattare i pazienti con desmopressina?	**100.0%**	**2**
3	Nei pazienti con malattia di von Willebrand e malattia cardiovascolare che necessitano di un trattamento antiaggregante o anticoagulante, è preferibile applicare tale trattamento o no?	**100.0%**	**3**
4	Nei pazienti con malattia di von Willebrand che devono subire interventi di chirurgia maggiore, è preferibile mantenere il livello di fattore VIII > 0.5 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento o mantenere il livello di attività del VWF > 0.5 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento?	**100.0%**	**4**
5	Nei pazienti con malattia di von Willebrand che devono subire interventi di chirurgia minore o procedure invasive minori, è preferibile ottenere un livello di attività del VWF > 0.5 UI/mL (o di fattore VIII > 0.5 UI/mL) con qualsiasi intervento (associando acido tranexamico) o utilizzare acido tranexamico da solo?	**100.0%**	**5**
6	Nelle pazienti con malattia di von Willebrand e sanguinamento mestruale eccessivo, è preferibile utilizzare acido tranexamico, terapia ormonale (ad. es. sistema intrauterino con rilascio di levonorgestrel, contraccettivi ormonali) o desmopressina?	**100.0%**	**6**

7	Nelle pazienti con malattia di von Willebrand di tipo 1 o con basso livello di VWF (che potrebbe comprendere i tipi 2 e 3), è preferibile prescrivere acido tranexamico nel periodo post-partum o non prescriverlo?	**100.0%**	**8**

Selezione degli outcomes

Il panel è stato confrontato con gli outcomes 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 dei trattamenti 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 trattamento.

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".[74] 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.

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.[75]

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 tre 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

Nome	***Affiliazione***
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 trattamenti per il VWD.

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

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 ≥ 80%; relativamente alle raccomandazioni condizionali, considerando un benchmark ≥ 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 1

NEI PAZIENTI CON VWD E STORIA DI SANGUINAMENTI FREQUENTI E GRAVI, È PREFERIBILE UNA PROFILASSI A LUNGO TERMINE O UN TRATTAMENTO AL BISOGNO?	
POPOLAZIONE:	pazienti con VWD con storia di sanguinamenti gravi/frequenti
INTERVENTO:	profilassi di routine
CONFRONTO:	nessuna profilassi
RISULTATI PRINCIPALI:	Sanguinamenti spontanei; Episodi di sanguinamento; Tempo al primo sanguinamento; Episodio di sanguinamento che dura più di 2 giorni; Eventi avversi gravi; Episodi di epistassi; Episodi di emorragia gastrointestinale; Episodi di emartrosi; Sanguinamento maggiore; Funzione congiunta; Mortalità; Sanguinamento mestruale abbondante; Qualità di vita; Trasfusioni; Assenza da scuola, lavoro o altre attività richieste;
SETTING:	Ospedaliero
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTO D'INTERESSI:	Sono state applicate le dichiarazioni 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	**PROVE DI RICERCA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non lo so		Questo quesito è stato giudicato proritario.

Effetti desiderabili

Come si comparano tra loro gli interventi in relazione agli effetti desiderabili?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Banale ○ Piccolo ○ Moderato ● Grande ○ Varia ○ Non lo so	Quello che segue è un riassunto degli effetti della profilassi a lungo termine I dettagli sono presentati nelle tabelle 5, 6 e 7	L'evidenza suggerisce la presenza di benefici della profilassi a lungo termine relativamente a diversi esiti emorragici. Questi benefici sono stati considerati cospicui e clinicamente importanti per il paziente. Il panel ha inoltre considerato i seguenti aspetti: - La diminuzione del numero di sanguinamenti all'anno è considerevole (diminuzione del 50%). - Il trial clinico randomizzato disponibile ha incluso pochi soggetti di sesso femminile, il che potrebbe sollevare dubbi sull'applicabilità. Tuttavia, è stato puntualizzato che uomini e donne non differiscono per il tipo di sanguinamento e che pertanto gli studi che includono una maggioranza di soggetti di sesso maschile sono applicabili anche alle donne (assenza di bias di mancanza di comparazioni dirette). Questo giudizio non si applica evidentemente al sanguinamento mestruale che peraltro non è l'oggetto specifico del quesito. Il panel ha considerato che i dati del VWD Prophylaxis Network sono stati riportati in diverse pubblicazioni. Per non contare due volte i pazienti, è stato incluso nell'analisi lo studio con la più ampia popolazione di pazienti e il maggior numero di risultati riportati.

Risultati	Senza profilassi	Con profilassi di routine	Differenza	Effetto relativo (95% CI)
Sanguinamenti spontanei valutato con: Numero di eventi/paziente follow-up: media 12 mesi	1.000 su 1.000	**620 su 1.000** (da 370 a 1.000)	**380 in meno ogni 1.000** (da 630 in meno a 40 in più)	**RR 0.62** (da 0.37 a 1.04)
Episodi di sanguinamento valutato con: Eventi per paziente al mese follow-up: media 12 mesi	157 su 1.000	**38 su 1.000** (da 27 a 55)	**119 in meno ogni 1.000** (da 130 in meno a 102 in meno)	**RR 0.24** (da 0.17 a 0.35)
Tempo al primo sanguinamento valutato con: Giorni medi follow-up: media 12 mesi	Il tempo medio per la prima emorragia è stato **34.6** giorni	Il tempo medio al primo sanguinamento nel gruppo di intervento è stato di **31,4** giorni più alto (da 8,44 a 54,36 più alto)	DM **31,4 giorni in più** (da 8,44 in più a 54,36 in più)	-
Episodio di sanguinamento che dura più di 2 giorni valutato con: Numero di eventi/episodi emorragici follow-up: media 12 mesi	6 su 1.000	**266 su 1.000** (da 64 a 1.000)	**260 in più ogni 1.000** (da 59 in più a 1.088 in più)	**RR 45.69** (dall'11.09 al 188.21)
Eventi avversi gravi valutato con: numero di pazienti follow-up: media 12 mesi	6 su 1.000	**15 su 1.000** (da 1 a 331)	**10 in più ogni 1.000** (da 5 in meno a 325 in più)	**RR 2.73** (da 0.12 a 59.57)[a]
Episodi di epistassi valutato con: eventi per paziente al mese follow-up: media 12 mesi	47 su 1.000	**18 su 1.000** (da 10 a 31)	**29 in meno ogni 1.000** (da 37 in meno a 15 in meno)	**RR 0.38** (da 0.21 a 0.67)

Episodi di emorragia gastrointestinale valutato con: eventi per paziente al mese follow-up: media 12 mesi	1 su 1.000	**15 su 1.000** (da 2 a 116)	**14 in più ogni 1.000** (da 1 in più a 115 in più)	**RR 13.87** (da 1,84 a 104,46)
Episodi di emartrosi valutato con: eventi per paziente al mese follow-up: media 12 mesi	2 su 1.000	**1 su 1.000** (da 0 a 10)	**1 in meno ogni 1.000** (da 2 in meno a 8 in più)	**RR 0.50** (da 0.06 a 4.50)

a. Il SAE segnalato era una perforazione intestinale che i ricercatori hanno descritto come non associata al farmaco in studio

Risultati	Senza profilassi	Con profilassi di routine	Differenza	RR (95% CI)
Episodi di sanguinamento valutato con: Numero di eventi per paziente al mese follow-up: mediana 12 mesi	700 su 1.000	**238 su 1.000** (da 175 a 322)	**462 in meno ogni 1.000** (da 525 in meno a 378 in meno)	**RR 0,34** (da 0.25 a 0.46)
Ricoveri valutato con: Numero di eventi per paziente all'anno	714 su 1.000	**457 su 1.000** (da 314 a 664)	**257 in meno ogni 1.000** (da 400 a 50 in meno)	**RR 0,64** (da 0.44 a 0.93)
Trasfusione di sangue valutato con: Numero di eventi/pazienti	500 su 1.000	**200 su 1.000** (da 50 a 800)	**300 in meno ogni 1.000** (da 450 in meno a 300 in più)	**RR 0,4** (da 0.1 a 1.6)
Sanguinamento mestruale abbondante valutato con: tasso mediano per paziente all'anno follow-up: mediana 12 mesi	Il tasso mediano riferito per paziente all'anno è diminuito di 9 episodi (variazione mediana [IQR], -9 [da -9,3 a -6,0]). Il tasso mediano era 9,6 prima della profilassi e 0 dopo la profilassi.			

Risultati	Senza profilassi	Con profilassi di routine	Differenza	RR (95% CI)
Tasso di sanguinamento valutato con: episodi per paziente per anno follow-up: mediana 12 mesi	Il tasso aggregato di episodi di sanguinamento per paziente per anno quando ricevevano la profilassi era 3,20 (IC al 95%, da 1,96 a 5,24)			
Eventi avversi gravi (inclusi eventi trombotici) valutato con: Numero di eventi/pazienti follow-up: mediana 12 mesi	Non sono stati segnalati eventi avversi gravi in nessuno degli studi			
Efficacia/risposta clinica valutato con: Proporzione di pazienti follow-up: 12 mesi	L'efficacia emostatica/efficacia/risposta clinica è stata valutata come eccellente o buona nel 100% dei pazienti in 3 studi e nel 99,7% delle infusioni in 1 degli studi			

Effetti indesiderati

Come si comparano tra loro gli interventi in relazione agli effetti indesiderati?

GIUDIZIO

- ○ Grande
- ○ Moderato
- ● Piccolo
- ○ Banale
- ○ Varia
- ○ Non lo so

EVIDENZA

Quello che segue è un riassunto degli effetti della profilassi a lungo termine
I dettagli sono presentati nelle tabelle 5, 6 e 7

Risultati	Senza profilassi	Con profilassi di routine	Differenza	Effetto relativo (95% CI)
Sanguinamenti spontanei valutato con: Numero di eventi/paziente follow-up: media 12 mesi	1.000 su 1.000	**620 su 1.000** (da 370 a 1.000)	**380 in meno ogni 1.000** (da 630 in meno a 40 in più)	**RR 0.62** (da 0.37 a 1.04)

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel ha ritenuto che gli effetti indesiderati siano molto limitati, ma comunque importanti da considerare.

Il panel ha discusso quanto segue:
- Gli effetti indesiderati sono minimi e vanno comunque discussi con il paziente.
- Il panel ha anche considerato ulteriori potenziali effetti avversi per i quali non esistono evidenze: rischio teorico di trombosi, rischio teorico di trasmissione

Episodi di sanguinamento valutato con: Eventi per paziente al mese follow-up: media 12 mesi	157 su 1.000	**38 su 1.000** (da 27 a 55)	**119 in meno ogni 1.000** (da 130 in meno a 102 in meno)	**RR 0.24** (da 0.17 a 0.35)
È ora del primo sanguinamento valutato con: Giorni medi follow-up: media 12 mesi	Il tempo medio per la prima emorragia è stato**34.6** giorni	Il tempo medio al primo sanguinamento nel gruppo di intervento è stato di 31,4 giorni più alto (da 8,44 a 54,36 più alto)	MD**31,4 giorni in più** (da 8,44 in più a 54,36 in più)	-
Episodio di sanguinamento che dura più di 2 giorni valutato con: Numero di eventi/episodi emorragici follow-up: media 12 mesi	6 su 1.000	**266 su 1.000** (da 64 a 1.000)	**260 in più ogni 1.000** (da 59 in più a 1.088 in più)	**RR 4.69** (da 11.09 al 188.21)
Eventi avversi gravi valutato con: numero di pazienti follow-up: media 12 mesi	6 su 1.000	**15 su 1.000** (da 1 a 331)	**10 in più ogni 1.000** (da 5 in meno a 325 in più)	**RR 2.73** (da 0.12 a 59.57)[a]
Episodi di epistassi valutato con: eventi per paziente al mese follow-up: media 12 mesi	47 su 1.000	**18 su 1.000** (da 10 a 31)	**29 in meno ogni 1.000** (da 37 in meno a 15 in meno)	**RR 0.38** (da 0.21 a 0.67)
Episodi di emorragia gastrointestinale valutato con: eventi per paziente al mese follow-up: media 12 mesi	1 su 1.000	**15 su 1.000** (da 2 a 116)	**14 in più ogni 1.000** (da 1 in più a 115 in più)	**RR 13,87** (da 1,84 a 104,46)
Episodi di emartrosi valutato con: eventi per paziente al mese follow-up: media 12 mesi	2 su 1.000	**1 su 1.000** (da 0 a 10)	**1 in meno ogni 1.000** (da 2 in meno a 8 in più)	**RR 0.50** (da 0.06 a 4.50)

a. L'evento avverso severo segnalato è stata una perforazione intestinale che i ricercatori hanno descritto come non associata al farmaco in studio

di agenti infettivi con concentrati plasmatici contenenti VWF, reazione allergica, rischio di sviluppo di inibitore, necessità di somministrazione endovenosa per la profilassi.

Risultati	Senza profilassi	Con profilassi di routine	Differenza	RR (95% CI)
Episodi di sanguinamento valutato con: Numero di eventi per paziente al mese follow-up: mediana 12 mesi	700 su 1.000	**238 su 1.000** (da 175 a 322)	**462 in meno ogni 1.000** (da 525 in meno a 378 in meno)	**RR 0.34** (da 0.25 a 0.46)
Ricoveri valutato con: Numero di eventi per paziente all'anno	714 su 1.000	**457 su 1.000** (da 314 a 664)	**257 in meno ogni 1.000** (da 400 a 50 in meno)	**RR 0.64** (da 0.44 a 0.93)
Trasfusione di sangue valutato con: Numero di eventi/pazienti	500 su 1.000	**200 su 1.000** (da 50 a 800)	**300 in meno ogni 1.000** (da 450 in meno a 300 in più)	**RR 0,4** (da 0.1 a 1.6)
Sanguinamento mestruale abbondante valutato con: tasso mediano per paziente all'anno follow-up: mediana 12 mesi	Il tasso mediano per paziente all'anno è diminuito di 9 episodi (variazione mediana [IQR], -9 [da -9,3 a -6,0]). Il tasso mediano era 9,6 prima della profilassi e 0 dopo la profilassi.			

Risultati	Senza profilassi	Con profilassi di routine	Differenza	RR (95% CI)
Tasso di sanguinamento valutato con: episodi per paziente per anno follow-up: mediana 12 mesi	Il tasso aggregato di episodi di sanguinamento per paziente in profilassi per anno è risultato pari a 3.20 (IC al 95%, da 1.96 a 5.24)			
Eventi avversi gravi (inclusi eventi trombotici) valutato con: Numero di eventi/pazienti follow-up: mediana 12 mesi	Non sono stati segnalati eventi avversi gravi in nessuno degli studi			

	Efficacia/risposta clinica valutato con: Proporzione di pazienti follow-up: 12 mesi L'efficacia emostatica/efficacia/risposta clinica è stata valutata come eccellente o buona nel 100% dei pazienti in 3 studi e nel 99,7% delle infusioni in 1 degli studi	

Certezza delle prove

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto basso ● Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso	La qualità complessiva dell'evidenza a supporto del processo decisionale è bassa	- Sebbene l'evidenza abbia una certezza molto bassa per molti dei risultati e la direzione e la forza dell'effetto osservato siano eterogenei per sintomi specifici, la direzione generale dei risultati negli studi inclusi è risultata coerente, orientando il panel a classificare "bassa" la certezza delle prove.

Valori

C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?

GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Incertezza o variabilità importante ● Incertezza o variabilità possibilmente importante ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità	Nessuna prova trovata.	- Il panel ha considerato che verosimilmente tutti i pazienti attribuiscano un valore elevato alla riduzione del rischio di sanguinamento, anche tenendo conto dell'impatto sulla qualità della vita di sanguinamenti frequenti e/o gravi. Il panel ha considerato che il costo della profilassi

importante		in alcuni casi potrebbe non essere proporzionato al beneficio ottenuto dalla riduzione del rischio di sanguinamento. - I membri del panel hanno sottolineato la necessitàdi discutere i rischi e i benefici con il paziente per arrivare ad una decisione condivisa. - I membri del panel hanno considerato che sia probabile una variabilità nei valori e nelle preferenze tra i pazienti e tra i caregiver nonchè tra i pazienti anziani rispetto ai più giovani. In base alle suddette osservazioni il panel ha ritenuto che possa esserci talora un'importante incertezza o variabilità nei valori e nelle preferenze dei pazienti. Sulla base di questa valutazione, il panel ha sottolineato l'importanza della disponibilità di materiale educazionale per gli operatori e per i pazienti candidati alla profilassi che evidenzi sia i potenziali benefici che i danni della profilassi secondaria a lungo termine.
Bilancio degli effetti Quale intervento favorisce il miglior bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati?		
GIUDIZIO	**EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ 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		Sulla base di un'evidenza di bassa qualità a favore dei benefici rispetto ad eventuali conseguenze sfavorevoli e alla possibile importante incertezza o variabilità nei valori e nelle preferenze dei pazienti, il panel ha ritenuto che il bilancio degli effetti probabilmente favorisca la profilassi a lungo termine.

Risorse richieste

Quante risorse sono necessarie (costi)?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi trascurabili ○ Risparmio moderato ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non lo so	In uno studio (Schinco, 2018) un gruppo di 13 ematologi italiani è giunto al consenso sul fatto che il costo è un fattore chiave da considerare quando si seleziona un prodotto per la profilassi a lungo termine.	nessuna

Certezza dell'evidenza delle risorse necessarie

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

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ● Nessuno studio incluso	L'evidenza disponibile sui costi non ha informato direttamente la raccomandazione.	nessuna

Costo-efficacia

Quale intervento presenta un rapporto costo-efficacia più favorevole?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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 ● Nessuno studio incluso	Nessuna prova trovata.	Sebbene non siano stati pubblicati studi riguardanti il rapporto costo-efficacia, il panel ha considerato quanto segue: - Il miglioramento della qualità della vita nei dati non pubblicati e la riduzione dei costi di ospedalizzazione probabilmente favoriscono la profilassi.

Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità di trattamento dei pazienti?

GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente aumentato ○ Aumento	Nessuna prova trovata	nessuna

○ Varia ○ Non lo so		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non lo so	Nessuna prova trovata.	- I membri del panel hanno considerato che l'accettabilità della profilassi a lungo termine dal punto di vista dei pazienti dipende dalla gravità dei sintomi, nonché dai benefici della profilassi sul sanguinamento. - Il panel concorda sul fatto che l'intervento è probabilmente accettabile, in particolare se si considerano i pazienti con difficoltà geografica di accesso a strutture sanitarie per trattamento efficace degli episodi emorragici. - La mancata aderenza alla profilassi nei pazienti con VWD può essere simile alla mancata aderenza ai pazienti con emofilia. - I membri del panel hanno osservato che i medici sono favorevolii a somministrare la profilassi a lungo termine nei pazienti in cui i benefici attesi superino il rischio di eventuali effetti collaterali.

Fattibilità

L'intervento è realizzabile?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia	In uno studio condotto nella Federazione Russa (Zozulia, 2018), i ricercatori hanno scoperto che la possibilità di utilizzare la profilassi aumenta a causa dell'aumento dell'offerta di concentrati di fattori (aumento di 1,5 volte). Un consenso di 13 esperti italiani (Schinco, 2018) ha evidenziato la compliance come una sfida chiave nel decidere quale agente di profilassi prescrivere.	Il panel ha ritenuto che un programma di profilassi a lungo termine sia probabilmente fattibile.

