AICE

ASSOCIAZIONE ITALIANA CENTRI EMOFILIA

SISET

Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELL'EMOSTASI E DELLA TROMBOSI

DOCUMENTO DI CONSENSO

EMOFILIA A ACQUISITA: RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO DELLE EMORRAGIE E LA GESTIONE GENERALE DEL PAZIENTE

condiviso con

FCSA Federazione Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (FCSA) www.fcsa.it

AIEOP Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

AIO Associazione Italiana di Ostetricia

AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

AOGOI Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani

FADOI Società Scientifica di Medicina Interna – Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti

siaaic Società Italiana di Allergologia, Asma ed Immunologia Clinica

SIBioC Medicina di Laboratorio

SICO Società Italiana di Chirurgia Oncologica – ESSO Affiliated

SIE Società Italiana di Ematologia

SIES Società Italiana Ematologia Sperimentale

SIF Società Italiana di Farmacologia

sifac Società Italiana di Farmacia Clinica

Sifact Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia

Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

SIGO Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia

SIMEU Società Italiana Medicina d'emergenza-urgenza

SIMEUP Società Italiana di Medicina di Emergenza ed Urgenza Pediatrica

SIMG Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

SIMTI

SIPMeL Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio

SIR Società Italiana di Reumatologia

SISOGN Società Italiana di Scienze Ostetrico-Ginecologico-Neonatali

Edizione Settembre 2020

ASSOCIAZIONE ITALIANA CENTRI EMOFILIA

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELL'EMOSTASI E DELLA TROMBOSI

DOCUMENTO DI CONSENSO

EMOFILIA A ACQUISITA:
RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO DELLE EMORRAGIE E LA GESTIONE GENERALE DEL PAZIENTE

condiviso con

Federazione Centri per la Sorveglianza della trombosi e delle terapie Antitrombotiche (FCSA)
Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP)
Associazione Italiana di Ostetricia (AIO)
Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)
Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI)
Federazione delle Associazioni Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)
Società Italiana di Allergologia, Asma ed Immunologia Clinica (SIAAIC)
Società Italiana di Biochimica Clinica (SIBioC)
Società Italiana di Chirurgia Oncologica (SICO)
Società Italiana di Ematologia (SIE)
Società Italiana Ematologia Sperimentale (SIES)
Società Italiana di Farmacologia (SIF)
Società Italiana di Farmacia Clinica (SIFAC)
Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia (SIFACT)
Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG)
Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)
Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza (SIMEU)
Società Italiana di Medicina di Emergenza ed Urgenza Pediatrica (SIMEUP)
Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie (SIMG)
Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI)
Società Italiana di Patologia clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL)
Società Italiana di Reumatologia (SIR)
Società Italiana di Scienze Ostetrico-Ginecologico-Neonatali (SISOGN)

A quanti, spesso anziani e fragili perché già sofferenti per altre patologie, hanno atteso, a lungo o anche invano, spiegazioni e rimedio ad emorragie improvvise, mai verificatesi prima, talora così gravi da mettere a rischio o far perdere la vita…

A quanti, negli ambulatori di medicina generale e specialistica, nei pronto soccorso, nei reparti di emergenza o di degenza, nei laboratori, cercano di offrire tali spiegazioni e rimedi, che possono venire solo da un corretto inquadramento del problema e un adeguato riferimento specialistico…

A quanti si adoperano per diffondere consapevolezza e conoscenza di patologie rare, insidiose, multiformi, come l'emofilia A acquisita, e aspirano a creare opportuni percorsi e interazioni affinché, ovunque e in ogni istante, spiegazioni e rimedi possano rendersi disponibili per tutti.