○ Non lo so	Uno studio ha rilevato che i pazienti di età compresa tra 18 e 25 anni hanno una probabilità 6,2 volte maggiore di aderire al trattamento (OR 95% CI, da 1,8 a 21) rispetto a quelli di età compresa tra 13 e 17 anni. I pazienti le cui madri avevano almeno una laurea avevano 3,8 volte più probabilità di aderire al trattamento (OR 95% CI, da 1,0 a 14,3) rispetto a quelli le cui madri non avevano tale laurea. (McLaughin, 2014)	

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
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			
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	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

	GIUDIZIO						
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 VWD e storia di sanguinamenti frequenti e gravi il panel suggerisce una profilassi a lungo termine.

Giustificazione

Il panel delle linee guida ha stabilito che vi è una scarsa certezza nell'evidenza di un beneficio netto dall'uso della profilassi rispetto a nessuna profilassi nei pazienti con VWD con storia di sanguinamenti gravi e frequenti. Il panel ha ritenuto che nei casi appropriati i costi valessero questo beneficio netto. È probabile che la profilassi a lungo termine sia accettabile e fattibile.

Considerazioni sui sottogruppi

Il panel evidenziato che i pazienti con una storia di sanguinamenti gravi e frequenti trarrebbero beneficio dall'uso della profilassi secondaria a lungo termine indipendentemente dal sottotipo VWD.

Priorità di ricerca

Il panel ha suggerito ricerche future:

- Studi sull'uso della profilassi rispetto a trattamento on-demand in particolar modo nei pazienti con sanguinament0 mucoso
- Studi sull'uso della profilassi per sanguinamento mestruale abbondante
- Studi sull'uso della profilassi nelle procedure gastrointestinali
- Il ruolo delle terapie anti-angiogeniche concomitanti nel contesto della profilassi quando il tipo di sanguinamento primario è gastrointestinale
- Studi sull'impatto della profilassi sulla qualità della vita

Riferimenti

1. Peyvandi F, Castaman G, Gresele P, et al. A phase III study comparing secondary long-term prophylaxis versus on-demand treatment with VWF/FVIIIconcentrates in severe inherited von Willebrand disease. Blood Transfus. 2019;17(5):391-398.
2. Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005;16(suppl 1):S23-S26.
3. Berntorp E, Windyga J; European Wilate Study Group. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease – efficacy and safety ofWilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. Haemophilia. 2009;15(1):122-130.
4. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate(Wilfactin): a prospective study of 50 patients. J Thromb Haemost. 2007;5(6):1115-1124.
5. Federici AB, Barillari G, Zanon E, et al. Efficacy and safety of highly purified, doubly virus-inactivated VWF/FVIII concentrates in inherited von Willebrand ’ sdisease: results of an Italian cohort study on 120 patients characterized by bleeding severity score. Haemophilia. 2010;16(1):101-110.
6. Holm E, Abshire TC, Bowen J, et al. Changes in bleeding patterns in von Willebrand disease after institution of long-term replacement therapy: resultsfrom the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26(4):383-388.
7. Abshire T, Cox-Gill J, Kempton CL, et al. Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: a prospective study from the von Willebrand DiseaseProphylaxis Network. J Thromb Haemost. 2015;13(9):1585-1589.
8. Abshire TC, Federici AB, Alv´arez MT, et al; VWD PN. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand ’ s disease: results from the von Willebrand DiseaseProphylaxis Network (VWD PN). Haemophilia. 2013;19(1):76-81.
9. Holm E, Carlsson KS, L¨ovdahl S, Lail AE, Abshire TC, Berntorp E. Bleeding-related hospitalization in patients with von Willebrand disease and the impactof prophylaxis: Results from national registers in Sweden compared with normal controls and participants in the von Willebrand Disease ProphylaxisNetwork. Haemophilia. 2018;24(4):628-633.
10. Federici AB. Highly purified VWF/FVIII concentrates in the treatment and prophylaxis of von Willebrand disease: the PRO. WILL study. Haemophilia.2007;13(suppl 5):15-24.
11. Castaman G, Coppola A, Zanon E, et al. Efficacy and safety during formulation switch of a pasteurized VWF/FVIII concentrate: results from an Italianprospective observational study in patients with von Willebrand disease. Haemophilia. 2013;19(1):82-88.
12. Dunkley S, Baker RI, Pidcock M, et al. Clinical efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate BIOSTATE in patients with vonWillebrand ’ s disease: a prospective multi-centre study. Haemophilia. 2010;16(4):615-624.
13. Khair K, Batty P, Riat R, et al. Wilate use in 47 children with von Willebrand disease: the North London paediatric haemophilia network experience.Haemophilia. 2015;21(1):e44-e50.
14. Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Efficacy and safety of the factor VIII/vonWillebrand factor concentrate, haemate-P/humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2002;87(2):224-230.
15. Nowak-G¨ottl U, Kr¨umpel A, Russo A, Jansen M. Efficacy and safety of Wilate in paediatric VWD patients under 6 years of age - results of a prospectivemulticentre clinical study including recovery information. Haemophilia. 2013;19(6):887-892.
16. Khair K, Efford J, Mathias M, Liesner R. Use of double virally inactivated FVII/VWF in 30 children and young people with von Willebrands disease-a singlecentre experience [abstract]. J Thromb Haemost. 2013;2(suppl 2). Abstract 678.
17. Federici AB. Prophylaxis of bleeding episodes in patients with von Willebrand ’ s disease. Blood Transfus. 2008;6(suppl 2):s26-s32.
18. Federici AB, Castaman G, Franchini M, et al. Clinical use of Haemate P in inherited von Willebrand ’ s disease: a cohort study on 100 Italian patients.Haematologica. 2007;92(7):944-951.

QUESITO 2

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

Nei pazienti con VWD e valori basali di VWF <0.30 IU/ml in cui il trattamento con desmopressina è considerato un'opzione (in primis pazienti con VWD tipo 1), è preferibile utilizzare la desmopressina sulla base dei risultati del test di infusione, utilizzare la desmopressina senza il dato di risposta al test di infusione o utilizzare i concentrati di VWF/FVIII e/o l'acido tranexamico?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con VWD
INTERVENTO:	Test con desmopressina e trattamento in base ai risultati, no test e trattamento con VWF, no test e trattamento con desmopressina, no test e trattamento con acido tranexamico
RISULTATI PRINCIPALI:	Efficacia emostatica; Sanguinamento postoperatorio; Efficacia emostatica; Eventi avversi del trattamento; Sanguinamento maggiore; Mortalità; Sanguinamento mestruale abbondante; Ospedalizzazione; Trasfusione; Eventi trombotici;
COLLOCAMENTO:	Ospedaliero
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTO D'INTERESSI:	**Sono state applicate la dichiarazione di conflitto di interessi e le politiche di gestione dei COI e tutti membri del panel hanno votato (determinando la direzione e la forza della raccomandazione).**

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è prioritario?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non lo so		Questo quesito è stato giudicato prioritario.

Effetti desiderabili

Come si comparano tra loro gli interventi in relazione agli effetti desiderabili?

GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<u>Strategie più efficaci:</u> sperimentazione e con trattamento con desmopressina basato sul risultato del test di infusione preliminare, terapia con concentrato di VWF o acido tranexamico senza test di desmopressina. <u>Strategia meno efficace:</u> trattamento con desmopressina senza test preliminare.	Le tabelle seguenti riassumono le prove relative agli effetti desiderabili e indesiderabili delle opzioni. Le tabelle 2, 3 e 4 presentano i dettagli delle prove.	Il panel ha giudicato sostanziali gli effetti desiderabili nel braccio con trattamento con desmopressina basato sul risultato del test di infusione preliminare e nel braccio con terapia con concentrato di VWF o acido tranexamico senza test di desmopressina e ha classificato entrambi gli interventi come i più efficaci. Il braccio con trattamento desmopressina senza test preliminare è stato giudicato il meno efficace con effetti desiderabili variabili.

Opzione 1: test con desmopressina + trattamento con desmopressina

Risultati	Impatto
Efficacia emostatica valutata come: eccellente/buona/efficace, se utilizzata come profilassi chirurgica	La percentuale di interventi chirurgici in cui i medici hanno valutato l'efficacia emostatica come eccellente/buona/efficace è stata del 94% (IC 95%, da 81 a 98%). Il numero totale degli interventi chirurgici è stato 211.
Sanguinamento postoperatorio valutato con: numero di pazienti	La percentuale di eventi chirurgici in cui i pazienti hanno manifestato sanguinamento postoperatorio è stata del 6% (IC 95%, da 0.02 a 0.14). Il numero totale di eventi chirurgici è stato 199.
Efficacia emostatica valutato come: buona/efficace, se utilizzata per il trattamento degli episodi emorragici	La percentuale di episodi di sanguinamento in cui i medici hanno valutato l'efficacia emostatica come buona/efficace è stata del 97% (IC 95%, da 79 a 100%). Il numero totale di episodi emorragici trattati è stato 29.
Eventi avversi del trattamento valutati con: diverse definizioni	Uno studio con 41 pazienti ha riportato che 10/41 hanno manifestato vomito, di cui 5 hanno dovuto essere ricoverati. Hanno anche riferito che 1 paziente su 41 ha manifestato iponatriemia. Un altro studio con 37 bambini ha riferito che tutti hanno manifestato una lieve iponatriemia e 2/37 hanno presentato una grave iponatriemia (1 dei quali si è associato a convulsioni).

Risultati	Importanza	Certezza delle prove (GRADO)
Efficacia emostatica valutata come: eccellente/buona/efficace, se utilizzata come profilassi chirurgica	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[UN]
Sanguinamento postoperatorio valutato con: numero di pazienti	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[UN]

Efficacia emostatica valutata come: buona/efficace, se utilizzata per il trattamento degli episodi emorragici	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[UN]
Eventi avversi del trattamento valutata con: diverse definizioni	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[UN]

a. Questa è una serie di casi non controllati

Opzione 2: trattamento con VWF o acido tranexamico senza test preliminare con desmopressina

Risultati	Impatto
Episodi di sanguinamento valutato con: Numero di episodi di sanguinamento o sanguinamento eccessivo sul numero totale di interventi chirurgici	Il rischio aggregato di episodi di sanguinamento è del 9% (IC al 95%, dal 2% al 34%). Il numero totale di interventi chirurgici è stato 247.
Efficacia emostatica valutata come: eccellente o buona rispetto al numero totale di interventi chirurgici	La percentuale di interventi chirurgici in cui l'efficacia è stata giudicata eccellente o buona è stata del 97% (IC 95%, da 88% a 99%). Il numero totale di interventi chirurgici è stato 205.
Eventi avversi valutati con: Grave e non grave, se utilizzata come profilassi chirurgica	La percentuale di partecipanti che hanno manifestato eventi avversi è stata del 2% (IC al 95%, da 0 a 31%). Gli eventi avversi segnalati non sono stati gravi. Il numero totale di interventi chirurgici è stato 205.
Necessità di trasfusione valutato con: quando utilizzato come profilassi chirurgica	La percentuale di interventi chirurgici per i quali è stata necessaria una trasfusione è stata dell'11% (IC 95%, dal 5% al 22%). Il numero totale degli interventi chirurgici è stato 55.
Efficacia emostatica valutata come: eccellente o buona se usata per trattare episodi emorragici	La percentuale di episodi emorragici in cui l'efficacia emostatica è stata giudicata eccellente o buona è stata del 96% (IC 95%, da 91% a 98%). Il numero totale di episodi emorragici trattati è stato 132.

Episodi di sanguinamento valutato con: numero di episodi di sanguinamento, se usata come profilassi a lungo termine	Il numero di episodi emorragici è stato ridotto da 30 a 16 quando si trattavano pazienti con TxA come profilassi a lungo termine invece del placebo
Eventi avversi valutati come: non gravi, se usata come profilassi a lungo termine	Uno studio in cui i pazienti hanno ricevuto TxA ha riferito che la percentuale di coloro che hanno manifestato cefalea è risultata del 60%, dolore alla schiena del 30% e dolore MSK del 40%. Il numero totale dei pazienti era 17.
Eccessivo sanguinamento postpartum	Sanguinamento eccessivo si è verificato in 1 parto su 17 (6%)

Risultati	Importanza	Certezza delle prove (GRADO)
Episodi di sanguinamento valutati con: Numero di episodi di sanguinamento o sanguinamento eccessivo sul numero totale di interventi chirurgici	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[un, b]
Efficacia emostatica valutato come: eccellente o buona rispetto al numero totale di interventi chirurgici	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[UN]
Eventi avversi valutati come: gravi e non gravi, se utilizzata in profilassi chirurgica	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[AC]
Necessità di trasfusione valutato con: quando utilizzato in profilassi chirurgica	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[UN]
Efficacia emostatica valutato con: giudicato eccellente o buono se usato per trattare episodi emorragici	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[UN]
Episodi di sanguinamento valutato con: numero di episodi di sanguinamento, se usato come profilassi a lungo termine	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[D]
Eventi avversi valutati come: non gravi, se usati come profilassi a lungo termine	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[D]
Eccessivo sanguinamento postpartum	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[anno Domini]

a. Questa è una serie di casi non controllati

b. L'incoerenza non spiegabile porta all'imprecisione. Valutato di un livello inferiore per entrambi.
c. L'IC mostra che il rischio può essere minimo così come importante
d. Dimensione del campione molto ridotta

Opzione 3: trattamento con desmopressina senza test preliminare con desmopressina

Risultati	Impatto
Emostasi durante gli episodi emorragici valutata come: proporzione di episodi con risposta eccellente, buona o scarsa	La percentuale di episodi in cui l'efficacia è stata eccellente è stata pari all'83% su 254 episodi e buona nel 14% degli episodi tra le persone con VWD di tipo 1 lieve. La proporzione di episodi in cui l'efficacia è stata eccellente è stata del 71% su 254 episodi e buona nel 18% degli episodi tra le persone con VWD di tipo 1 moderata.
Emostasi durante l'intervento chirurgico valutata con: Sanguinamento durante/intervento chirurgico	Uno studio ha riportato che il sanguinamento postoperatorio si è verificato in 1/14 pazienti che hanno ricevuto desmopressina. Un altro ha riferito che l'emostasi per la profilassi chirurgica era eccellente nel 93% dei pazienti con VWD di tipo 1 lieve e nel 73% dei pazienti con VWD di tipo 1 moderata.
Sanguinamento mestruale abbondante valutato con: Proporzione di casi con risposta	Uno studio che ha arruolato 22 pazienti ha riferito che il 77% ha risposto al trattamento (misurato con punteggio PBAC <100). Un altro studio che ha arruolato 172 pazienti con VWD ha riferito che l'efficacia nel controllare l'HMB era eccellente (1 dose per controllare l'HMB) o buona (2 dosi) nel 92% dei pazienti.
Ricovero ospedaliero valutato con: Durata in giorni se utilizzato in profilassi chirurgica	Il numero medio di giorni di ricovero è stato di 6,3
Eventi avversi: iponatriemia e iponatriemia grave quando utilizzati in profilassi chirurgica valutata con: Proporzione di pazienti	In uno studio con 63 pazienti, la percentuale di pazienti con iponatriemia (<136 mMol/L) è risultata del 65% e la percentuale di pazienti con iponatriemia grave (<130 mMol/L) è risultata del 9,5%. In un altro studio con 107 pazienti (101 dei quali con difetti della funzionalità piastrinica), la percentuale di pazienti con iponatriemia (<136 mMol/L) è risultata del 72% e la percentuale di pazienti con iponatriemia [grave] (<131 mMol/L) è risultata del 10,3%
Eventi avversi non gravi valutati con: mal di testa da lieve a moderato, rossore al viso se utilizzato come trattamento emorragico	La percentuale di pazienti che ha riferito di aver sperimentato: mal di testa era del 9%, rossore al viso era del 9% ed entrambi erano del 4,5%

Eventi avversi lievi e moderati valutati con: mal di testa, vampate, nausea, vertigini, astenia, vomito, edema periferico se utilizzato come profilassi chirurgica o trattamento emorragico	La percentuale di somministrazioni in cui sono stati segnalati eventi avversi è stata del 43% nei pazienti con VWD di tipo 1 lieve e del 14% in quelli con VWD di tipo 1 moderata

Risultati	Importanza	Certezza delle prove (GRADO)
Emostasi durante gli episodi emorragici valutata con: proporzione di episodi con risposta eccellente, buona o scarsa	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[UN]
Emostasi durante l'intervento chirurgico valutata con: Sanguinamento durante/intervento chirurgico	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[UN]
Sanguinamento mestruale abbondante valutato con: Proporzione dei casi con risposta	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[UN]
Ricovero ospedaliero valutato con: Durata in giorni se utilizzato in profilassi chirurgica	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[UN]
Eventi avversi: iponatriemia e iponatriemia grave quando utilizzati in profilassi chirurgica valutati con: Proporzione di pazienti	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[UN]
Eventi avversi: non gravi valutati con: mal di testa da lieve a moderato, rossore al viso se utilizzato come trattamento emorragico	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[UN]
Eventi avversi: lievi e moderati: mal di testa, vampate, nausea, vertigini, astenia, vomito, edema periferico se utilizzato come profilassi chirurgica o trattamento emorragico	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[UN]

a. Questa è una serie di casi non controllati

Effetti indesiderati

Come si comparano tra loro gli interventi in relazione agli effetti indesiderati?		
GIUDIZIO	**EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
Strategia con meno effetti collaterali: trattamento con VWF senza test; trattamento con desmopressina in base ai risultati del test; trattamento con acido tranexamico senza test Strategia con maggior rischio di eventi avversi: desmopressina in assenza dei risultati del test.	Vedi riquadro sopra. Alcuni effetti gravi sono risultati associati associati alla somministrazione di desmopressina: IM, convulsioni, iponatriemia. Gli effetti collaterali sono relativamente rari se si pongono in atto alcune misure preventive quali la restrizione di liquidi ed evitando desmopressina nei pazienti trattati con SSRI),	Il panel ha ritenuto che gli effetti indesiderati del t**rattamento con desmopressina in base ai risultati del test e del trattamento con VWF o acido tranexamico senza test preliminare** siano di modesta entità ma comunque importanti. Il panel ha ritenuto che gli effetti indesiderati del trattamento con desmopressina senza test preliminare siano moderati Il panel ha discusso i seguenti potenziali danni derivanti dalla somministrazione di desmopressina in assenza dei dati dei un'test preliminare: - La possibilità di peggioramento della trombocitopenia nella VWD di tipo 2B. - Fare affidamento su una risposta efficace quando la risposta effettiva è in realtà sconosciuta.

Certezza delle prove

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso	La certezza delle prove è molto bassa. Tutte le prove provengono da serie di casi, in cui non vi è alcun confronto tra le alternative. È probabile che le inferenze relative al confronto delle alternative basate su serie di casi siano fortemente distorte.	Il panel ha evidenziato l'eterogeneità nelle popolazioni del sottotipo VWD incluse negli studi della revisione sistematica e nei 2 diversi corpi di serie di casi, con conseguente bias secondario alla mancanza di confronti diretti.

Valori C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?		
GIUDIZIO	**EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Incertezza o variabilità importante ● Incertezza o variabilità possibilmente importante ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna prova trovata.	- Il panel concorda sul fatto che esiste un'importante incertezza o variabilità in quanto vi sono pazienti che attribuiscono un valore elevato ai potenziali benefici della preliminare test con desmopressina e altri che attribuiscono un valore elevato al rischio di effetti collaterali secondari al test con desmopressina.
Bilancio degli effetti Quale intervento favorisce il miglior bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati?		
GIUDIZIO	**EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
Miglior equilibrio: trattamento con desmopressina in base ai risultati del test, trattamento con VWF senza test preliminare con desmopressina, trattamento con acido tranexamico in assenza di test con desmopressina. Peggiore equilibrio: trattamento con desmopressina in assenza dei risultati del test.		Il panel ha ritenuto che il t**rattamento con desmopressina in base ai risultati del test e il trattamento con VWF o acido tranexamico senza test preliminare siano** probabilmente più efficaci e meno dannosi del trattamento con desmopressina senza test preliminare. Anche se esiste una possibile importante incertezza o variabilità, il bilancio degli effetti è favorevole all'esecuzione del test con desmopressina e al trattamento in base ai risultati o al trattamento con concentrato di VWF e/o acido tranexamico se la risposta al test con desmopressina non è nota.
Risorse richieste Quante risorse sono necessarie (costi)?		
GIUDIZIO	**EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

Strategia meno costosa: trattamento con acido tranexamico senza test con desmopressina Costi intermedi: trattamento con desmopressina senza test con desmopressina Strategia più costosa: trattamento con VWF, trattamento con desmopressina in base ai risultati del test.	Nessuna prova trovata	

Certezza dell'evidenza delle risorse necessarie

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

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ● Nessuno studio incluso	Nessuna prova trovata	Nessuno

Costo-efficacia

Quale intervento presenta un rapporto costo-efficacia più favorevole?

GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuno studio incluso	Nessuna prova trovata	Nessuno

Equità

Se consigliato, quale intervento ridurrebbe maggiormente le disuguaglianze di salute?

GIUDIZIO	PROVE DI RICERCA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Maggior riduzione: trattamento con desmopressina in assenza dei risultati del test. Riduzione intermedia: - trattamento con VWF in assenza dei risultati del test. . trattamento con acido tranexamico in assenza dei risultati del test. Minore riduzione: trattamento con desmopressina in base ai risultati del test	Nessuna prova trovata	Il panel concorda sul fatto che raccomandare un test con desmopressina seguito da trattamento basato sui risultati consentirà ai pazienti di ottenere una risposta consolidata e di beneficiare del trattamento. Il panel ha osservato che questa strategia potrebbe essere in grado di risparmiare risorse costose.

Accettabilità

Quale intervento è più accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Migliore accettabilità: trattamento con VWF in assenza dei risultati del test trattamento con desmopressina in base ai risultati del test	Nessuna prova trovata.	Tutti i membri del panel hanno affermato che la maggior parte dei pazienti è disposta a sottoporsi a un test desmopressina, ma che l'esecuzione del test con desmopressina in termini di tempo e prelievi di sangue ripetuti potrebbe costituire talvolta un ostacolo per

Peggiore accettabilità: trattamento con desmopressina in assenza dei risultati del test.		l'accettabilità. Alcuni pazienti potrebbero non accettare test con desmopressina per il timore di eventi avversi. Quando è stato chiesto se i pazienti fossero disposti a non sottoporsi al test, con l'eccezione del rappresentante dei pazienti, il resto del panel non ha ritenuto plausibile questa ipotesi.

Fattibilità

Quale intervento è più fattibile da realizzare?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Strategia più fattibile: non eseguire test e trattare con acido tranexamico, VWF e desmopressina Fattibilità intermedia: test con desmopressina e trattamento in base ai risultati	Nessuna prova trovata	

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

	PROVA DESMOPRESSINA E TRATTAMENTO SECONDO I RISULTATI	NESSUNA PROVA E TRATTAMENTO CON VWF	NESSUNA PROVA E TRATTAMENTO CON DESMOPRESSINA	NESSUNA PROVA E TRATTAMENTO CON ACIDO TRANEXAMICO
PROBLEMA	SÌ			
EFFETTI DESIDERATI	★★★	★★★	★	★★★
EFFETTI INDESIDERATI	★★★	★★★	★	★★★
CERTEZZA DELLE PROVE	Molto basso			
VALORI	Possibile incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	★★★	★★★	★	★★★
RISORSE RICHIESTE	★	★	★★	★★★
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Nessuno studio incluso			
EFFICACIA DEI COSTI	Nessuno studio incluso			
EQUITÀ	★	★★	★★★	★★
ACCETTABILITÀ	★★★	★★★	★	
FATTIBILITÀ	★★	★★	★★★	★★

★★★Classificata come migliore opzione in base al fattore considerato per formulare la raccomandazione
★★Classificata come opzione intermedia in base al fattore considerato per formulare la raccomandazione
★Classificata come opzione peggiore in base al fattore considerato per formulare la raccomandazione

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con VWD e valori basali di VWF <0.30 IU/ml in cui il trattamento con desmopressina è considerato un'opzione (in primis pazienti con VWD tipo 1), il panel suggerisce l'utilizzo della desmopressina in base al risultato di un test di infusione piuttosto che il trattamento con concentrato di VWF/FVIII e/o acido tranexamico. Il panel suggerisce di non utilizzare la desmopressina in assenza del dato di risposta al test di infusione.

(Raccomandazione condizionale, basata su prove di certezza molto basse).

Osservazioni:
- Questa raccomandazione non si applica ai pazienti per i quali la desmopressina non rappresenta un'opzione terapeutica (ad esempio VWD tipo 3*).
- *Desmopressina è generalmente inefficace nella VWD di tipo 3 e controindicata nella VWD di tipo 2B a causa del rischio di trombocitopenia associato al rilascio di VWF anomalo con aumentata affinità per il recettore piastrinico Ib.
- Molti pazienti con VWD di tipo 2 non rispondono alla desmopressina.
- I pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, comprese sedi anatomiche in cui anche una piccola quantità di sanguinamento può causare danni critici agli organi (ad esempio intervento chirurgico al sistema nervoso centrale), non devono essere trattati con desmopressina come unica terapia.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA: La somministrazione di desmopressina a pazienti con VWD di tipo 2B è controindicata per il rischio di trombocitopenia secondaria al rilascio di VWF anomalo con aumentata affinità per il recettore piastrinico Ib. Inoltre, la desmopressina è generalmente controindicata nei pazienti con malattie cardiovascolari, nei pazienti di età inferiore ai 2 anni, e nelle pazienti in gravidanza con preeclampsia (precauzioni in gravidanza). Inoltre, la desmopressina può non essere efficace nei pazienti con VWD di tipo 1C nel contesto di un intervento chirurgico

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA: I pazienti trattati con desmopressina sono a rischio di iponatremia da ritenzione idrica. I pazienti devono essere trattati solo con soluzione salina normale con limitazione dell'assunzione di liquidi per via orale.

Giustificazione

La raccomandazione condizionale per test e il trattamento con desmopressina basata sui risultati rispetto al trattamento con acido tranexamico o concentrato di fattore VWF senza esecuzione del test attribuisce un valore elevato all'aumento di equità atteso se questa opzione viene raccomandata. Entrambe le opzioni sono giudicate efficaci e sicure, ma esistono prove di qualità molto bassa per i loro effetti.
La raccomandazione condizionale contro il trattamento con desmopressina in assenza di risultati del test attribuisce un valore elevato alla probabile mancanza di benefici, al rischio potenziale di maggiori effetti collaterali e alla minore accettabilità rispetto alle altre alternative. I costi e il rapporto costo-efficacia non hanno avuto un impatto importante in questa raccomandazione.

Priorità di ricerca

Il panel ha suggerito ricerche future: nessuna

Riferimenti

1. James AH, Konkle BA, Kouides P, et al. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. Haemophilia. 2015;21(1):81-87.
2. Federici AB, Barillari G, Zanon E, et al. Efficacy and safety of highly purified, doubly virus-inactivated VWF/FVIII concentrates in inherited von Willebrand ' s disease: results of an Italian cohort study on 120 patients characterized by bleeding severity score. Haemophilia. 2010;16(1):101-110.
3. Dunkley S, Baker RI, Pidcock M, et al. Clinical efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate BIOSTATE in patients with von Willebrand ' s disease: a prospective multi-centre study. Haemophilia. 2010;16(4):615-624.
4. Bonduel M, Frontroth JP, Hepner M, Sciuccati G, Feliu-Torres A, Pieroni G. Von Willebrand disease in children: diagnosis and management of a pediatric cohort in one single center in Argentina. Semin

Thromb Hemost. 2011;37(5):560-567.
5. Federici AB, Sacco R, Stabile F, Carpenedo M, Zingaro E, Mannucci PM. Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases. Haemophilia. 2000;6(2):71-77.
6. Jim´enez-Yuste V, Prim MP, De Diego JI, et al. Otolaryngologic surgery in children with von Willebrand disease. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(12):1365-1368.
7. Nitu-Whalley IC, Griffioen A, Harrington C, Lee CA. Retrospective review of the management of elective surgery with desmopressin and clotting factor concentrates in patients with von Willebrand disease. Am J Hematol. 2001;66(4):280-284.
8. Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, Fressinaud E, Trossa¨ert M, Mercier J. Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. Oral Surg OralMed Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002;93(3):247-250.
9. Sanchez-Luceros A, Meschengieser SS, Woods AI, et al. Biological and clinical response to desmopressin (DDAVP) in a retrospective cohort study of children with low von Willebrand factor levels and bleeding history. Thromb Haemost. 2010;104(5):984-989.
10. Weston H, Just S, Williams B, Rowell J, Kennedy GA. PFA-100 testing for pretherapeutic assessment of response to DDAVP in patients with von Willebrand ’ s disease. Haemophilia. 2009;15(1):372-373.
11. Witmer CM, Elden L, Butler RB, Manno CS, Raffini LJ. Incidence of bleeding complications in pediatric patients with type 1 von Willebrand disease undergoing adenotonsillar procedures. J Pediatr. 2009;155(1):68-72.
12. Eghbali A, Melikof L, Taherahmadi H, Bagheri B. Efficacy of tranexamic acid for the prevention of bleeding in patients with von Willebrand disease and Glanzmann thrombasthenia: a controlled, before and after trial. Haemophilia. 2016;22(5):e423-e426.
13. Federici AB, Baudo F, Caracciolo C, et al. Clinical efficacy of highly purified, doubly virus-inactivated factor VIII/von Willebrand factor concentrate(Fanhdi) in the treatment of von Willebrand disease: a retrospective clinical study. Haemophilia. 2002;8(6):761-767.
14. Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, et al. Von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. Haemophilia. 2011;17(6):895-905.
15. Seaman CD, Ragni MV. Periprocedural management of von Willebrand disease: an institutional experience. Haemophilia. 2019;25(3):e199-e203.
16. Zulfikar B, Koc B, Ak G, et al. Surgery in patients with von Willebrand disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27(7):812-816.
17. Tagliaferri A, Castaman G, Di Perna C, et al. Cancers in patients with von Willebrand disease: a survey from the Italian association of hemophilia centres.Semin Thromb Hemost. 2016;42(1):36-41.
18. Amesse LS, Pfaff-Amesse T, Leonardi R, Uddin D, French JA 2nd. Oral contraceptives and DDAVP nasal spray: patterns of use in managing VWD-associated menorrhagia: a single-institution study. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27(7):357-363.
19. Davidson HC, Stapleton AL, Casselbrant ML, Kitsko DJ. Perioperative incidence and management of hyponatremia in VWD patients undergoing adenotonsillectomy. Laryngoscope. 2011;121(7):1399-1403.
20. Gorzelnik A, Jablonska-Jesionowska M, Zawadzka-Glos L, Klukowska A. Perioperative management of children with von Willebrand disease and tonsillar hypertrophy in ent department of children hospital in Warsaw Medical University. New Medicine. 2012;2012(4):99-101.
21. Leissinger C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. Haemophilia. 2001;7(3):258-266.

QUESITO 3

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

Nei pazienti con VWD e patologie cardiovascolari con indicazione ad un trattamento antiaggregante o anticoagulante, è preferibile utilizzare tale trattamento?	
POPOLAZIONE:	pazienti affetti da VWD
INTERVENTO:	agenti antipiastrinici/terapia anticoagulante
CONFRONTO:	nessun trattamento
RISULTATI PRINCIPALI:	Mortalità; Eventi trombotici; Sanguinamento maggiore; Eventi avversi gravi; Ospedalizzazione; Trasfusione; qualità della vita correlata alla salute; Sanguinamento mestruale abbondante;
SETTING:	Ospedaliero
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTO D'INTERESSI:	**Sono state applicate la dichiarazione di conflitto di interessi e le politiche di gestione dei COI e tutti membri del panel hanno votato (determinando la direzione e la forza della raccomandazione).**

VALUTAZIONE

Problema Il problema è prioritario?		
GIUDIZIO	**EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non lo so		Questo quesito è stato giudicato prioritario.

Effetti desiderabili

Come si comparano tra loro gli interventi in relazione agli effetti indesiderati?

GIUDIZIO

- ○ Banale
- ○ Piccolo
- ○ Moderato
- ● Grande
- ○ Varia
- ○ Non lo so

EVIDENZA

Di seguito è riportato un riepilogo del profilo delle prove, presentato con i dettagli nella Tabella 3.

Risultati	Impatto
Mortalità valutato con: numero di pazienti	In uno studio, 1 paziente affetto da emofilia è morto dopo aver subito un'emorragia post-traumatica intracranica 11 anni dopo l'inizio del trattamento
Eventi trombotici valutato con: numero di pazienti	In uno studio i ricercatori riferiscono che nessuno dei 6 pazienti che hanno ricevuto LMWH o warfarin ha avuto eventi tromboembolici. In un altro studio, 1 paziente affetto da emofilia ha manifestato un'ischemia critica degli arti inferiori dopo 2 anni.
Emorragia importante valutato con: numero di pazienti	In uno studio in cui 26 pazienti affetti da VWD hanno ricevuto il trattamento, è stato osservato un sanguinamento maggiore. In un altro studio in cui 8 pazienti hanno ricevuto il trattamento, sono stati osservati 3 eventi di sanguinamento maggiore: 1 emopericardio in un paziente con emofilia, 1 sanguinamento gastrointestinale a 13 mesi in un paziente con VWD e 1 sanguinamento post-traumatico intracranico a 11 anni in un paziente con emofilia.

Risultati	Importanza	Certezza delle prove (GRADO)
Mortalità valutato con: numero di pazienti	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b, c]
Eventi trombotici valutato con: numero di pazienti	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b, c]
Emorragia importante valutato con: numero di pazienti	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a,c,d,e]

a. Si tratta di serie di casi non controllati e quindi il rischio di bias è molto serio
b. Il singolo evento segnalato si è verificato in un paziente affetto da emofilia
c. Numero molto ridotto di pazienti ed eventi

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Sulla base della loro esperienza e delle prove, il panel ha ritenuto che gli effetti attesi degli anticoagulanti fossero sostanziali.

Il panel ha discusso la grande quantità di prove indirette in pazienti senza disturbi emorragici a sostegno dell'efficacia della terapia antiaggregante/anticoagulante nel prevenire eventi cardiovascolari nei pazienti con indicazione clinica.

d. Il tasso di sanguinamento maggiore è molto più elevato in uno degli studi rispetto all'altro e ciò potrebbe anche avere a che fare con assenza di confronti diretti.
e. La metà degli eventi si è verificata in pazienti affetti da emofilia.

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZIO

○ Grande
● Moderato
○ Piccolo
○ Banale
○ Varia
○ Non lo so

EVIDENZA

Di seguito è riportato un riepilogo del profilo delle prove.

Risultati	Impatto
Mortalità valutato con: numero di pazienti	In uno studio, 1 paziente affetto da emofilia è deceduto in seguito ad un'emorragia post-traumatica intracranica 11 anni dopo l'inizio del trattamento
Eventi trombotici valutato con: numero di pazienti	In uno studio i ricercatori riferiscono che nessuno dei 6 pazienti trattati con LMWH o warfarin ha subito eventi tromboembolici. In un altro studio, 1 paziente affetto da emofilia ha manifestato un'ischemia critica degli arti inferiori dopo 2 anni.
Emorragia importante valutato con: numero di pazienti	In uno studio in cui 26 pazienti affetti da VWD sono stati trattati con antiaggreganti o anticoagulanti, è stato osservato un sanguinamento maggiore. In un altro studio in cui 8 pazienti hanno ricevuto il trattamento, sono stati osservati 3 eventi di sanguinamento maggiore: 1 emopericardio in un paziente con emofilia, 1 sanguinamento gastrointestinale a 13 mesi in un paziente con VWD e 1 sanguinamento post-traumatico intracranico a 11 anni in un paziente con emofilia.

Risultati	Importanza	Certezza delle prove (GRADO)
Mortalità valutato con: numero di pazienti	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b, c]
Eventi trombotici valutato con: numero di pazienti	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b, c]

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel ha giudicato moderati gli effetti indesiderati degli antipiastrinici e degli anticoagulanti.

Il panel ha discusso quanto segue:
- Gli eventi descritti negli studi sono eventi avversi gravi che hanno portato il panel a concordare sul giudizio di effetti indesiderati moderati
- La probabilità che si verifichino questi effetti indesiderati dipende dal tipo di anticoagulante, dal fenotipo emorragico del singolo paziente e dal tipo di malattia.

È probabile che gli effetti indesiderati varino ampiamente a seconda della gravità della VWD dell'individuo.

Emorragia importante valutato con: numero di pazienti	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a,c,d,e]	

a. Si tratta di serie di casi non controllati e quindi il rischio di bias è molto alto.
b. Il singolo evento segnalato si è verificato in un paziente affetto da emofilia
c. Numero molto ridotto di pazienti ed eventi
d. Il tasso di sanguinamento maggiore è molto più elevato in uno degli studi rispetto all'altro e ciò potrebbe anche avere a che fare con un fatto indiretto.
e. La metà degli eventi si è verificata in pazienti affetti da emofilia.

Certezza delle prove

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso	Le prove provengono da serie di casi, il che le rende ad altissimo rischio di bias. Inoltre c'è un alto rischio di bias a causa dell'imprecisione e dell'assenza di confronti diretti. Vedere la tabella per i dettagli sulla valutazione della certezza delle prove.	Nessuno

Valori

C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Importante incertezza o variabilità ○ Incertezza o variabilità possibilmente importante ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna prova trovata.	Il panel ha osservato la necessità di condividere il processo decisionale con questi pazienti discutendo i benefici e ii rischi associati alla terapia antiaggregante/anticoagulante. I membri del panel hanno convenuto che la decisione potrebbe essere più semplice per i pazienti che hanno già esperito un evento cardiovascolare. Il panel ha ipotizzato un'importante variabilità tra i pazienti riguardo alla percezione dei benefici e dei rischi.

Bilancio degli effetti

Quale intervento favorisce il miglior bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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		Considerati i potenziali sostanziali benefici a fronte dei moderati potenziali effetti negativi associati alla terapia antiaggregante/anticoagulante, anche in relazione alla verosimile incertezza e variabilità dell'interpretazione dei pazienti del bilancio degli esiti, il panel ha ritenuto che l'evidenza probabilmente favorisca l'uso di antipiastrinici o anticoagulanti. Il panel ha inoltre considerato quanto segue: - Il decorso della malattia per i pazienti in questo scenario è dinamico. Il rischio di complicanze per i pazienti con malattie cardiovascolari aumenta nel tempo e molto probabilmente i pazienti avrebbero beneficio dalle terapie antipiastriniche o anticoagulanti. - Il panel ha quindi sottolineato la priorità nella gestione del rischio cardiovascolare e la necessità di un piano di trattamento personalizzato associato ad un'educazione approfondita del paziente.

Risorse richieste

Quante risorse sono necessarie (costi)?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi trascurabili ○ Risparmio moderato ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non lo so	Nessuna prova trovata	- Il panel ha ritenuto che i costi della terapia antiaggregante/anticoagulante siano trascurabili. Tuttavia, se la profilassi emorragica diventasse necessaria, il costo diventerebbe moderato o elevato.

Certezza dell'evidenza delle risorse necessarie

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

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ● Nessuno studio incluso	Nessuna prova trovata	Nessuno.