Sviluppo e cronologia del documento

La prima stesura del documento, volta ad aggiornare le raccomandazioni pubblicate nel 2014, è stata redatta dal Gruppo di Lavoro 'Linee Guida' dell'AICE, presieduto da Angiola Rocino, Presidente Reggente dell'AICE, coordinato da Antonio Coppola e costituito da Giancarlo Castaman, Massimo Franchini, Renato Marino, Gianna Franca Rivolta, Rita Carlotta Santoro, Cristina Santoro, Ezio Zanon e, fino a gennaio 2020, Elena Santagostino. Tale versione, è stata approvata dal Consiglio Direttivo AICE (Presidente Reggente: A. Rocino; Past President: G. Di Minno; Consiglieri: C. Biasoli, R. De Cristofaro, R. Marino; Rappresentante ISS: A. Giampaolo) e dal Comitato Scientifico AICE (Presidente: M. Morfini; Componenti: G. Castaman, M. Franchini, G. Gamba, H.J. Hassan, M.G. Mazzucconi, A. Tosetto).

Il documento è stato quindi sottoposto a valutazione dei Soci AICE via e-mail il 07.07.2020.
Hanno inviato commenti e/o proposte di revisione i Soci: A. Borchiellini, D. Cultrera, A.C. Giuffrida, P. Giordano, G. Lassandro, M.E. Mancuso, A.C. Molinari, L.D. Notarangelo.

La versione finale del documento, risultante dalla revisione da parte del Gruppo di Lavoro, approvata dal Consiglio Direttivo e dal Comitato Scientifico AICE, ha ottenuto il parere favorevole dei Soci mediante consultazione online attraverso il sito ufficiale AICE (www.aiceonline.org), indetta il 20.07.2020 e conclusasi il 03.08.2020, ed è stata pubblicata sul sito AICE in data 04.08.2020.

Con l'obiettivo di realizzare un documento di consenso con la Società Italiana per lo studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET), il documento è stato inviato al Consiglio Direttivo di tale Società, (Presidente: A. Tripodi; Vice-Presidente: P. Gresele; Past President: W. Ageno; Consiglieri: E. De Candia, M. Marietta, M. Marchetti, R. Marcucci) che ne ha revisionato ed approvato i contenuti, le raccomandazioni formulate e la diffusione come documento intersocietario.

I contenuti e le raccomandazioni formulate in questo documento sono stati, inoltre, condivisi con la Federazione dei Centri per la Sorveglianza della trombosi e delle terapie Antitrombotiche (FCSA) e con le Società Scientifiche di professionisti potenzialmente coinvolti nell'identificazione, nella diagnosi e nella gestione dei pazienti con emofilia A acquisita: Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP), Associazione Italiana di Ostetricia (AIO), Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM), Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI), Federazione delle Associazioni Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), Società Italiana di Allergologia, Asma ed Immunologia Clinica (SIAAIC), Società Italiana di Biochimica Clinica (SIBioC), Società Italiana di Chirurgia Oncologica (SICO), Società Italiana di Ematologia (SIE), Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES), Società Italiana di Farmacologia (SIF), Società Italiana di Farmacia Clinica (SIFAC), Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia (SIFACT), Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG), Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza (SIMEU), Società Italiana di Medicina di Emergenza ed Urgenza Pediatrica (SIMEUP), Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie (SIMG), Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI), Società Italiana di Patologia clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL), Società Italiana di Reumatologia (SIR), Società Italiana di Scienze Ostetrico-Ginecologico-Neonatali (SISOGN). I Consigli Direttivi di tali Società Scientifiche hanno ricevuto il documento in data 07.08.2020 e ne hanno approvato la condivisione tra agosto e settembre 2020.