Costo-efficacia

Quale intervento presenta un rapporto costo-efficacia più favorevole?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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 ● Nessuno studio incluso	Nessuna prova trovata	Nessuno.

Equità

Se consigliato, quale intervento ridurrebbe maggiormente le disuguaglianze di salute?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente aumentato ○ Aumento ○ Varia ○ Non lo so	Nessuna prova trovata	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZIO	**EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non lo so	Nessuna prova trovata	Il panel ha ritenuto che la terapia antiaggregante/anticoagulante sia accettata dalla maggior parte dei pazienti.

Fattibilità L'intervento è realizzabile?		
GIUDIZIO	**EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non lo so	Nessuna prova trovata	.

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
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

	GIUDIZIO						
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			
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	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 VWD e patologie cardiovascolari con indicazione ad un trattamento antiaggregante o anticoagulante, il panel suggerisce di utilizzare tale trattamento (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa delle evidenze di accuratezza diagnostica (Å◯◯◯).

Osservazioni:

Il panel sottolinea la necessità di rivalutare periodicamente il rischio di sanguinamento.

Indicazione di buona pratica clinica:

I pazienti candidati al trattamento antiaggregante/anticoagulante necessitano di una valutazione del rischio individuale ischemico ed emorragico da parte di un team multidisciplinare comprendente specialisti di medicina cardiovascolare ed ematologia. Contestualmente è importante educare il paziente sui rischi e benefici derivanti dall'uso di antipiastrinici o anticoagulanti.

Giustificazione

Il trattamento con terapia antiaggregante/anticoagulante in pazienti con VWD con indicazione cardiovascolare è probabile che si traduca in benefici sostanziali e in danni moderati. La qualità delle prove è molto bassa e vi è un'importante variabilità nel modo in cui i pazienti bilanciano i benefici e i rischi. Il panel ha considerato probabile che la maggior parte dei pazienti preferisca ricevere un trattamento per l'indicazione cardiovascolare nonostante il rischio emorragico. Questa raccomandazione attribuisce un valore elevato agli importanti effetti desiderabili attesi con la profilassi antiaggregante o anticoagulante. La terapia antiaggregante o anticoagulante è poco costosa, fattibile e probabilmente accettabile per la maggior parte dei pazienti.

Priorità di ricerca

Il panel ha suggerito ricerche future:

- Studi sull'uso della profilassi in pazienti affetti da VWD trattati con antipiastrinici o anticoagulanti
- studi sull'incidenza di malattie cardiovascolari nei pazienti con VWD

Riferimenti

1. Alesci SR, Krekeler S, Miesbach W. Aspirin or clopidogrel therapy in patients with bleeding disorders (hemophilia and von Willebrand disease). Hamostaseologie. 2010;30(1):A58.
2. Alesci S, Krekeler S, Seifried E, Miesbach W. Platelet inhibition and bleeding complications in patients with haemophilia/von Willebrand ' s disease and coronary artery disease. Haemophilia. 2012;18(5):e364-e365.
3. Piel-Julian ML, Thiercelin-Legrand MF, Moulis G, Voisin S, Claeyssens S, Sailler L. Antithrombotic therapy management in patients with inherited bleeding disorders and coronary artery disease: a single-centre experience. Haemophilia. 2020;26(2):e34-e37.

QUESITO 4

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

Nei pazienti con VWD candidati ad interventi di chirurgia maggiore, è preferibile mantenere il livello di fattore VIII > 0.50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento o mantenere il livello di attività del VWF > 0.50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento?	
POPOLAZIONE:	pazienti con VWD sottoposti a interventi di chirurgia maggiore
INTERVENTO:	mantenimento del livello di FVIII >0. 50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento
CONFRONTO:	mantenimento del livello di VWF >0. 50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento
COLLOCAMENTO:	OSPEDALIERO
PROSPETTIVA:	SSN
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**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non lo so		Questo quesito è stato giudicato prioritario
Effetti desiderabili Come si comparano tra loro gli interventi in relazione agli effetti desiderabili?		
GIUDIZIO	**EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

<table>
<tr>
<td>○ Banale
○ Piccolo
○ Moderato
○ Grande
○ Varia
● Non lo so</td>
<td>
<table>
<tr><th>Study</th><th>FVIII levels</th><th>VWF levels</th><th>Hemostatic efficacy</th></tr>
<tr><td>Khair 2015</td><td>Mean Max, 134.4</td><td>Mean max, 92.4</td><td>Excellent, 92%
Good, 4%
Poor, 4%</td></tr>
<tr><th>Study</th><th>FVIII levels</th><th>VWF levels</th><th>Postoperative bleeding complications</th></tr>
<tr><td>Khair 2015</td><td>Mean Max, 134.4</td><td>Mean max, 92.4</td><td>0</td></tr>
<tr><th>Study</th><th>FVIII levels</th><th>VWF levels</th><th>Adverse events</th></tr>
<tr><td>Khair 2015</td><td>Mean Max, 134.4</td><td>Mean max, 92.4</td><td>0</td></tr>
<tr><th>Study</th><th>FVIII levels</th><th>VWF levels</th><th>Thrombotic events</th></tr>
<tr><td>Khair 2015</td><td>Mean Max, 134.4</td><td>Mean max, 92.4</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Dunkley, 2010</td><td>Median (IQR), 115 (97-134)</td><td>Median (IQR), 85 (67-103)</td><td>0</td></tr>
</table>
</td>
<td>Sulla base delle limitate evidenze disponibili, il panel non ha potuto esprimere un giudizio in merito all'entità degli effetti desiderati derivanti dal mantenimento del livello di fattore VIII >0.5 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento chirurgico rispetto al mantenimento del livello di attività del VWF >0.5 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento.</td>
</tr>
</table>

Study	FVIII levels	VWF levels	Hemostatic efficacy
Rugeri, 2016	Median (IQR), 174 (153-220)	Median (IQR), 210 (87-210)	Excellent, 74% Good, 11% Fair, 5% Poor, 11%
Borel-Derlon, 2007	Median (IQR), 240 (100-314)	Median (IQR), 94 (48-136)	Excellent, 84% Good, 16%
Dunkley, 2010	Median (IQR), 115 (97-134)	Median (IQR), 85 (67-103)	100%
Study	**FVIII levels**	**VWF levels**	**Major Bleeding**
Rugeri, 2016	Median (IQR), 174 (153-220)	Median (IQR), 210 (87-210)	5%
Borel-Derlon, 2007	Median (IQR), 240 (100-314)	Median (IQR), 94 (48-136)	0
Study	**FVIII levels**	**VWF levels**	**Hemoglobin drop or RBC transfusion**
Srivastava 2017	Mean (range), 92 (82-102)	Mean (range), 41 (32-50)	6.70%
Borel-Derlon, 2007	Median (IQR), 240 (100-314)	Median (IQR), 94 (48-136)	3%
Dunkley, 2010	Median (IQR), 115 (97-134)	Median (IQR), 85 (67-103)	20%
Study	**FVIII levels**	**VWF levels**	**Symptomatic VTE**
Rugeri, 2016	Median (IQR), 174 (153-220)	Median (IQR), 210 (87-210)	0.00%
Srivastava 2017	Mean (range), 92 (82-102)	Mean (range), 41 (32-50)	0%
Study	**FVIII levels**	**VWF levels**	**Wound infection**
Rugeri, 2016	Median (IQR), 174 (153-220)	Median (IQR), 210 (87-210)	0.00%
Study	**FVIII levels**	**VWF levels**	**Receiving =/>2 units**
Rugeri, 2016	Median (IQR), 174 (153-220)	Median (IQR), 210 (87-210)	58.00%
Study	**FVIII levels**	**VWF levels**	**Estimated blood loss**
Rugeri, 2016	Median (IQR), 174 (153-220)	Median (IQR), 210 (87-210)	427 (70-1500) ml
Study	**FVIII levels**	**VWF levels**	**Duration of hospitalization**
Rugeri, 2016	Median (IQR), 174 (153-220)	Median (IQR), 210 (87-210)	5 (3-13) days

Effetti indesiderati

Come si comparano tra loro gli interventi in relazione agli effetti indesiderati?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grande ○ Moderato ○ Piccolo ○ Banale ○ Varia	Vedi tabelle nel dominio “Effetti desiderabili”	Sulla base delle limitate evidenze disponibili, il panel non ha potuto esprimere un giudizio sull'entità degli effetti indesiderati derivanti dal mantenimento del livello di fattore VIII >0.5 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento chirurgico rispetto al

● Non lo so		mantenimento del livello di attività del VWF >0.5 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento. In base al disegno degli studi, non vi è evidenza che i pazienti abbiano ricevuto solo il fattore VIII o solo il VWF.

Certezza delle prove

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso	La certezza delle prove è molto bassa. In assenza di studi comparativi informativi per il quesito sono stati presi in considerazione solo serie di casi.	Il panel ha osservato che l'evidenza disponibile è solo di tipo indiretto.

Valori

C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Incertezza o variabilità importante ○ Incertezza o variabilità possibilmente importante ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna prova trovata	Il panel ha osservato che verosimilmente la maggior parte dei pazienti attribuisca un valore elevato alla prevenzione del sanguinamento rispetto a qualsiasi potenziale effetto avverso degli interventi considerati in questa raccomandazione.

Bilancio degli effetti

Quale intervento favorisce il miglior bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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	Nessuna prova trovata.	La limitata evidenza disponibile non consente di esprimere un giudizio sul bilancio degli effetti del mantenimento di un livello di FVIII > 0.5 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento chirurgico rispetto al mantenimento di un livello di attività del VWF > 0.5 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento chirurgico giorni dopo l'intervento chirurgico.

Risorse richieste

Quante risorse sono necessarie (costi)?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi trascurabili ○ Risparmio moderato ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non lo so	Nessuna prova trovata.	Il panel ha ritenuto che non ci siano differenze importanti nei costi tra i 2 interventi.

Certezza dell'evidenza delle risorse necessarie

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

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ● Nessuno studio incluso	Nessuna prova trovata.	Nessuno.

Costo-efficacia

Quale intervento presenta un rapporto costo-efficacia più favorevole?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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 ● Nessuno studio incluso	Nessuna prova trovata.	Nessuno.

Equità

Se consigliato, quale intervento ridurrebbe maggiormente le disuguaglianze di salute?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente aumentato ○ Aumento ○ Varia ○ Non lo so	Nessuna prova trovata	Dato che i livelli di FVIII sono più facilmente ottenibili di routine, è più probabile che la raccomandazione di mantenere livelli di FVIII >0.5 UI/mL per almeno 3 giorni piuttosto che mantenere livelli di attività del VWF >0.5 UI/mL per almeno 3 giorni favorisca l'equità.

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ● Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non lo so	Nessuna prova trovata	Alcuni membri del panel hanno affermato che non riterrebbero sicuro mantenere solo uno dei livelli > 0.5 UI/mL per 3 giorni. Alcuni hanno affermato che i medici potrebbero sentirsi sicuri se ci fossero prove di buona qualità a sostegno di questa raccomandazione. Il panel ha osservato che verosimilmente esiste una variabilità nell'accettazione dei medici in Italia riguardo al mantenimento >0,50 UI/ml del solo livello di FVIII rispetto al mantenimento del solo livello di VWF. Alcuni membri del panel hanno osservato che mantenere i livelli di FVIII >0,50 UI/ml sia sufficiente per garantire un'emostasi efficace argomentando che storicamente i pazienti sono stati monitorati con i livelli di FVIII e che non esistono dimostrazioni di maggior sanguinamento in assenza del monitoraggio dei livelli di VWF. In definitiva il panel ha concluso che è improbabile che un'opzione sia più accettabile dell'altra.

Fattibilità

L'intervento è realizzabile?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non lo so	Nessuna prova trovata.	Il panel ha osservato che non tutti i laboratori in Italia sono in grado di monitorare quotidianamente i livelli di VWF e che in questi casi sia accettabile eseguire solo il dosaggio del FVIII per almeno 3 giorni dopo l'intervento. Il panel ha anche discusso la necessità che i laboratori di II livello per la gestione deL paziente con VWD siano dotati di tests automizzati per la determinazione del VWF

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
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			
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	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

	GIUDIZIO						
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 VWD candidati ad interventi di chirurgia maggiore il panel suggerisce di mantenere entrambi i livelli di VWF e FVIII > 0.50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze)

Nel sottogruppo di pazienti con VWD di tipo 1 candidati ad interventi di chirurgia maggiore nei centri con difficoltà logistiche ad effettuare quotidianamente il dosaggio del VWF, il panel il panel suggerisce di mantenere esclusivamente livelli di FVIII > 0.50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze)

Osservazioni
- Il panel raccomanda quando possibile la dotazione di strumentazione automatica per la determinazione dl VWF
- I livelli target specifici di FVIII e VWF devono essere individualizzati in base al paziente e al fenotipo emorragico, al tipo di procedura, alla disponibiltà dei test.
- La durata del mantenimento del livello target può variare in base alla tipologia dell'intervento chirurgico.

Giustificazione

Non ci sono prove riguardo al confronto diretto tra le due opzioni. Anche se è più probabile che il dosaggio quotidiano del FVIII sia più facile da implementare, il panel ha considerato improbabile che i medici scelgano solo una delle opzioni. Pertanto, il panel suggerisce quando possibile di mantenere sia il livello di attività del VWF che il livello di FVIII > 0.5 UI/mL per almeno 3 giorni nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico maggiore.
Anche se mantenere il livello del Fattore VIII al di sopra di 0.50 UI/mL per 3 giorni dopo l'intervento chirurgico può essere logisticamente più semplice, il panel ha osservato che la sola somministrazione del FVIII in linea teorica potrebbe non garantire un'emostasi ottimale in quanto non verrebbero supportati i molteplici ruoli fisiologici svolti dal VWF nel processo emostatico.

Considerazioni sui sottogruppi

I pazienti affetti da VWD, di tipo 2 e 3 potrebbero non raggiungere un'emostasi adeguata se dopo l'intervento vengono mantenuti solo i livelli di Fattore VIII.

Priorità di ricerca

Trial clinico randomizzato relativa al mantenimento dell'attività del Fattore VIII e/o dei livelli di VWF > 0.50 UI/mL per almeno 3 giorni dopo l'intervento chirurgico.

Riferimenti

1. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. J Thromb Haemost. 2007;5(6):1115-1124.
2. Dunkley S, Baker RI, Pidcock M, et al. Clinical efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate BIOSTATE in patients with von Willebrand's disease: a prospective multi-centre study. Haemophilia. 2010;16(4):615-624.
3. Khair K, Batty P, Riat R, et al. Wilate use in 47 children with von Willebrand disease: the North London paediatric haemophilia network experience. Haemophilia. 2015;21(1):e44-e50.
4. Hazendonk HCAM, Heijdra JM, de Jager NCB, et al; "OPTI-CLOT " and " WIN " study group. Analysis of current perioperative management with Haemate®P/Humate P® in von Willebrand disease: Identifying the need for personalized treatment. Haemophilia. 2018;24(3):460-470.
5. Rugeri L, Ashrani AA, Nichols WL, Trousdale RT, Pruthi RK. A single-centre study of haemostatic outcomes of joint replacement in von Willebrand disease and control patients and an analysis of the literature. Haemophilia. 2016;22(6):934-942.
6. Srivastava A, Serban M, Werner S, Schwartz BA, Kessler CM; Wonders Study Investigators. Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate (wilate®) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures. Haemophilia. 2017;23(2):264-272.
7. Windyga J, von Depka-Prondzinski M; European Wilate® Study Group. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. Thromb Haemost. 2011; 105(6):1072-1079.

QUESITO 5

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

Nei pazienti con VWD candidati ad interventi di chirurgia minore o a procedure invasive minori, è preferibile ottenere livelli pre-intervento di attività di VWF/FVIII > ≥0.50 IU/mL (mediante desmopressina o concentrati di VWF/VIII) ed associare l'acido tranexamico o utilizzare l'acido tranexamico in monoterapia?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con VWD sottoposti a interventi chirurgici minori
INTERVENTO:	Aumento del livello di VWF a ≥0.50 IU/mL con qualsiasi intervento e associare acido tranexamico, aumento del livello di VWF ≥0.50 IU/mL con qualsiasi intervento, acido tranexamico
RISULTATI PRINCIPALI:	Sanguinamento postoperatorio; Effetti collaterali; Sanguinamento maggiore; Perdita di sangue; Eventi avversi gravi; Mortalità; Necessità di ulteriori agenti emostatici; Necessità di ulteriori procedure chirurgiche; Impossibilità di eseguire l'intervento.
COLLOCAMENTO:	Ospedaliero
PROSPETTIVA:	SSN
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).

VALUTAZIONE

Problema Il problema è prioritario?		
GIUDIZIO	**EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non lo so		Il quesito è stato giudicato prioritario

Effetti desiderabili

C Come si comparano tra loro gli interventi in relazione agli effetti desiderabili?

GIUDIZIO

Più efficace: aumento del livello di VWF a 0.50 UI/mL con qualsiasi intervento e acido tranexamico
Efficacia intermedia: aumento del livello di VWF a 0.50 UI/mL con qualsiasi intervento
Meno efficace: acido tranexamico

EVIDENZA

Le tabelle seguenti riassumono le prove.

Risultati	Importanza	Certezza delle prove (GRADO)
Sanguinamento postoperatorio valutato con: Numero di persone	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b, c]
Effetti collaterali valutato con: obbligo di ritiro dall'intervento	IMPORTANTE	⊕⊕◯◯ BASSO[AC]
Emorragia importante valutato con: necessità di trasfusione	CRITICO	⊕⊕◯◯ BASSO[un, b]
Perdita di sangue valutato con: postoperatorio, mL	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a,b,d]

a. La randomizzazione e l'occultamento dell'assegnazione sono ad alto rischio di bias in entrambi gli studi
b. Il panel ha ritenuto che vi siano seri problemi di applicabilità a causa del fatto che tutti i pazienti sono affetti da emofilia
c. Numero ridotto di pazienti ed eventi nel complesso, IC molto ampio
d. Piccolo numero di pazienti

Tabella: risultati concentrato di VWF/FVIII o di desmopressina ± TXA (studi randomizzati)

Risultati	Con l'aumento del VWF >0.50 UI/mL + TxA	Con l'aumento del livello VWF >0.50/mL	Differenza	Effetto relativo (95% CI)
Sanguinamento postoperatorio valutato con: Numero di persone	103 su 1000	**651 su 1000** (da 219 a 1000)	**547 in più ogni 1000** (da altri 116 a altri 1826)	**RR 6.29** (dalle 2:12 alle 18:65)
Effetti collaterali valutato con: obbligo di ritiro	34 su 1000	**0 su 1000** (da 0 a 0)	**34 in meno ogni 1000** (da 34 in meno a 34 in meno)	non stimabile

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

L'evidenza suggerisce che l'aumento del livello di VWF a 0.50 UI/mL con qualsiasi intervento in associazione ad acido tranexamico rappresenti la strategia con i maggiori effetti desiderabili.
Nel formulare il giudizio sull'efficacia, il panel ha considerato in particolare i pazienti con fenotipo emorragico grave.
Il panel ha osservato che non tutti i pazienti necessitano di un aumento del livello di VWF >0.50 UI/ml in combinazione con l'acido tranexamico.

Emorragia importante valutato con: necessità di trasfusione	0 su 1000	**0 su 1000** (da 0 a 0)	**0 in meno ogni 1000** (da 0 in meno a 0 in meno)	non stimabile
Perdita di sangue valutato con: postoperatorio, mL	La perdita media di sangue per partecipante è stata di 84,1 ml (intervallo da 4 a 323) nel gruppo con solo aumento del livello di VWF fino a 0.50 UI/mL (n = 14) e 61,2 ml (intervallo da 1 a 749) nel gruppo con aumento del livello di VWF fino a 0.50 UI/mL + TXA (n = 14, P = 0,02)			

Risultati	Importanza	Certezza delle prove (GRADO)
Complicazioni emorragiche valutato con: complicanze emorragiche/complicanze emorragiche/sanguinamento postoperatorio	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]
Emostasi durante l'intervento chirurgico valutato con: ottimo/buono; adeguata, secondo il giudizio del medico	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a]
Necessità di ulteriori agenti emostatici valutato con: Numero con richiesta di sostituzione del fattore dopo l'intervento	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a,c]
Ricovero ospedaliero valutato con: necessario per l'esecuzione della procedura	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a]
Trasfusione valutato con: numero di pazienti che ne avevano bisogno	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a,d Domini]
Eventi avversi gravi valutato con: Eventi trombotici	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a]
Eventi avversi valutato con: Numero di coloro che hanno sviluppato inibitori	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]
Eventi avversi valutato con: Diverse definizioni	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a]

a. Queste sono serie di casi, non ci sono confronti con altri gruppi
b. L'IC mostra che la proporzione può essere molto piccola o non così piccola
c. Numero molto piccolo di pazienti

d. L'IC è molto ampio e suggerisce che la proporzione può essere da molto piccola a molto grande

Tabella: risultati concentrato di VWF/FVIII o di desmopressina senza TXA (studi osservazionali)

Risultati	Impatto
Complicazioni emorragiche valutato con: complicanze emorragiche/complicanze emorragiche/sanguinamento postoperatorio	La percentuale di interventi chirurgici in cui si sono verificate complicanze emorragiche è stata dell'11% (IC 95%, dal 6 al 19%). Il numero totale degli interventi chirurgici è stato 281
Emostasi durante l'intervento chirurgico valutato con: ottimo/buono; adeguata, secondo il giudizio del medico	La percentuale di procedure in cui l'emostasi è stata giudicata appropriata è stata del 98% (IC 95%, da 91 a 99%).
Necessità di ulteriori agenti emostatici valutato con: Numero con richiesta di sostituzione del fattore dopo l'intervento	La percentuale di partecipanti che hanno richiesto il ripristino dei fattori dopo l'intervento è stata del 54% (7/13). La percentuale che ha richiesto la sostituzione continua è stata del 38% (5/13).
Ricovero ospedaliero valutato con: necessario per l'esecuzione della procedura	In 1 studio in cui i ricercatori riportano i risultati di 13 biopsie epatiche o percutanee, tutti i 13 pazienti hanno dovuto essere ricoverati in ospedale per eseguire la procedura
Trasfusione valutato con: numero di pazienti che ne avevano bisogno	La percentuale di partecipanti che necessitavano di trasfusioni era del 2% (IC 95%, da 0 a 50%). Il numero totale degli interventi chirurgici è stato 54.
Eventi avversi gravi valutato con: Eventi trombotici	Ci sono stati 3 studi che hanno riportato questo risultato e tutti e 3 hanno mostrato che non si sono verificati eventi trombotici. Il numero totale degli interventi chirurgici è stato 94.
Eventi avversi valutato con: Numero di coloro che hanno sviluppato inibitori	La percentuale di pazienti che hanno sviluppato inibitori è stata del 2% (IC 95% da 0 a 21%).

Eventi avversi valutato con: Diverse definizioni	4 studi hanno riportato eventi avversi. Tre di loro hanno riferito di non aver osservato reazioni allergiche (0/28 interventi chirurgici), nessuna infezione della ferita (0/11 interventi chirurgici) e nessun "evento avverso" (0/29). Uno studio ha riportato che in 1 paziente su 65 si è verificato un episodio vasovagale che ha richiesto il ricovero in ospedale per osservazione.

Risultati	Importanza	Certezza delle prove (GRADO)
Sanguinamento valutato con: Diverse definizioni: numero di eventi/totale di pazienti o interventi chirurgici	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a]
Ricovero ospedaliero valutato con: giorni per intervento chirurgico	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a]

a. Le prove provengono da serie di casi, in cui non vi è alcun confronto con altre opzioni

Tabella: risultati acido tranexamico in monoterapia (studi osservazionali)

Risultati	Impatto
Sanguinamento valutato con: Diverse definizioni: numero di eventi/totale di pazienti o interventi chirurgici	L'analisi aggregata ha mostrato che la percentuale di pazienti o interventi chirurgici in cui è presente sanguinamento è del 14% (IC 95% dal 9% al 20%).
Ricovero ospedaliero valutato con: giorni per intervento chirurgico	Il numero medio di giorni di ricovero per intervento chirurgico eseguito è stato 4 (non è stato fornito alcun CI)

Effetti indesiderati

Come si comparano tra loro gli interventi in relazione agli effetti indesiderati?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Meno dannoso: acido tranexamico Intermedio: aumento del livello di VWF a 0.50 UI/mL con qualsiasi intervento Più dannoso: aumento del livello di VWF a 0.50 UI/mL con qualsiasi intervento e acido tranexamico	Vedi riquadro sopra	Il panel ha giudicato l'acido tranexamico come l'intervento associato a minor numero di effetti indesiderati rispetto alle terapie utilizzate per aumentare i livelli di VWF, che hanno il potenziale di causare lo sviluppo di anticorpi o effetti collaterali allergici. Il panel ha inoltre considerato che nell'associazione di due interventi potrebbe esserci un effetto additivo per quanto riguarda gli effetti collaterali. Il panel ha di conseguenza giudicato come più dannoso l'aumento del livello di VWF a 0.50 UI/mL ottenuto con qualsiasi intervento in combinazione con l'acido tranexamico. Il panel ha osservato che nessuna delle tre opzioni terapeutiche rischia di provocare danni frequenti e importanti.

Certezza delle prove

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso	La certezza delle prove varia a seconda delle strategie confrontate. La qualità dell'evidenza presenta un range basso-molto basso.	Il panel ha discusso che gli unici studi disponibili per informare questa raccomandazione riguardano confronti indiretti.

Valori

C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Incertezza o variabilità importante ● Incertezza o variabilità possibilmente importante ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna prova trovata	Il panel ha ipotizzato che la maggior parte dei pazienti attribuisca un valore elevato all'evitare il sanguinamento ma che ci siano anche pazienti che valorizzino maggiormente l'evitare gli effetti collaterali del trattamento profilattico. Il panel ha considerato che il valore attribuito dai medici e dai pazienti possa variare a seconda del tipo di intervento chirurgico minore e del rischio di sanguinamento associato. Pertanto, il panel ha ritenuto che sussista incertezza o variabilità importante.

Bilancio degli effetti

Quale intervento favorisce il miglior bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Miglior equilibrio: aumento del livello di VWF a 0.5 UI/mL con qualsiasi intervento e acido tranexamico, aumento del livello di VWF a 0.5 UI/mL con qualsiasi intervento Peggiore equilibrio: acido tranexamico		In base della probabilità degli effetti desiderati sull'emostasi e dei potenziali effetti collaterali, il panel ha classificato due interventi (aumento del livello di VWF a 0.50 UI/ml con qualsiasi intervento e acido tranexamico, aumento del livello di VWF a 0.50 UI/ml con qualsiasi intervento) con il miglior bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili. Il panel ha ritenuto che l'aumento del livello di VWF a 0.50 UI/mL con qualsiasi intervento in combinazione con acido tranexamico comporti i maggiori benefici, ma potenzialmente anche il maggior numero di effetti collaterali. L'aumento del livello di VWF a 0.50 UI/mL con qualsiasi intervento ha

		un'efficacia intermedia e anche effetti collaterali intermedi

Risorse richieste

Quante risorse sono necessarie (costi)?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Meno costi: acido tranexamico Costi intermedi: aumento del livello di VWF a 0.5 UI/mL con qualsiasi intervento Costi maggiori: aumento del livello di VWF a 0.5 UI/mL con qualsiasi intervento e acido tranexamico	Nessuna prova trovata	Il panel ha considerato che i costi non rappresentino un problema anche in ragione dei costi derivanti da un possibile sanguinamento. .

Certezza dell'evidenza delle risorse necessarie

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

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ● Nessuno studio incluso	Nessuna prova trovata	Nessuno

Costo-efficacia

Quale intervento presenta un rapporto costo-efficacia più favorevole?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Nessuno studio incluso	Nessuna prova trovata	Nessuno

Equità

Se consigliato, quale intervento ridurrebbe maggiormente le disuguaglianze di salute?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Nessun intervento ridurrebbe maggiormente le disuguaglianze	Nessuna prova trovata	In un contesto con risorse elevate come l'Italia sono disponibili sia il concentrato di fattori che l'acido tranexamico.

Accettabilità Quale intervento è più accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZIO	**PROVE DI RICERCA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
Sono tutti accettabili	Nessuna prova trovata	Il panel ha discusso che l'accettabilità di tutte le opzioni terapeutiche dipende dal bilancio degli effetti, che probabilmente varia a seconda dei valori e delle preferenze dei pazienti. Su questa base, i membri del panel hanno ritenuto che tutte le opzioni siano accettabili**.** Tuttavia, nei pazienti con VWD di tipo 1 con livelli di fattore > 30 UI/mL il peso e i costi del fattore potrebbero rendere meno accettabile data la bassa probabilità di sanguinamento.

Fattibilità Quale intervento è più fattibile da implementare?		
GIUDIZIO	**EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
Più fattibile: acido tranexamico Fattibilità intermedia: aumento del livello di VWF a 0.50 UI/mL con qualsiasi intervento, aumento del livello di VWF a 0.50 UI/mL con qualsiasi intervento e acido tranexamico	Nessuna prova trovata	Il gruppo di esperti ha discusso che l'acido tranexamico è l'intervento più fattibile a causa dei suoi bassi costi e dell'ampia disponibilità. Inoltre, poiché l'acido tranexamico è facilmente utilizzabile, il panel ha ritenuto che non vi siano differenze importanti in termini di fattibilità tra le altre due opzioni.

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

	AUMENTO DEL LIVELLO DI VWF A 50 UI/DL CON QUALSIASI INTERVENTO E ACIDO TRANEXAMICO	**AUMENTO DEL LIVELLO DI VWF A 0.50 UI/ML CON QUALSIASI INTERVENTO**	**ACIDO TRANEXAMICO**

PROBLEMA	SÌ		
EFFETTI DESIDERATI	★★★	★★	★
EFFETTI INDESIDERATI	★	★★	★★★
CERTEZZA DELLE PROVE	Molto basso		
VALORI	Possibile incertezza o variabilità importante		
BILANCIO DEGLI EFFETTI	★★★	★★★	★
RISORSE RICHIESTE	★	★★	★★★
CERTEZZA DELL'EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Nessuno studio incluso		
EFFICACIA DEI COSTI	Nessuno studio incluso		
EQUITÀ	Nessun intervento ridurrebbe maggiormente le disuguaglianze		
ACCETTABILITÀ	Tutto accettabile		
FATTIBILITÀ	★★	★★	★★★

★★★Classificata come migliore opzione nel fattore considerato per formulare la raccomandazione
★★Classificata come opzione intermedia nel fattore considerato per formulare la raccomandazione
★Classificata come opzione peggiore nel fattore considerato per formulare la raccomandazione

CONCLUSIONI

Raccomandazioni

Nei pazienti con VWD candidati ad interventi di chirurgia minore o a procedure invasive minori, il panel suggerisce di ottenere livelli pre-intervento di attività del VWF e del FVIII ≥0.50 IU/mL (mediante desmopressina o concentrati di VWF) e di associare l'acido tranexamico (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa delle evidenze).

Nei pazienti con VWD tipo 1 con valori basali di VWF >0.30 UI/ml e fenotipo emorragico minore candidati a procedure invasive minori interessanti le mucose, il panel *suggerisce* di utilizzare acido tranexamico in monoterapia piuttosto che ottenere livelli di VWF ≥0.50 IU/mL (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa delle evidenze).

Osservazioni:

- Il panel raccomanda un piano di trattamento individuale che tenga conto del rischio di sanguinamento associato alla specifica procedura. Un piano di trattamento individualizzato è specialmente importante per i pazienti a rischio di sovra-trattamento che ottengono livelli target di VWF ≥0.50 IU/mL in associazione ad acido tranexamico.
- I pazienti con VWD di tipo 3 necessitano del concentrato di VWF poichè la desmopressina non è efficace in questa popolazione.
- La maggior parte dei pazienti con VWD di tipo 2 (inclusa la VWD di tipo 2B) richiederà un trattamento con VWF piuttosto che con desmopressina.
- Per i pazienti a rischio più elevato di trombosi il panel raccomanda di evitare livelli di FVIII e VWF ≥1.50 IU/mL e di non utilizzare acido tranexamico per lunghi periodi.

Giustificazione

Poichè entrambi gli interventi presentano un bilancio simile tra gli effetti desiderabili ed indesiderabili, la raccomandazione di aumentare i livelli di VWF ≥0.50 IU/mL con desmopressina o VWF associando anche acido tranexamico attribuisce un valore elevato agli effetti sinergici degli interventi e al profilo minimo di effetti collaterali associati all'utilizzo dell'acido tranexamico.

La raccomandazione di somministrare solo acido tranexamico in pazienti con VWD di tipo 1 con livelli >0.30 UI/mL e un fenotipo emorragico lieve sottoposti a procedure minori interessanti le mucose attribuisce un valore elevato al risparmio di risorse richieste e alla fattibilità di prescrivere acido tranexamico in uno scenario con bassa probabilità di complicanze emorragiche.

Priorità di ricerca

Studi sull'uso dell'acido tranexamico in procedure specifiche stratificate per tipo di procedura, di sito anatomico e di tipo di VWD.

Riferimenti

STUDI RANDOMIZZATI

8. Forbes CD, Barr RD, Reid G, et al. Tranexamic acid in control of haemorrhage after dental extraction in haemophilia and Christmas disease. BMJ. 1972; 2(5809):311-313.
9. Walsh PN, Rizza CR, Matthews JM, et al. Epsilon-Aminocaproic acid therapy for dental extractions in haemophilia and Christmas disease: a double blind controlled trial. Br J Haematol. 1971;20(5):463-475.

STUDI OSSERVAZIONALI

10. Andoljsek D, Zupan IP. Surgery in adults with congenital coagulation deficiencies: how do we do it? Zdr Vestn. 2012;81(suppl 2):133-137.
11. Franchi M, Mella R, Bortolini S, Calura G. Hemostasis in patients at high hemorrhagic risk [in Italian]. Minerva Stomatol. 1995;44(5):235-240.
12. Mansouritorghabeh H, Banihashem A, Modaresi A, Manavifar L. Circumcision in males with bleeding disorders. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013;5(1): e2013004.
13. Rivard GE, Aledort L; Alphanate Surgical Investigators. Efficacy of factor VIII/von Willebrand factor concentrate Alphanate in preventing excessive bleeding during surgery in subjects with von Willebrand disease. Haemophilia. 2008;14(2):271-275.
14. Rodriguez V, Titapiwatanakun R, Moir C, Schmidt KA, Pruthi RK. To circumcise or not to circumcise? Circumcision in patients with bleeding disorders. Haemophilia. 2010;16(2):272-276.
15. Scharrer I, Vigh T, Ayg¨oren-P¨urs¨un E. Experience with Haemate P in von Willebrand ' s disease in adults. Haemostasis. 1994;24(5):298-303. 1
16. Shin JL, Teitel J, Swain MG, et al; Virology and Immunology Committee of the Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. A Canadian multicenter retrospective study evaluating transjugular liver biopsy in patients with congenital bleeding disorders and hepatitis C: is it safe and useful? Am J Hematol. 2005;78(2):85-93. 1
17. Venkataramani A, Behling C, Rond R, Glass C, Lyche K. Liver biopsies in adult hemophiliacs with hepatitis C: a United States center ' s experience. Am J Gastroenterol. 2000;95(9):2374-2376. 1
18. Viswabandya A, Mathews V, George B, et al. Successful surgical haemostasis in patients with von Willebrand disease with Koate DVI. Haemophilia. 2008;14(4):763-767. 1
19. Davis A, Walsh M, McCarthy P, et al. Tranexamic acid without prophylactic factor replacement for prevention of bleeding in hereditary bleeding disorder patients undergoing endoscopy: a pilot study. Haemophilia. 2013;19(4):583-589. 1
20. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, McCarthy P, Walsh M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. Haemophilia. 2011;17(1):e185-e188. 1
21. Lewandowski B, Wojnar J, Brodowski R, Mucha M, Czenczek-Lewandowska E, Brze ˛ cka D. Dental extractions in patients with mild hemophilia A and hemophilia B and von Willebrand disease without clotting factor supplementation. Pol Arch Intern Med. 2018;128(7-8):488-490. 1

22. Tavenner RW. Use of tranexamic acid in control of haemorrhage after extraction of teeth in haemophilia and Christmas disease. BMJ. 1972;2(5809): 314-315.

QUESITO 6

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

NELLE PAZIENTI CON VWD CON SANGUINAMENTO MESTRUALE ECCESSIVO, È PREFERIBILE UTILIZZARE ACIDO TRANEXAMICO, TERAPIA ORMONALE (SISTEMA INTRAUTERINO CON RILASCIO DI LEVONORGESTREL, CONTRACCETTIVI ORMONALI) O DESMOPRESSINA?	
POPOLAZIONE:	Donne con VWD con sanguinamento mestruale eccessivo
INTERVENTI:	Desmopressina, terapia ormonale, acido tranexamico
CONFRONTO:	tra tutti gli interventi
RISULTATI PRINCIPALI:	Riduzione nella perdita di sangue mestruale; Qualità della vita; Effetti collaterali; Effetti collaterali gravi; Sanguinamento maggiore; Necessità di intervento chirurgico; Necessità di cure aggiuntive; Durata delle mestruazioni; Assenza da scuola, lavoro e altre attività richieste;
COLLOCAMENTO:	Ospedaliero
PROSPETTIVA:	SSN
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).

VALUTAZIONE

Problema Il problema è prioritario?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● **Sì** ○ Varia ○ Non lo so	Uno studio in cui i ricercatori hanno intervistato 423 donne con VWD di età pari o superiore a 16 anni ha stimato che il 79% di loro presenta un sanguinamento mestruale abbondante.[1]Le donne con sanguinamento mestruale abbondante e grave hanno riportato punteggi di QoL bassi rispetto a quelle senza sanguinamento mestruale abbondante. In uno studio qualitativo[2]le donne hanno concordato che il loro benessere durante gli anni scolastici o il lavoro è stato influenzato negativamente dal sanguinamento mestruale abbondante e in un sondaggio tutte le donne con sanguinamento mestruale abbondante (n = 15) hanno percepito limitazioni nelle attività generali della vita[3] In un sondaggio condotto su 81 pazienti con VWD di tipo 1,[4]i ricercatori hanno riferito che la percentuale di donne con macchie di sangue sui vestiti durante le mestruazioni è risultata del 69% e la percentuale di donne con storia di anemia è risultata del 64%. Nello stesso studio i ricercatori hanno segnalato un impatto	Questo quesito è stato giudicato prioritario.

negativo del sanguinamento mestruale abbondante sulle attività familiari e sulla capacità di godersi la vita quotidiana[5]
Una revisione narrativa[6]ha riportato un numero molto simile di pazienti affetti da sanguinamento mestruale abbondante e ha fornito riferimenti a studi con dati simili a quelli sopra indicati.