	Indice	Pagina

1.	Introduzione	7
2.	Informazioni generali	9
3.	Sintomatologia e sospetto clinico	10
4.	Diagnosi di laboratorio	11
5.	Trattamento	16
5.1.	Eradicazione dell'inibitore	16
5.2.	Trattamento anti-emorragico	18
5.2.1.	Agenti bypassanti	19
5.2.2.	Terapia sostitutiva	24
5.2.3.	Misure locali e acido tranexamico	27
6.	Conclusioni	28
7.	Sintesi dei principi di gestione e delle raccomandazioni	29
	Bibliografia	31

1. Introduzione

L'emofilia A acquisita (EAA) è una rara sindrome emorragica a patogenesi autoimmune, dovuta allo sviluppo di autoanticorpi diretti verso vari epitopi della molecola del fattore VIII (FVIII) che ne neutralizzano l'attività coagulante (inibitori) e/o ne inducono una più rapida clearance [1]. Gli autoanticorpi sono policlonali e appartengono, prevalentemente, alle classi IgG1 e IgG4; riconoscono epitopi presenti nei domini A2, A3 e C2 della molecola e interferiscono nell'interazione tra FVIII, fattore IX (FIX), fosfolipidi e fattore von Willebrand (VWF) [2].

L'EAA è una patologia misconosciuta dalla maggioranza dei medici e ciò ne rende difficoltosa la diagnosi, determinando una verosimile sottostima della sua prevalenza e incidenza. A complicarne il riconoscimento è, inoltre, la presentazione clinica estremamente eterogenea, con forme caratterizzate da manifestazioni emorragiche gravi, potenzialmente a rischio di vita, ad esordio improvviso, e casi paucisintomatici, con emorragie apparentemente minori (ecchimosi, ematomi superficiali) ma talora più insidiose in quanto trascurate, sebbene a volte ricorrenti, senza che venga attuato un approfondimento diagnostico appropriato. Inoltre, la presenza di comorbilità a rischio emorragico in pazienti anziani - i soggetti più frequentemente affetti da questa patologia - e/o terapie antitrombotiche concomitanti possono mascherare la patogenesi dei sintomi emorragici, determinando ritardi nella diagnosi. Ancora, la scarsa conoscenza di questa patologia può, non di rado, essere causa di complicanze emorragiche nel corso di procedure invasive condotte nel tentativo di controllare il sanguinamento, senza che sia stata già posta la diagnosi del disordine coagulativo e instaurata un'adeguata copertura emostatica. Ciò contribuisce a determinare la mortalità ancora oggi elevata dell'EAA riportata, con gli attuali approcci di trattamento, tra il 3 e 15 % dagli studi e registri più recenti [3-5] ma, in passato, attestata anche oltre il 40% [2]. Le emorragie rappresentano circa il 10% delle cause di morte nei più ampi registri disponibili [3,4] anche se le principali cause di mortalità sono rappresentate da complicanze nel corso del trattamento immunosoppressivo per eradicare l'inibitore (in primo luogo infezioni e sepsi) e dalle patologie associate, responsabili della coagulopatia autoimmune [4]. Per tutti questi motivi, l'EAA è gravata da difficoltà di gestione che vanno dalla fase diagnostica all'approccio terapeutico generale, al trattamento antiemorragico, in particolare, e al monitoraggio del paziente. Fasi, tutte, che richiedono un'ampia sinergia tra professionisti con competenze specialistiche diverse e un impegno multidisciplinare, nonché il riferimento del paziente a Centri specializzati nella diagnosi e cura di pazienti affetti da emofilia e malattie emorragiche congenite (MEC) e coagulopatie acquisite, attuato nel più breve tempo possibile. Se ciò è chiaramente raccomandato da gruppi di esperti e da società scientifiche dei medici specialisti dei Centri Emofilia [6-8] è, tuttavia, evidente come, al fine del raggiungimento di tali obiettivi, risulti fondamentale diffondere la conoscenza dell'EAA e la consapevolezza della sua potenziale gravità nell'intera classe medica. Non è infrequente, infatti, che i pazienti siano valutati in prima istanza dai propri medici di medicina generale e possano giungere alla osservazione di medici di Pronto Soccorso (PS), internisti, reumatologi, geriatri, ginecologi, oncologi, anestesisti e rianimatori e altri specialisti, in genere non esperti nel riconoscimento, diagnosi e gestione di coagulopatie emorragiche. Da questo punto di vista, è di cruciale importanza definire, e idealmente formalizzare a livello istituzionale, una rete di collaborazione tra specialisti in vari settori,