Effetti desiderabili

Come si comparano tra loro gli interventi in relazione agli effetti desiderabili?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Il più efficace: Terapia ormonale **Efficacia intermedia**: Acido Tranexamico **Meno efficace:** desmopressina	Le tabelle seguenti forniscono una sintesi delle prove. Non c'è evidenza per il confronto tra acido tranexamico e terapia ormonale. **Confronto: acido tranexamico vs desmopressina**	Poiché la terapia ormonale non è un'opzione per le donne con desiderio di concepimento, il panel ha considerato il gruppo di donne senza desiderio di concepimento per esprimere un giudizio su questo intervento. L'evidenza suggerisce che la terapia ormonale con contraccettivi orali o un sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel fornirebbe gli effetti più desiderabili per quanto riguarda il controllo del sanguinamento mestruale abbondante. Anche se le prove si concentravano solo su due specifici tipi di terapia ormonale, il gruppo di esperti ha ritenuto che questi effetti desiderabili siano probabilmente simili con altri tipi di contraccezione ormonale.

Risultati	con acido tranexamico	Con desmopressina	Differenza	Effetto relativo (95% CI)
Cambiamento nella perdita di sangue mestruale valutato con: Variazione rispetto al basale del PBAC follow-up: 2 mesi	La variazione media della perdita di sangue mestruale è stata **0**	La variazione media della perdita di sangue mestruale nel gruppo di intervento è stata maggiore di 41,6 (da 19,6 a 63,6)	MD **41,6 in più** (da 19,6 in più a 63,6 in più)	-
Qualità della vita valutato con: Diverse scale (HRQoL, SF-36, CES-D, RUTA) follow-up: 2 mesi	I ricercatori non forniscono un confronto esplicito tra i gruppi. I punteggi tra strumenti e domini suggeriscono un miglioramento per entrambi gli interventi, ma questo è risultato statisticamente significativo solo per domini/strumenti			
Effetti collaterali valutato con: Più comune: mal di testa follow-up: 2 mesi	52 su 1.000	**0 su 1.000** (da 0 a 0)	**52 in meno ogni 1.000** (da 52 in meno a 52 in meno)	non stimabile
Effetti collaterali gravi follow-up: 2 mesi	0 su 1.000	**0 su 1.000** (da 0 a 0)	**0 in meno ogni 1.000**	non stimabile

			(da 0 in meno a 0 in meno)	

Risultati	Importanza	Certezza delle prove (GRADE)
Cambiamento nella perdita di sangue mestruale valutato con: Variazione rispetto al basale del PBAC follow-up: 2 mesi	CRITICO	⊕⊕⊕◯ MODERARE[a, b]
Qualità della vita valutato con: Diverse scale (HRQoL, SF-36, CES-D, RUTA) follow-up: 2 mesi	CRITICO	⊕⊕◯◯ BASSO[b,c]
Effetti collaterali valutato con: Più comune: mal di testa follow-up: 2 mesi	IMPORTANTE	⊕⊕◯◯ BASSO[a,b,d]
Effetti collaterali gravi follow-up: 2 mesi	CRITICO	⊕⊕◯◯ BASSO[a,b,d]

a..Generazione e occultamento della sequenza di allocazione non descritti nella pubblicazione. Le procedure utilizzate sono state chiarite con i ricercatori.
b.I pazienti analizzati non avevano risposto al trattamento con contraccettivi orali. I pazienti che candidati ad un trattamento di prima linea possono essere significativamente diversi dai candidati ad un trattamento di seconda linea
c.La mancanza di mascheramento potrebbe aver influenzato la segnalazione di questo risultato soggettivo
d.Pochi eventi, i risultati sono poco precisi.

Confronto: terapia ormonale vs desmopressina

Risultati	Con la terapia ormonale	Con desmopressina	Differenza	Effetto relativo (95% CI)
Efficacia valutato con: Attenuazione dei	857 su 1.000	**771 su 1.000** (da 566 a 1.000)	**86 in meno ogni 1.000**	**RR 0.90** (da

sintomi follow-up: mediana 30 mesi			(291 in meno a 197 in più)	0.66 a 0.23)
Flusso mestruale valutato con: punteggio PBAC medio nel corso del follow-up follow-up: mediana 30 mesi	Il flusso mestruale medio è risultato pari a **105.1** punti	Il flusso mestruale medio nel gruppo di intervento è risultato di 0,9 punti più alto (da 9,89 inferiore a 11,69 superiore)	MD **0,9 punti in più** (9,89 inferiore a 11,69 superiore)	-
Eventi avversi (non gravi) valutato con: riportato dai pazienti follow-up: mediana 30 mesi	0 su 1.000	**0 su 1.000** (da 0 a 0)	**0 in meno ogni 1.000** (da 0 in meno a 0 in meno)	**RRR 5.87** (da 0.34 a 101.31)

Risultati	**Importanza**	**Certezza delle prove (GRADO)**
Efficacia valutato con: Attenuazione dei sintomi follow-up: mediana 30 mesi	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]
Flusso mestruale valutato con: punteggio PBAC medio nel corso del follow-up follow-up: mediana 30 mesi	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a]
Eventi avversi (non gravi) valutato con: riportato dai pazienti follow-up: mediana 30 mesi	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]

a.L'assegnazione al trattamento è stata effettuata in base alle preferenze del medico e del paziente. Nessun match e nessun controllo dei fattori confondenti.
b.L'IC suggerisce la possibilità di un beneficio apprezzabile e di un danno apprezzabile. Piccola dimensione del campione.

Evidenza non comparativa: terapia ormonale con sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel

Risultati	Impatto
Controllo del sanguinamento mestruale abbondante valutato con: punteggio PBAC	In uno studio con 16 donne, il punteggio PBAC è cambiato da un intervallo compreso tra 98 e 386 prima dell'intervento, a un intervallo compreso tra 0 e 75 dopo l'intervento. Un secondo studio con 26 donne ha riferito che il PBAC mediano (intervallo) è cambiato da 255 (da 134 a 683) prima dell'intervento a 35 (da 0 a 89) dopo l'intervento.
Qualità della vita correlata alla salute valutato con: questionario Kadir	In uno studio con 26 donne, i punteggi QOL mediani (intervallo) sono aumentati da 26 (da 13 a 48) a 52 (da 39 a 59)
Anemia valutato con: numero di donne	in 1 studio con 7 donne, la proporzione con anemia prima o dopo l'intervento è risultata pari a 0
Emoglobina valutato con: g/dL	4 studi hanno riportato questo risultato, ma i risultati sono stati presentati in un modo che non ha consentito il raggruppamento. Nel complesso il sistema intrauterino di rilascio di levonorgestrel ha portato ad un miglioramento dell'emoglobina. - In 1 studio con 16 pazienti, il 12,5% aveva un'emoglobina <11 g/dl prima dell'intervento e 0 dopo l'intervento - In 1 studio con 26 pazienti, la mediana dell'Hb (intervallo) era di 11,2 g/dl (da 9,7 a 13) prima dell'intervento e di 13,2 g/dl (11,2-14,3) dopo l'intervento - In 1 studio con 6 donne, l'Hb media era 12,2 g/dL prima dell'intervento e 13 g/dL dopo l'intervento - In 1 studio con 13 donne, il livello medio (intervallo) di Hb era di 11,1 g/dl (da 3 a 15,9) prima dell'intervento e di 13,4 g/dl (da 12 a 14,8) dopo l'intervento
Durata delle mestruazioni valutato con: diverse definizioni	Durata del sanguinamento mestruale ridotta da 9 a 3 giorni (1 studio, 7 pazienti) - Proporzione di donne in cui la durata è diminuita, 71% (1 studio, 7 donne) - Segnalazione di periodi "migliori", 100% (1 studio, 16 pazienti)
Complicazioni valutato con: Espulsioni e malposizioni	La percentuale di donne con espulsione del dispositivo è stata del 15% (3/20) e la percentuale di donne con malposizionamento del dispositivo è stata del 10% (2/10).

Assenza da scuola, lavoro o altre attività richieste valutato con: periodi che influenzano la vita	In uno studio con 16 donne, la proporzione che riferiva un'influenza del ciclo mestruale sulla propria qualità di vita è risultata pari a 0. Nessuna evidenza relativa al dato prima della somministrazione dell'intervento
Effetti collaterali valutato con: non definito	In 1 studio con 16 donne, la proporzione che ha manifestato effetti collaterali è stata pari a 0

Risultati	Importanza	Certezza delle prove (GRADO)
Controllo del sanguinamento mestruale abbondante valutato con: punteggio PBAC	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]
Qualità della vita correlata alla salute valutato con: questionario Kadir	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a]
Anemia valutato con: numero di donne	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]
Emoglobina valutato con: g/dL	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a]
Durata delle mestruazioni valutato con: diverse definizioni	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]
Complicazioni valutato con: Espulsioni e malposizioni	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]
Assenza da scuola, lavoro o altre attività richieste valutato con: periodi che influenzano la vita	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b, c]
Effetti collaterali valutato con: non definito	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]

a.Serie di casi senza comparazioni
b.La dimensione complessiva del campione è piccola
c.Assenza di confronto con un periodo senza l'intervento

Effetti indesiderati

Come si comparano tra loro gli interventi in relazione agli effetti indesiderati?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Meno dannoso: Acido Tranexamico **Danni intermedi:** Lo IUD è migliore della contraccezione ormonale sistemica **Più dannoso:** desmopressina	Vedi riquadro sopra.	Il panel ha considerato che l'acido tranexamico sia l'intervento con minori effetti indesiderati. Sulla base dell'evidenza e dell'esperienza, il panel concorda che gli effetti indesiderabili del dispositivo intrauterino (IUD) e dei contraccettivi orali combinati (COC) sono simili. Gli IUD hanno meno probabilità di provocare effetti collaterali rispetto ai COC. Tuttavia, gli IUD richiedono l'inserimento chirurgico, che potrebbe causare complicazioni. Rispetto all'acido tranexamico e al desmopressina, i potenziali danni di IUD e COC sono stati giudicati intermedi. Il panel ha inoltre discusso quanto segue: - Anche se posizionato correttamente, l'espulsione del sistema intrauterino di rilascio del levonorgestrel avviene più frequentemente nelle donne con disturbi emorragici, probabilmente a causa dell'aumento del sanguinamento mestruale durante i primi periodi successivi all'inserimento. L'evidenza, tuttavia, suggerisce che il tasso di espulsione è basso. - Un potenziale effetto collaterale del progesterone è un aumento del rischio di cisti ovariche, che sono generalmente asintomatiche e autolimitanti, sebbene alcune pazienti possano richiedere una modifica della terapia.

Certezza delle prove

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
●**Molto basso** ○ Basso ○ Moderato	La qualità delle prove varia nei confronti da bassa a molto bassa	Il panel ha discusso che l'evidenza derivante dagli studi inclusi è di tipo indiretto.

○ Alto ○ 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
○ Incertezza o variabilità importante ● **Incertezza o variabilità possibilmente importante** ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna prova trovata	Il panel ha considerato plausibile una variabilità nella valutazione dei potenziali benefici e degli effetti collaterali da parte dei medici e dei pazienti. I pazienti potrebbero valorizzare maggiormente evitare gi effetti collaterali del trattamento profilattico, mentre i medici hanno attribuito un valore elevato alla riduzione del sanguinamento.
Bilancio degli effetti Quale intervento favorisce il miglior bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Miglior equilibrio: Terapia ormonale **Intermedio:** Acido Tranexamico **Peggiore bilancio:** desmopressina		Sulla base della probabilità degli effetti desiderati sul controllo del sanguinamento mestruale abbondante, il panel ha classificato la terapia ormonale come quella con il miglior bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili. Il panel ha inoltre considerato che l'eventuale scelta della terapia ormonale specifica dipenderà dalle preferenze del paziente, dopo aver ricevuto una consulenza adeguata con il materiale educativo.
Risorse richieste Quante risorse sono necessarie (costi)?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Meno costi: Acido Tranexamico **Costi intermedi:** Terapia ormonale **Maggiori costi:** desmopressina	Nessuna prova trovata	nessuna

Certezza dell'evidenza delle risorse necessarie

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

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ● **Nessuno studio incluso**	Nessuna prova trovata	Nessuna

Costo-efficacia

Quale intervento presenta un rapporto costo-efficacia più favorevole?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Miglior rapporto costo-efficacia: ○ Efficacia dei costi intermedia: ○ Peggior efficacia in termini di costi: ● **Nessuno studio incluso**	Nessuna prova trovata	Nessuna

Equità

Se consigliato, quale intervento ridurrebbe maggiormente le disuguaglianze di salute?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Nessun intervento ridurrebbe maggiormante l'equità nel Sistema Sanitario Nazionale italiano.	Nessuna prova trovata	nessuna

Accettabilità

Quale intervento è più accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Migliore accettabilità: Acido Tranexamico **Accettabilità intermedia:** Ormonale (a seconda del periodo di tempo in cui si desidera rimanere incinta)	In un sondaggio condotto su 75 donne, il 40% aveva utilizzato contraccettivi orali, il 69% aveva utilizzato desmopressina e il 26% aveva utilizzato antifibrinolitici. La percentuale di donne che hanno dichiarato di essere soddisfatte delle proprie cure è stata del 95%.[7]	Il desiderio personale di contraccezione può rendere la terapia ormonale l'opzione preferita per alcune donne e l'opzione meno preferita per altre. Il panel ha considerato che il desmopressina potrebbe essere l'opzione meno preferita.

Peggiore accettabilità: desmopressina		Il panel ha considerato che l'acido tranexamico potrebbe comportare la maggiore accettabilità avendo il minor numero di effetti collaterali tra le opzioni di trattamento.
Fattibilità L'intervento è realizzabile?		
GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Più fattibile: acido tranexamico **Fattibilità intermedia:** Contraccezione ormonale orale **Meno fattibile:** desmopressina	Nessuna prova trovata.	Il panel ha considerato la somministrazione di una terapia ormonale con contraccettivi orali come un'opzione fattibile nelle donne senza desiderio di concepimento Sono state tuttavia descritte alcune preoccupazioni e minacce alla fattibilità: - ·L'adesione del paziente è generalmente buona, ma alcuni pazienti potrebbero non ricordarsi di prendere la pillola ogni giorno - ·potrebbero esserci preferenze religiose e preoccupazioni riguardo all'intervento che promuove l'attività sessuale nei pazienti più giovani, in particolare negli adolescenti - ·gli effetti collaterali della pillola possono rappresentare una preoccupazione importante per alcuni pazienti e ridurne la fattibilità a causa della ridotta accettabilità. Secondo i membri del panel, i problemi che ne minacciano la fattibilità (in particolare per la terapia omonale) sono: - storia di effetti collaterali - accettazione da parte dei genitori nei pazienti più giovani - percezione religiosa e culturale - invasività di alcune opzioni Il panel ha considerato l'acido tranexamico come l'intervento probabilmente più fattibile per i bassi costi e l'ampia disponibilità.

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

	Acido tranexamico	Terapia ormonale con contraccettivi orali	Terapia ormonale con sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel	desmopressina
EFFETTI DESIDERATI	★★	★★★	★★★	★
EFFETTI INDESIDERATI	★★★	★★	★★	★★★
BILANCIO DEGLI EFFETTI	★★	★★★	★★★	★
RISORSE RICHIESTE	★★★	★★	★★	★
EFFICACIA DEI COSTI				★★★
EQUITÀ	★★	★★★	★★★	★
ACCETTABILITÀ	★★★	★★	★★	★
FATTIBILITÀ	★★★	★★	★★	★

★★★Classificata come migliore opzione nel fattore considerato per formulare la raccomandazione
★★Classificata come opzione intermedia nel fattore considerato per formulare la raccomandazione
★Classificata come opzione peggiore nel fattore considerato per formulare la raccomandazione

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nelle pazienti con VWD con sanguinamento mestruale eccessivo e senza desiderio di concepimento, il panel *suggerisce* di utilizzare acido tranexamico o terapia ormonale piuttosto che desmopressina.
(raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

Nelle pazienti con VWD con sanguinamento mestruale eccessivo e con desiderio di concepimento, il panel suggerisce di utilizzare acido tranexamico o in alternativa desmopressina (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nelle evidenze).

Osservazioni:

- Questa raccomandazione non implica che l'intervento debba necessariamente essere in monoterapia.
- La desmopressina non è efficace nei pazienti con VWD di tipo 3 e in molti pazienti con VWD di tipo 2

- Le pazienti potrebbero richiedere un trattamento aggiuntivo diretto ai sintomi emorragici per i primi cicli mestruali dopo il posizionamento di un sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel.

Indicazioni di buona pratica clinica

- Il panel incoraggia lo sviluppo di cliniche multidisciplinari in cui ginecologi ed ematologi collaborino nella gestione dei pazienti con sanguinamento mestruale abbondante.
- Le pazienti con sanguinamento mestruale abbondante di nuova insorgenza devono essere valutate e trattate per l'eventuale anemia sideropenica.
- Le donne con disturbi emorragici noti e sanguinamento mestruale abbondante dovrebbero sottoporsi a una valutazione ginecologica per escludere patologie pelviche comuni come fibromi e polipi.
- È necessaria un'attenta valutazione in termini degli effetti collaterali della terapia ormonale per le donne ad alto rischio di iperplasia/tumori maligni endometriali (età>35 anni, BMI elevato, diabete e ipertensione).

Giustificazione

La raccomandazione di utilizzare la terapia ormonale o l'acido tranexamico rispetto alla desmopressina per il trattamento delle donne con VWD e sanguinamento mestruale abbondante attribuisce un valore elevato al miglior bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili anticipati con la terapia ormonale, nonché alla migliore accettabilità e fattibilità della terapia ormonale e dell'acido tranexamico.

La raccomandazione per le donne che desiderano concepire deriva dalla raccomandazione precedente, dato che per queste donne la terapia ormonale non è un'opzione.

Priorità di ricerca

Il panel ha suggerito ricerche future:

·Studi sull'utilizzo della terapia combinata vs. terapia ormonale e con acido tranexamico rispetto ad una monoterapia

·Studio prospettico del sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel in termini di tasso di accettabilità, tasso di spotting e rischio di espulsione e malposizione

Riferimenti

1. De Wee E, Knol M, Mauser-Bunschoten E, et al. Women with moderate and severe Von Willebrand disease have a high morbidity of and obstetric gynecological bleeding. *Blood Conference: 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH* 2010;116(21)
2. Eising HP, Sanders YV, de Meris J, et al. Women prefer proactive support from providers for treatment of heavy menstrual bleeding: A qualitative study in adult women with moderate or severe Von Willebrand disease. *Haemophilia* 2018;24(6):950-56. doi: 10.1111/hae.13552 [published Online First: 2018/07/11]
3. Govorov I, Ekelund L, Chaireti R, et al. Heavy menstrual bleeding and health-associated quality of life in women with von Willebrand's disease. *Experimental and therapeutic medicine* 2016;11(5):1923-29. doi: 10.3892/etm.2016.3144 [published Online First: 2016/05/12]
4. Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, et al. Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia* 2000;6(6):643-8. [published Online First: 2000/12/21]
5. Kouides PA, Burkart P, Phatak PD, et al. The substantial impact of von Willebrand disease on menstruation. *Primary care update for Ob/Gyns* 1998;5(4):153-54. [published Online First: 2000/06/06]
6. Kouides PA. Obstetric and gynaecological aspects of von Willebrand disease. *Best practice & research Clinical haematology* 2001;14(2):381-99. doi: 10.1053/beha.2001.0140 [published Online First: 2001/11/01]
7. Kirtava A, Crudder S, Dilley A, et al. 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):158-61

Studio clinico randomizzato di confronto tra l'acido tranexamico e la desmopressina

8. Amesse LS, Pfaff-Amesse T, Leonardi R, Uddin D, French JA 2nd. Oral contraceptives and DDAVP nasal spray: patterns of use in managing VWD-associated menorrhagia: a single-institution study. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27(7):357-363.