mediante procedure e protocolli gestionali condivisi che consentano un rapido contatto con i Centri specialistici attivi nelle diverse realtà locali. Ciò dovrà consentire che i pazienti con nuova diagnosi di EAA siano prontamente trasferiti o che, quanto meno, siano gestiti in stretta collaborazione con tali Centri specialistici, così da intraprendere tempestivamente un trattamento adeguato. Una recente consensus di esperti internazionali ha, tuttavia, sottolineato che in caso di emorragie gravi in un paziente con EAA, pur in assenza di un contatto diretto con uno specialista nella gestione delle coagulopatie, anche medici meno esperti dovrebbero essere in grado di iniziare il trattamento delle manifestazioni emorragiche, facendo riferimento a raccomandazioni nazionali o a protocolli locali o anche alla letteratura in merito [9].

Scopo di questo documento è, dunque, fornire a tutti i medici, in particolare agli specialisti di PS e di alcune branche mediche e chirurgiche più frequentemente coinvolti, informazioni utili per un rapido riconoscimento dei pazienti con sospetta EAA, delineare i cardini per una tempestiva diagnosi, condividere i fondamentali principi di trattamento delle manifestazioni emorragiche all'esordio della malattia o nel suo decorso, per il quale risulta cruciale un'adeguata informazione su disponibilità e appropriatezza delle opzioni terapeutiche non solo dei medici, ma anche dei farmacisti ospedalieri. In quest'ottica, l'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) ha già redatto, nel 2014, le raccomandazioni per la diagnosi ed il trattamento degli inibitori acquisiti della coagulazione [7] che, per la frequenza degli autoanticorpi anti-FVIII e la disponibilità di evidenze dalla letteratura, sono principalmente riferite all'EAA. Alla luce dei risultati di studi clinici pubblicati negli ultimi anni, alcuni condotti anche in Italia, e dell'introduzione di nuove opzioni terapeutiche che hanno portato di recente all'aggiornamento [10] delle raccomandazioni internazionali sulla diagnosi e trattamento dell'EAA [6], un Gruppo di Lavoro *ad hoc* istituito dall'AICE ha provveduto all'aggiornamento delle raccomandazioni pubblicate nel 2014 [7], adottando una metodologia analoga a quella precedentemente utilizzata. Dalla revisione delle più recenti evidenze della letteratura, con valutazione della loro rilevanza e qualità, è derivato l'aggiornamento dei "principi" cardine per la gestione e la terapia dei pazienti con EAA e delle relative raccomandazioni, la cui forza è stata definita, ove possibile, in accordo al sistema GRADE [11]. In mancanza di sufficienti evidenze derivanti dalla letteratura, sono state fornite indicazioni sulla base del consenso dei componenti del gruppo di lavoro.

Nell'ottica di fornire una guida pratica orientata ai possibili differenti contesti assistenziali, in particolare la frequente condizione dell'emergenza-urgenza o la possibilità della prima osservazione da parte di medici non specialisti nella diagnosi e gestione dei pazienti con coagulopatie, AICE ha quindi elaborato con la Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET) un documento di consenso intersocietario. Il documento è stato, inoltre, condiviso con le Società scientifiche cui fanno capo gli specialisti spesso coinvolti nell'identificazione e gestione di pazienti con nuova diagnosi di EAA, i professionisti della diagnostica di laboratorio e i farmacisti ospedalieri, in modo da garantirne la più ampia diffusione presso tutte le figure che si confrontano con questa insidiosa condizione clinica, con lo scopo e l'auspicio che si crei una rete di collaborazioni volta ad ottimizzare efficacia, sicurezza e costi del trattamento.

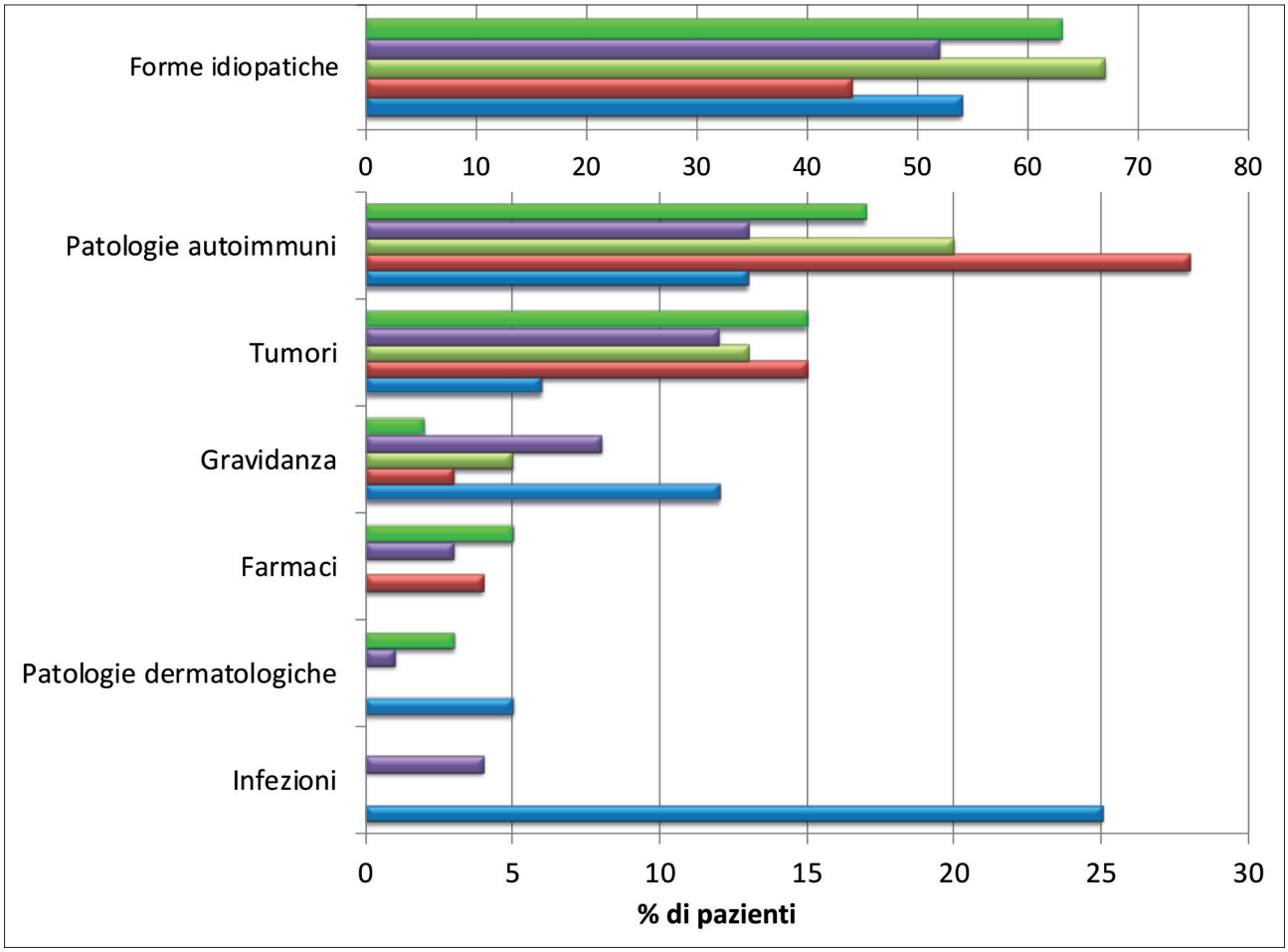
2. Informazioni generali

L'EAA ha un'incidenza nella popolazione generale di circa 1,5 casi per milione di abitanti/anno [3,4]. L'incidenza aumenta con l'età, essendo la patologia estremamente rara nei bambini, per lo più osservata in associazione ad infezioni del cavo orale o delle prime vie aeree [12], e significativamente più frequente dopo i 65 anni [3,4]. Nelle due casistiche più ampie sinora pubblicate, lo studio prospettico condotto nel Regno Unito e l'European Acquired Haemophilia Registry (EACH2), la mediana dell'età alla diagnosi era, rispettivamente, di 78 e 74 anni e oltre l'80% dei pazienti aveva più di 65 anni, senza alcuna differenza tra maschi e femmine [3,4]. Nelle donne si registra un secondo picco d'incidenza, di entità minore, nella fascia di età compresa tra i 20 e i 40 anni, dovuto ai casi associati a gravidanza [13-15]. Questi ultimi casi (2-15% nelle più ampie casistiche riportate in letteratura) rientrano tra le forme 'secondarie', per le quali è riconoscibile una patologia o una condizione responsabile dell'insorgenza del fenomeno autoimmune, causa dell'EAA. Tra queste, più numerose sono le forme associate a neoplasie solide e oncoematologiche (6–22%), ad altre malattie autoimmuni, prevalentemente artrite reumatoide e LES (9%–17%), ad infezioni, malattie dermatologiche e assunzione di farmaci, soprattutto antibiotici e interferone (Tabella 1). In tutti gli studi e registri il 50% circa dei casi non riconosce alcuna causa associata allo sviluppo degli autoanticorpi anti-FVIII delineando, pertanto, una forma di EAA idiopatica. La Figura 1 rappresenta la distribuzione percentuale delle forme di EAA idiopatiche e secondarie nelle casistiche più numerose pubblicate in studi o registri [3,4,5,16,17].