Studio osservazionale che ha confrontato la terapia ormonale con la desmopressina

9. Viswabandya A, Mathews V, George B, et al. Successful surgical haemostasis in patients with von Willebrand disease with Koate DVI. Haemophilia. 2008;14(4):763-767.

Serie di casi di pazienti trattate con il sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel

10. Rimmer E, Jamieson MA, James P. Malposition and expulsion of the levonorgestrel intrauterine system among women with inherited bleeding disorders. Haemophilia. 2013;19(6):933-938.
11. Adeyemi-Fowode OA, Santos XM, Dietrich JE, Srivaths L. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use in female adolescents with heavy menstrual bleeding and bleeding disorders: single institution review. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(4):479-483.
12. Chi C, Huq FY, Kadir RA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term follow-up. Contraception. 2011;83(3):242-247.
13. Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, Economides DL. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. BJOG. 2004;111(12):1425-1428.
14. Lukes AS, Reardon B, Arepally G. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with hemostatic disorders. Fertil Steril. 2008;90(3):673-677.

QUESITO 7

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

Nelle pazienti con VWD è preferibile somministrare acido tranexamico nel periodo post-partum?	
POPOLAZIONE:	donne con VWD nel periodo postpartum
INTERVENTO:	Acido tranexamico
CONFRONTO:	senza acido tranexamico
RISULTATI PRINCIPALI:	Grave emorragia primaria postpartum; Emorragia postpartum primaria; Emorragia postpartum secondaria; Trasfusione di sangue; Ematoma vaginale; Eventi avversi nella madre- Complicazioni trombotiche; Perdita di sangue; Sanguinamento maggiore; Necessità di altre procedure mediche; Mortalità;
SETTING:	Ospedaliero
PROSPETTIVA:	SSN
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).

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è prioritario?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non lo so		Questo quesito è stato giudicato prioritario.

Effetti desiderabili

Come si comparano tra loro gli interventi in relazione agli effetti desiderabili?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Banale ○ Piccolo ○ Moderato ● Grande ○ Varia ○ Non lo so		L'evidenza suggerisce che il trattamento con acido tranexamico delle donne con VWD di tipo 1 o con livelli di VWF basso nel periodo postpartum comporti una riduzione dell'emorragia postpartum. Il panel ha anche considerato l'ampio insieme di prove nella popolazione generale che dimostra come l'acido tranexamico riduca l'emorragia post-partum. Questo beneficio potrebbe non essere riscontrato nei pazienti affetti da VWD di tipo 2 e 3, che probabilmente necessiteranno di un trattamento sostitutivo aggiuntivo.

Risultati	Importanza	Certezza delle prove (GRADO)
Grave emorragia primaria postpartum valutato con: Numero di eventi/consegne	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]
Emorragia primaria postpartum valutato con: Numero di eventi/consegne	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]
Emorragia postpartum secondaria valutato con: Numero di eventi/consegne	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a]
Trasfusione di sangue valutato con: Numero di eventi/consegne	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]
Ematoma vaginale valutato con: Numero di eventi/consegne		⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]
Eventi avversi nella madre - Complicazioni trombotiche valutato con: Numero di eventi/consegne	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a,c]
Perdita di sangue valutato con: Mediana per gruppo	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a,d]

a. Nessun aggiustamento per eventuali potenziali fattori di confusione
b. Numero molto piccolo di pazienti ed eventi, l'IC suggerisce un beneficio apprezzabile in un estremo e un danno apprezzabile nell'altro
c. Nessun evento per questo risultato
d. Numero molto piccolo di pazienti

Risultati	Senza acido tranexamico	Con acido tranexamico	Differenza	Effetto relativo (95% CI)
Grave emorragia primaria postpartum valutato con: Numero di eventi/consegne	313 su 1.000	**112 su 1.000** (da 16 a 809)	**200 in meno ogni 1.000** (da 297 in meno a 497 in più)	**RR 0.36** (da 0.05 a 2.59)
Emorragia primaria postpartum valutato con: Numero di eventi/consegne	438 su 1.000	**109 su 1.000** (da 18 a 766)	**328 in meno ogni 1.000** (da 420 in meno a 328 in più)	**RR 0.25** (da 0.04 a 1.75)
Emorragia postpartum secondaria valutato con: Numero di eventi/consegne	381 su 1.000	**160 su 1.000** (da 76 a 347)	**221 in meno ogni 1.000** (da 305 in meno a 34 in meno)	**RR 0,42** (da 0,20 a 0.91)
Trasfusione di sangue valutato con: Numero di eventi/consegne	188 su 1.000	**45 su 1.000** (da 2 a 793)	**143 in meno ogni 1.000** (da 186 in meno a 606 in più)	**RR 0,24** (da 0.01 a 4.23)
Ematoma vaginale valutato con: Numero di eventi/consegne	125 su 1.000	**43 su 1.000** (da 3 a 799)	**82 in meno ogni 1.000** (da 123 in meno a 674 in più)	**RR 0,34** (da 0.02 a 6.39)
Eventi avversi nella madre - Complicanze trombotiche valutato con: Numero di eventi/consegne	0 su 1.000	**0 su 1.000** (da 0 a 0)	**0 in meno ogni 1.000** (da 0 in meno a 0 in meno)	non stimabile
Perdita di sangue valutato con: Mediana per gruppo	La perdita di sangue mediana (intervallo) postpartum nelle donne che hanno ricevuto TxA è stata di 400 ml (da 270 a 1.470) ed è stata di 425 ml (da 200 a 6.000) nelle donne che non hanno ricevuto TxA			

Effetti indesiderati

Come si comparano tra loro gli interventi in relazione agli effetti indesiderati?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Grande
○ Moderato
● Piccolo
○ Banale
○ Varia
○ Non lo so

Risultati	Importanza	Certezza delle prove (GRADO)
Grave emorragia primaria postpartum valutato con: Numero di eventi/consegne	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]
Emorragia primaria postpartum valutato con: Numero di eventi/consegne	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]
Emorragia postpartum secondaria valutato con: Numero di eventi/consegne	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a]
Trasfusione di sangue valutato con: Numero di eventi/consegne	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]
Ematoma vaginale valutato con: Numero di eventi/consegne		⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a, b]
Eventi avversi nella madre - Complicanze trombotiche valutato con: Numero di eventi/consegne	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a,c]
Perdita di sangue valutato con: Mediana per gruppo	CRITICO	⊕◯◯◯ MOLTO BASSO[a,d]

a. Nessun aggiustamento per eventuali potenziali fattori di confusione
b. Numero molto piccolo di pazienti ed eventi, l'IC suggerisce un beneficio apprezzabile in un estremo e un danno apprezzabile nell'altro
c. Nessun evento per questo risultato
d. Numero molto piccolo di pazienti

Risultati	Senza acido tranexamico	Con acido tranexamico	Differenza	Effetto relativo (95% CI)
Grave emorragia primaria postpartum valutato con: Numero di eventi/consegne	313 su 1.000	**112 su 1.000** (da 16 a 809)	**200 in meno ogni 1.000** (da 297 in meno a 497 in più)	**RR 0.36** (da 0.05 a 2.59)

Il panel ha concordato che i potenziali effetti indesiderati dell'acido tranexamico sono molto limitati.

Emorragia primaria postpartum valutato con: Numero di eventi/consegne	438 su 1.000	**109 su 1.000** (da 18 a 766)	**328 in meno ogni 1.000** (da 420 in meno a 328 in più)	**RR 0.25** (da 0.04 a 1.75)
Emorragia postpartum secondaria valutato con: Numero di eventi/consegne	381 su 1.000	**160 su 1.000** (da 76 a 347)	**221 in meno ogni 1.000** (da 305 in meno a 34 in meno)	**RR 0.42** (da 0.20 a 0.91)
Trasfusione di sangue valutato con: Numero di eventi/consegne	188 su 1.000	**45 su 1.000** (da 2 a 793)	**143 in meno ogni 1.000** (da 186 in meno a 606 in più)	**RR 0.24** (da 0.01 a 4.23)
Ematoma vaginale valutato con: Numero di eventi/consegne	125 su 1.000	**43 su 1.000** (da 3 a 799)	**82 in meno ogni 1.000** (da 123 in meno a 674 in più)	**RR 0.34** (da 0.02 a 6.39)
Eventi avversi nella madre - Complicanze trombotiche valutato con: Numero di eventi/consegne	0 su 1.000	**0 su 1.000** (da 0 a 0)	**0 in meno ogni 1.000** (da 0 in meno a 0 in meno)	non stimabile
Perdita di sangue valutato con: Mediana per gruppo	La perdita di sangue mediana (intervallo) dopo il parto nelle persone che hanno ricevuto TxA è stata di 400 ml (da 270 a 1.470) ed è stata di 425 ml (da 200 a 6.000) nelle persone che non hanno ricevuto TxA			

Certezza delle prove

Qual è la certezza complessiva dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove per tutti i risultati è molto bassa e con elevato rischio di bias (insieme di prove provenienti da studi osservazionali) e di imprecisione (numero limitato di partecipanti).	Nessuna.

Valori

C'è una notevole incertezza o variabilità nel modo in cui le persone valutano i principali risultati?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Incertezza o variabilità importante ○ Incertezza o variabilità possibilmente importante ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna prova trovata. In un sondaggio condotto tra i membri del panel, alcuni hanno descritto che i pazienti potrebbero attribuire un valore elevato agli effetti di TxA sull'allattamento al seno. Altri hanno affermato che gli effetti collaterali gastrointestinali potrebbero essere un risultato importante per i pazienti.	Alcuni membri del panel hanno considerato che alcuni pazienti potrebbero proccuparsi dei possibili effetti collaterali gastrointestinali. Il panel non ha ipotizzato incertezza o variabilità nella valutazione di pazienti e medici relativamente ai potenziali effetti desiderabili ed indesiderabili dell'acido tranexamico in considerazione del basso profilo di tossicità del farmaco.

Bilancio degli effetti

Quale intervento favorisce il miglior bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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		In base alla probabile riduzione degli eventi emorragici nel periodo postpartum e al basso profilo di tossicità del farmaco e della scarsa variabilità e incertezza nei valori e nelle preferenze delle pazienti, il panel ha giudicato il bilancio degli effetti a favore dell'l'uso dell'acido tranexamico.

Risorse richieste

Quante risorse sono necessarie (costi)?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi trascurabili ○ Risparmio moderato ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non lo so	Nessuna prova trovata.	L'acido tranexamico è un farmaco a basso costo.

Certezza dell'evidenza delle risorse necessarie

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

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ● Nessuno studio incluso	Nessuna prova trovata.	Nessuna.

Costo-efficacia

Quale intervento presenta un rapporto costo-efficacia più favorevole?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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 ● Nessuno studio incluso	Nessuna prova trovata.	Nessuna.

Equità

Se consigliato, quale intervento ridurrebbe maggiormente le disuguaglianze di salute?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente aumentato ○ Aumento ○ Varia	Nessuna prova trovata.	Il panel ha considerato che la raccomandazione dell'utilizzo di acido tranexamico potrebbe aumentare l'equità nel trattamento di pazienti con VWD inducendone l'utilizzo anche nelle pazienti con VWD con sintomi emorragici ma che potrebbero non aver completato una valutazione formale della VWD.

○ Non lo so		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non lo so	Nessuna prova trovata.	Il panel ha considerato che l'acido tranexamico è un trattamento che i pazienti accetterebbero. Tuttavia, ha sottolineato che le donne potrebbero essere preoccupate per i potenziali effetti collaterali dell'acido tranexamico sull'allattamento al seno (questa potrebbe rappresentare la principale minaccia all'accettabilità) e che le pazienti devono essere rassicurate sul fatto che l'acido tranexamico è sicuro in questa situazione (Gilad O. 2014 , Verstraete M. 1985).

Fattibilità

L'intervento è realizzabile?

GIUDIZIO	EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non lo so	Nessuna prova trovata.	nessuna.

SINTESI DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
PROBLEMA	NO	Probabilmente no	Probabilmente sì	**SÌ**		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERATI	Banale	Piccolo	Moderare	**Grande**		Varia	Non lo so

	GIUDIZIO						
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			
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	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

Nelle pazienti con VWD di tipo 1 o con bassi livelli di VWF (che potrebbe comprendere anche i tipi 2 e 3), il panel suggerisce l'utilizzo di acido tranexamico nel periodo post-partum (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza delle evidenze)

Indicazione di buona pratica clinica:
- Le pazienti che intendono allattare al seno devono essere informate sulla sicurezza dell'acido tranexamico durante l'allattamento e sul beneficio nella riduzione del sanguinamento.

Giustificazione

La raccomandazione di utilizzare l'acido tranexamico nelle donne con VWD di tipo I o livelli di VWF basso durante il periodo postpartum attribuisce un valore elevato ai benefici della prevenzione e del trattamento di emorragie significative potenzialmente letali e ai piccoli danni dell'intervento. L'intervento non è costoso ed è accettabile per le principali parti interessate e fattibile da implementare.

Priorità per la ricerca

- ricerche sull'efficacia dell'acido tranexamico nella prevenzione e nel trattamento della emorragia post-partum nelle donne con VWD, compresa la durata ottimale della terapia e il beneficio dell'acido tranexamico in relazione al fenotipo di sanguinamento prepartum
- una sperimentazione clinica sulla prevenzione della emorragia post-partum.

Riferimenti

1. Govorov I, L¨ofgren S, Chaireti R, Holmstr¨om M, Bremme K, Mints M. Postpartum hemorrhage in women with von Willebrand disease - a retrospective observational study [published correction appears in PLoS One. 2017;12(2):e0172185]. PLoS One. 2016;11(10):e0164683.
2. Hawke L, Grabell J, Sim W, et al. Obstetric bleeding among women with inherited bleeding disorders: a retrospective study. Haemophilia. 2016;22(6): 906-911.

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 16/03/2022 (prima della discussione degli EtD).

Sono stati inoltre considerati nuovi studi derivanti da ricerche manuali o suggerimento di esperti fino alla data di ultimo aggiornamento della bibliografia (20/04/2023).

Search Strategy

Per la LG ASH ISTH NHF WHF è stata utilizzata una "umbrella search" per tutti i quesiti, qui di seguito riportata:

Database: OVID Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to October 2019

1. exp von Willebrand Diseases/ or VWD.mp. or (von willebrand adj4 (disease or disorder)).mp.
2. exp Hemophilia A/ or exp Hemophilia B/ or h?emophilia.mp. or angioh?emophilia.mp.
3. exp Blood Coagulation Disorders, Inherited/ or inherited bleeding disorders.mp. or exp Blood Platelet Disorders/ or platelet function disorders.mp. or h?emophillia carrier*.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]
4. prophylaxis.mp.
5. von willebrand factor.mp. or von Willebrand Factor/
6. 4 and 5
7. (prophyla* adj3 von WIllebrand).mp.
8. 6 or 7
9. 1 and 8 [PICO 1]
10. Deamino Arginine Vasopressin/ or desmopressin.mp. or DDAVP.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]
11. (challenge or trial).mp.
12. 10 and 11
13. 1 and 12 [PICO 2]
14. cardiovascular disease.mp. or exp Cardiovascular Diseases/
15. anticoagula*.mp. or exp Anticoagulants/
16. exp Platelet Aggregation Inhibitors/ or antiplatelet*.mp.
17. 1 and 14 and (15 or 16) [PICO 3]
18. Surgical Procedures, Operative/
19. major.mp.
20. (major adj4 surg*).mp.
21. (18 and 19) or 20
22. (1 or 2) and 21 [PICO 4]
23. exp Menorrhagia/
24. heavy menstrual bleeding.mp.
25. hypermenorrhea.mp.
26. 23 or 24 or 25
27. (1 or 2 or 3) and 26 [PICO 5]
28. exp ANESTHESIA, EPIDURAL/ or exp ANALGESIA, EPIDURAL/
29. ((epidural or peridural or extradural) and (anesthesia or analgesia or block*)).mp.
30. (1 or 2 or 3) and (28 or 29) [PICO 6]
31. (postpartum or puerperium).mp. or exp Postpartum Period/
32. (1 or 2 or 3) and 31 [PICO 7]
33. 18 and minor.mp.

34. (minor adj4 surg*).mp.
35. exp Dental Care/
36. (dental treatment or dental procedure* or dental surg* or t??th extraction or dental clean* or oral surg*).mp. 37. exp Dermatologic Surgical Procedures/
38. exp BIOPSY/ or biopsy.mp.
39. joint aspiration.mp.
40. CIRCUMCISION, MALE/ or circumcision.mp.
41. Cataract Extraction/ or Lens Implantation, Intraocular/ or cataract surgery.mp.
42. colposcopy.mp. or exp COLPOSCOPY/
43. Intrauterine Devices/ or intrauterine device plac*.mp.
44. endoscopy.mp. or exp ENDOSCOPY/
45. or/33-44
46. (1 or 2) and 45 [PICO 8]
47. 9 or 13 or 17 or 22 or 27 or 32 or 46
48. (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or (randomized or placebo).ab. or drug therapy.fs. or (randomly or trial or groups).ab.
49. epidemiologic studies/ or exp case control studies/ or exp cohort studies/ or Cross-sectional studies/ 50. case control.tw.
51. (cohort adj (study or studies)).tw.
52. cohort analy$.tw.
53. (Follow up adj (study or studies)).tw.
54. (Observational adj (study or studies)).tw.
55. (longitudinal or retrospective or cross sectional).tw.
56. or/49-55
57. (registr* or database).mp.
58. 48 or 56 or 57
59. 47 and 58

EMBASE (OVID) 1974 to 2019 October 10

1. exp von Willebrand Disease/ or VWD.mp. or (von willebrand adj4 (disease or disorder)).mp. 2. exp hemophilia/ or h?emophilia.mp. or angioh?emophilia.mp.
3. blood clotting disorder/ or (inherited bleeding disorder or hemophilia carrier).mp. 4. exp prophylaxis/ or prophylaxis.mp.
5. von willebrand factor.mp. or exp von Willebrand factor/
6. 4 and 5
7. (prophyla* adj3 von Willebrand).mp.
8. 6 or 7
9. 1 and 8 [PICO 1]
10. "argipressin[1 deamino]"/ or desmopressin.mp. or DDAVP.mp.
11. (challenge or trial).mp.
12. 10 and 11
13. 1 and 12 [PICO 2]
14. cardiovascular disease/ or cardiovascular disease*.mp.
15. exp anticoagulant agent/ or anticoagula*.mp.
16. exp antithrombocytic agent/ or antiplatelet*.mp.
17. 1 and 14 and (15 or 16) [PICO 3]
18. exp major surgery/
19. (major adj4 surg*).mp.
20. (1 or 2) and (18 or 19) [PICO 4]
21. (heavy menstrual bleeding or hypermenorrhea or menorrhagia).mp. 22. (1 or 2 or 3) and 21 [PICO 5]
23. exp epidural analgesia/ or exp epidural anesthesia/
24. ((epidural or peridural or extradural) and (anesthesia or analgesia or block*)).mp. 25. (1 or 2 or 3) and (23 or 24) [PICO 6]
26. exp puerperium/
27. (puerperium or postpartum period).mp.
28. (1 or 2 or 3) and (26 or 27) [PICO 7]
29. exp minor surgery/
30. (minor adj4 surg*).mp.
31. exp dental procedure/
32. (dental treatment or dental procedure* or dental surg* or t??th extraction or dental clean* or oral surg*).mp.
33. exp skin surgery/ or dermatological surgical procedure.mp.
34. exp biopsy/ or biopsy.mp.