Tabella 1. Condizioni cliniche associate a EAA (forme secondarie)

Malattie autoimmuni	Lupus eritematoso sistemico, Artrite reumatoide, Arterite temporale, Sclerosi multipla, Miastenia gravis, Rettocolite ulcerosa, Anemia emolitica autoimuune, Sindrome di Sjogren, Sindrome di Goodpasture, Malattie autoimmuni della tiroide
Malattie neoplastiche	Ematologiche: Leucemia linfatica cronica, Mieloma multiplo, Macroglobulinemia di Waldenström, Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS), Linfoma non Hodgkin, Mielodisplasia, Mielofibrosi, altre malattie mieloproliferative croniche
Malattie dermatologiche	Pemfigo, Psoriasi
Correlate a farmaci	Cloramfenicolo, Sulfamidici, Antibiotici beta-lattamici, Fenintoina, Metildopa, Antiinfiammatori non steroidei, Interferone alfa, Fludarabina, Clopidrogrel.
Gravidanza	Generalmente 1-4 mesi dopo il parto o aborto, possibile anche ante-partum
Altre patologie	Epatite acuta da HBV o HCV, Broncopneumopatia cronica ostruttiva, Asma

Figura 1. Distribuzione delle forme idiopatiche e 'secondarie' a condizioni associate riportata nelle più ampie casistiche di pazienti con EAA pubblicate in studi/registri.



Legenda: Verde: UKHCDO survey, 2007 (n=172)[3]; Viola: EACH2 Registry, 2012 (n=501)[4]; Verde chiaro: GTH-AH study, 2015 (n=102)[5]; Rosso: HTRS Registry, 2016 (n=166)[16]; Blu: CARE Registry, 2019 (n=187)[17]. L'assenza della barra indica che il dato non è riportato nello studio.