35. joint aspiration.mp. or exp joint aspiration/
36. circumcision.mp. or exp circumcision/
37. exp eye surgery/
38. (cataract extraction or lens implantation).mp.
39. colposcopy.mp. or exp colposcopy/
40. exp intrauterine contraceptive device/
41. intrauterine device plac*.mp.
42. endoscopy.mp. or exp endoscopy/
43. or/29-42
44. (1 or 2) and 43 [PICO 8]
45. 9 or 13 or 17 or 20 or 22 or 25 or 28 or 44
46. random*.ab. or random*.ti. or (clinical adj trial*).hw,ab,ti. or exp 'health care quality'/ [RCT filter]
47. exp disease course/ or risk:.mp. or diagnos:.mp. or follow-up.mp. or ep.fs. or outcome.tw. [OS filter]
48. 46 or 47
49. 45 and 48
50. limit 49 to human

Aggiornamento della ricerca

Database: ricerca su MEDLINE tramite PubMed (adattamento delle stringhe di ricerca da Ovid)
Data della ricerca: 01/11/2019 – 16/03/2022
Elementi trovati: 1375

Stringa di ricerca Pubmed:

PUBMED	Results
("von Willebrand Diseases"[MeSH Terms] OR "VWD"[All Fields] OR "von willebrand"[All Fields]) AND ((humans[Filter]) AND (2019/11/1:2022/3/16[pdat]) AND (english[Filter]))	1375

Esiti: nessuno studio è risultato utile per l'integrazione degli EtD.

Database: ricerca su Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) tramite Ovid
Data della ricerca: 01/01/2019 – 31/12/2023
Elementi trovati: 37

Stringa di ricerca Ovid:

OVID	Results
exp von Willebrand Diseases/ or VWD.mp. or (von willebrand adj4 (disease or disorder)).mp.	186
limit 1 to (yr="2019 - 2023" and english language)	37

Esiti: nessuno studio è risultato utile per l'integrazione degli EtD.

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 outcome 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	7	100%	9	9	9	CRITICO
EVENTI AVVERSI SERI	7	100%	9	8	9	CRITICO
FUNZIONALITA' ARTICOLARE	7	100%	8	7	9	CRITICO
MORTALITA'	7	100%	9	9	9	CRITICO
OSPEDALIZZAZIONE	7	100%	8	7	9	CRITICO
MENORRAGIA O SANGUINAMENTO MESTRUALE ECCESSIVO	7	100%	9	6	9	CRITICO
QUALITÀ DI VITA	7	100%	9	6	9	CRITICO
TRASFUSIONI	7	100%	7	6	9	CRITICO
CAPACITÀ DI AVERE GRAVIDANZA NORMALE	1	100%	9	9	9	CRITICO
SANGUINAMENTI GASTROINTESTINALI	1	100%	9	9	9	CRITICO
SANGUINAMENTI ARTICOLARI	1	100%	9	9	9	CRITICO

Quesito 2						
Outcome	Votanti	% Approvato	Mediana	Min	Max	Importanza
EMORRAGIA SEVERA	7	100%	9	9	9	CRITICO
EVENTI AVVERSI SERI	7	100%	9	9	9	CRITICO
MORTALITA'	7	100%	9	9	9	CRITICO
OSPEDALIZZAZIONE	7	100%	8	8	9	CRITICO
MENORRAGIA O SANGUINAMENTO MESTRUALE ECCESSIVO	7	100%	8	7	9	CRITICO
EVENTI TROMBOTICI	7	100%	8	6	9	CRITICO
TRASFUSIONI	6	100%	6.5	5	9	CRITICO
DIFETTO GENETICO	1	100%	9	9	9	CRITICO
EFFETTI COLLATERALI DELLA DESMOPRESSINA	1	100%	9	9	9	CRITICO

Quesito 3						
Outcome	Votanti	% Approvato	Mediana	Min	Max	Importanza
EMORRAGIA SEVERA	6	100%	9	9	9	CRITICO
EVENTI AVVERSI SERI	6	100%	9	9	9	CRITICO
MORTALITA'	6	100%	9	9	9	CRITICO
OSPEDALIZZAZIONE	6	100%	9	8	9	CRITICO
MENORRAGIA O SANGUINAMENTO MESTRUALE ECCESSIVO	6	100%	9	5	9	CRITICO
EVENTI TROMBOTICI	6	100%	9	7	9	CRITICO
TRASFUSIONI	6	100%	8.5	7	9	CRITICO
QUALITA' DI VITA	6	100%	9	7	9	CRITICO

Quesito 4						
Outcome	Votanti	% Approvato	Mediana	Min	Max	Importanza
EMORRAGIA SEVERA	7	100%	9	9	9	CRITICO
EVENTI AVVERSI SERI	7	100%	9	7	9	CRITICO
MORTALITA'	7	100%	9	7	9	CRITICO
OSPEDALIZZAZIONE	7	100%	9	8	9	CRITICO
NECESSITA' DI REINTERVENTO	7	100%	9	8	9	CRITICO
EVENTI TROMBOTICI	7	100%	8	8	9	CRITICO
TRASFUSIONI	7	100%	9	6	9	CRITICO

Quesito 5						
Outcome	Votanti	% Approvato	Mediana	Min	Max	Importanza
EMORRAGIA SEVERA	6	100%	9	8	9	CRITICO
NECESSITA' DI ULTERIORI TRATTAMENTI EMOSTATICI	6	100%	8	8	9	CRITICO
EVENTI AVVERSI SERI	6	100%	8	7	9	CRITICO
MORTALITA'	6	83%	9	8	9	CRITICO
OSPEDALIZZAZIONE	6	100%	8.5	8	9	CRITICO
NECESSITA' DI REINTERVENTO	6	100%	9	8	9	CRITICO
IMPOSSIBILITA' DI ESEGUIRE L'INTERVENTO	6	100%	8	6	9	CRITICO
TRASFUSIONI	6	100%	7.5	6	9	CRITICO

Quesito 6						
Outcome	Votanti	% Approvato	Mediana	Min	Max	Importanza
CONTROLLO DEL SANGUINAMENTO MESTRUALE	7	100%	9	9	9	CRITICO
EMORRAGIA SEVERA	7	100%	9	6	9	CRITICO
NECESSITÀ DI TRATTAMENTO CHIRURGICO	7	100%	7	6	9	CRITICO
NECESSITA' DI TRATTAMENTI MULTIPLI	7	100%	8	6	9	CRITICO
EVENTI AVVERSI SERI	7	100%	8	6	9	CRITICO
ASSENZA DA SCUOLA/LAVORO O ALTRE ATTIVITA' RICHIESTE	7	100%	8	6	9	CRITICO
QUALITA' DI VITA	7	100%	9	7	9	CRITICO
ANEMIA O DEFICIT MARZIALE	7	100%	9	7	9	CRITICO
TRASFUSIONI	7	100%	8	5	9	CRITICO

Quesito 8						
Outcome	Votanti	% Approvato	Mediana	Min	Max	Importanza
EMORRAGIA SEVERA	7	86%	9	3	9	CRITICO
EVENTI AVVERSI SERI (DELLA MADRE)	7	100%	8	7	9	CRITICO
EMORRAGIA POST-PARTUM PRIMARIA	7	100%	8	7	9	CRITICO
EMORRAGIA POST-PARTUM SECONDARIA	7	100%	9	8	9	CRITICO
NECESSITA' DI ULTERIORI TRATTAMENTI MEDICI	7	100%	9	7	9	CRITICO
PERDITA EMATICA	7	100%	7	5	9	CRITICO
MORTALITA'	7	100%	8	5	9	CRITICO
TRASFUSIONI	7	100%	8	8	9	CRITICO
EVENTI TROMBOEMBOLICI	1	100%	6	6	6	IMPORTANTE

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 educazionale 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 per esempio per 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

	Coppola	Peyvandi	Marietta	Mannucci	Franchini	Giordano	Castaman	Santoro	Siragusa	Tosetto
Impiego	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Consulenza	Si	Si	No	No	No	No	Si	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	Si	Si	No	Si	No	No	Si	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 e revisori esterni

	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] Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, Grow JM, Kouides P, Laffan M, Lavin M, Leebeek FWG, ÒBrien SH, Ozelo MC, Tosetto A, Weyand AC, James PD, Kalot MA, Husainat N, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021 Jan 12;5(1):301-325.

[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] Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand ' s disease. N Engl J Med. 2016;375(21):2067-2080.

[5] Flood VH. New insights into genotype and phenotype of VWD. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014 Dec 5;2014(1):531-5

[6] von Willebrand E. Heredit¨ar pseudohemofili [Hereditary pseudohemophilia]. Fin Lakaresallsk Handl. 1926;68:87-112.

[7] Tosetto A, Badiee Z, Baghaipour MR, et al. Bleeding symptoms in patients diagnosed as type 3 von Willebrand disease: results from 3WINTERS-IPS, an international and collaborative cross-sectional study. J Thromb Haemost. 2020;18(9):2145-2154.

[8] Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, et al; Haemophilia Treatment Centres Network Investigators. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States haemophilia treatment centres. Haemophilia. 2011;17(suppl 1):6-13.

[9] De Wee EM, Knol HM, Mauser-Bunschoten EP, et al; WiN study group. Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2011;106(5):885-892.

[10] G. Castaman, A. Tosetto, A.B. Federici, F. Rodeghiero Bleeding tendency and efficacy of anti-haemorrhagic treatments in patients with type 1 von Willebrand disease and increased von Willebrand factor clearance Thromb Haemost., 105 (2011), pp. 647-654

[11] G. Castaman, A.B. Federici, A. Tosetto, S. La Marca, F. Stufano, P.M. Mannucci, et al. Different bleeding risk in type 2 A and 2 M Von Willebrand disease: a two-year prospective study in 107 patients J Thromb Haemost., 10 (4) (2012), pp. 632-638

[12] G. Castaman, P.D. James.nPregnancy and delivery in women with von Willebrand disease Eur J Haematol., 103 (2019), pp. 73-79

[13] G. Castaman, A. Tosetto, F. Rodeghiero. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand's disease and different von Willebrand factor mutations Haematologica., 95 (6) (2010), pp. 963-969

[14] Connell NT et al. Von Willebrand disease: proposing definitions for future research. Blood Adv. 2021;5:565-569

[15] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158.

[16] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2022 May;76(5):1151-1184.

[17] Higham JM, ÒBrien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynaecol 1990:97(8):734-739

[18] Castaman G. How I treat von Willebrand disease. Thromb Res 2020;196:618-25.

[19] Mannucci P.M. New therapies for von Willebrand disease; Blood Adv, 3 (2019), pp. 3481-3487

[20] Laffan MA, Lester W, ÒDonnell 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; 67: 453-465

[21] 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

[22] Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). Br J Haematol. 1992; 82(1): 87-93.

[23] Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, et al.; Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. Blood Transfus 2009; 7: 117-26

[24] Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease.Blood. 2017;130(22):2386.

[25] Lethagen S, Carlson M, Hillarp A. A comparative in vitro evaluation of six von Willebrand factor concentrates. Haemophilia 2004; 10: 243-9

[26] Budde U, Metzner HJ, Muller HG. Comparative analysis and classification of von Willebrand factor/factor VIII concentrates: impact on treatment of ¨ patients with von Willebrand disease. Semin Thromb Hemost. 2006;32(6):626-635.

[27] Goudemand J, Scharrer I, Berntorp E, et al. Pharmacokinetic studies on Wilfactin, a von Willebrand factor concentrate with a low factor VIII content treated with three virus-inactivation/removal methods. J Thromb Haemost. 2005;3(10):2219-2227

[28] Foglio illustrativo Veyvondi. Accessibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003822_046994_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1l3

[29] Turecek PL, Mitterer A, Matthiessen HPH, et al. Development of a plasma- and albumin-free recombinant von Willebrand factor. Hamostaseologie. 2009; 29(suppl 1):S32-S38.

[30] Reininger AJ. The function of ultra-large von Willebrand factor multimers in high shear flow controlled by ADAMTS13. Hamostaseologie. 2015;35(3): 225-233.

[31] Mannucci PM, Kempton C, Millar C, et al; rVWF Ad Hoc Study Group. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial. Blood. 2013;122(5):648-657

[32] Gill JC, Castaman G, Windyga J, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. Blood. 2015;126(17):2038-2046.

[33] Leebeek F, Chapman M, Ploder B, Sytkowski A, Novack A, Ewenstein B. Treatment of gastrointestinal bleeding episodes with recombinant von Willebrand factor (rVWF) in patients with severe von Willebrand disease (VWD): sub-analysis from pivotal phase III on-demand study [abstract]. Res Pract Thromb Haemost. 2017;1(suppl 1):880.

[34] Peyvandi F, Mamaev A, Wang JD, et al. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. J Thromb Haemost. 2019;17(1):52-62

[35] Wymenga LF, van der Boon WJ .Obstruction of the renal pelvis due to an insoluble blood clot after epsilon-aminocaproic acid therapy: resolution with intraureteral streptokinase instillations. J Urol. 1998;159(2):490.

[36] Lei T, Bingtao W, Zhaoqing G, Zhongqiang C, Xin L.The efficacy and safety of intravenous tranexamic acid in patients with posterior operation of multilevel thoracic spine stenosis: a prospective randomized controlled trial. BMC Musculoskelet Disord. 2022;23(1):410. Epub 2022 May 2.

[37] Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, Conen D, et al POISE-3 Investigators .Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. N Engl J Med. 2022;386(21):1986

[38] Othman M, Gresele P. Guidance on the diagnosis and management of platelet-type von Willebrand disease: A communication from the Platelet Physiology Subcommittee of the ISTH. J Thromb Haemost. 2020 Aug;18(8):1855-1858.

[39] Witmer CM, Elden L, Butler RB, et al. Incidence of bleeding complications in pediatric patients with type 1 von Willebrand disease undergoing adenotonsillar procedures. J Pediatr 2009; 155:68.

[40] Castaman G, Tosetto A, Federici AB, Rodeghiero F. Bleeding tendency and efficacy of anti-haemorrhagic treatments in patients with type 1 von Willebrand disease and increased von Willebrand factor clearance. Thromb Haemost. 2011; 105: 647-54.

[41] Castaman G, Federici AB. Type 2B von Willebrand Disease: A Matter of Plasma Plus Platelet Abnormality. Semin Thromb Hemost 2016;42:478–482.

[42] Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. Am J Hematol. 1989; 31(3): 199-202.

[43] Mannucci PM, Bloom AL, Larrieu MJ, et al. Atherosclerosis and von Willebrand factor. I. Prevalence of severe von Willebrand's disease in western Europe and Israel. Br J Haematol 1984; 57:163.

[44] Sutor AH. DDAVP is not a panacea for children with bleeding disorders. Br J Haematol 2000; 108:217.

[45] Mannucci PM. Platelet von Willebrand factor in inherited and acquired bleeding disorders. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995; 92: 2428-32.

[46] Rodeghiero F, Castaman G, Ruggeri M, Tosetto A. The bleeding time in normal subjects is mainly determined by platelet von Willebrand factor and is independent from blood group. Thromb Res. 1992; 65: 605-15.

[47] Castillo R, Monteagudo J, Escolar G, Ordinas A, Magallon M, Martin Villar J. Hemostatic effect of normal platelet transfusion in severe von Willebrand disease patients. Blood. 1991; 77: 1901-5.

[48] Castillo R, Escolar G, Monteagudo J, Aznar-Salatti J, Reverter JC, Ordinas A. Hemostasis in patients with severe von Willebrand disease improves after normal platelet transfusion and normalizes with further correction of the plasma defect. Transfusion. 1997; 37: 785-90.

[49] Mannucci PM, Mari D. Antibodies to factor VIII-von Willebrand factor in congenital and acquired von Willebrand's disease. Prog Clin Biol Res. 1984;150:109–122

[50] Lak M, Peyvandi F, Mannucci PM. Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. Br J Haematol. 2000;111:1236–1239.

[51] James PD, Lillicrap D, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand disease. Blood. 2013;122: 636–640.

[52] Iorio A, Oliovecchio E, Morfini M, et al; Association of Italian Hemophilia Centres Directors. Italian Registry of Haemophilia and Allied Disorders. Objectives, methodology and data analysis. Haemophilia. 2008;14(3):444-453.

[53] Baronciani L, Stufano F, Budde U, et al. Evaluation of the von Willebrand factor (VWF) inhibitor in a large cohort of European and Iranian patients previously diagnosed with type 3 von Willebrand disease (VWD3) enrolled into the 3WINTER-IPS Project. Res Pract Thromb Haemost 2019;3(Suppl 1):88-89 (Abstract ISTH Congress, OC 13:2)

[54] Naveed MA, Abid A, Ali N, et al. Genetic alterations, DNA methylation, alloantibodies and phenotypic heterogeneity in Type III von Willebrand Disease. Genes (Basel). 2022;13:971.

[55] Franchini M, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand disease. Semin Thromb Hemost. 2018;44:590–594.

[56] Bergamaschini L, Mannucci PM, Federici AB, et al. Posttransfusion anaphylactic reactions in a patient with severe von Willebrand disease: role of complement and alloantibodies to von Willebrand factor. J Lab Clin Med. 1995;125: 348-355.

[57] Leebeek FWG, Atiq F. How I manage severe von Willebrand disease. Br J Haematol. 2019;187:418-430.

[58] Martin-Salces M, Jimenez-Yuste V, Alvarez-Roman MT, Rivas-Pollmar I, Rodriguez de la Rua A. Management of delivery with FVIII/VWF concentrates in a pregnant woman with type 3 von Willebrand disease and alloantibodies. Thromb Haemost. 2012 108, 796–798.

[59] Pergantou H, Xafaki P, Adamtziki E, et al. The challenging management of a child with type 3 von Willebrand disease and antibodies to von Willebrand factor. Haemophilia. 2012;18:e66-e67

[60] Higham J.M., ÒBrien P.M., Shaw R.W.: Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: pp. 734-739

[61] Hawke L, Grabell J, Sim W, et al. Obstetric bleeding among women with inherited bleeding disorders: a retrospective study. Haemophilia 2016; 22: 906–11

[62] Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. Breastfeed Med. 2014; 9: 407.

[63] Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. Breastfeed Med. 2014;9(8):407-410.

[64] Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. Drugs. 1985;29(3):236-261.

[65] Ruppen W, Derry S, McQuay H, Moore RA. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. Anesthesiology. 2006 Aug;105(2):394-9.

[66] Duggan S, Dockrell L, McCaul C. A retrospective, single-centre study of central neuraxial blockade in haemophilia carrier parturients. Ir J Med Sci. 2017;186(3 suppl 1):S155.

[67] Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA. The obstetric experience of carriers of haemophilia. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104(7):803-810.

[68] Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. Pregnancy in women with von Willebrand ' s disease or factor XI deficiency. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(3):314-321..

[69] Chi C, Lee CA, England A, Hingorani J, Paintsil J, Kadir RA. Obstetric analgesia and anaesthesia in women with inherited bleeding disorders. Thromb Haemost. 2009;101(6):1104-1111..

[70] Castaman G, James PD. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease. Eur J Haematol. 2019; 103:73–79.

[71] Leebeek FWG, Duvekot J, Kruip MJHA. How I manage pregnancy in carriers of hemophilia and patients with von Willebrand disease. Blood. 2020;136(19):2143-50

[72] Sistema Nazionale per le Linee Guida. Linea Guida 26. Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla. Aggiornamento Ottobre 2020. Disponibile on-line al sito: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2017/09/LG_EPP-2016_21-11-16.pdf

[73] Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. GU n.65 del 18¬3¬2017 ¬ Suppl. Ordinario n. 15

[74] 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.

[75] Manuale Operativo SNLG. Accessibile al sito: https://www.iss.it/documents/20126/7949265/Manuale+Metodologico+-+marzo+2023.pdf/