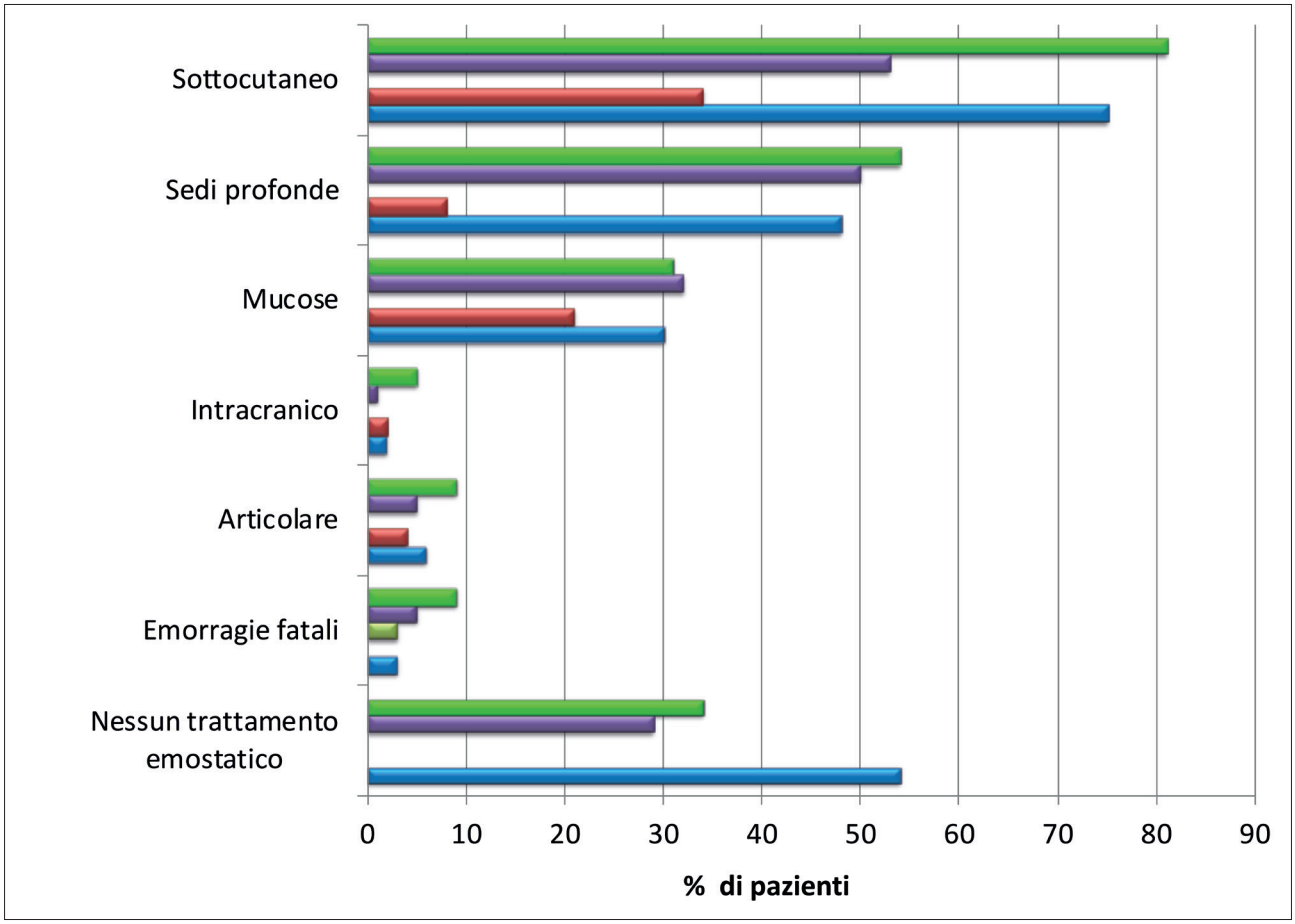
3. Sintomatologia e sospetto clinico

In una minoranza dei casi l'EAA può essere sospettata in assenza di manifestazioni emorragiche all'esordio, a seguito dell'occasionale riscontro di anomalie dei test coagulativi nel contesto di indagini diagnostiche per altre patologie o in vista di procedure invasive o interventi chirurgici programmati [4]. In oltre il 70% dei casi l'esordio clinico è, invece, caratterizzato da emorragie spontanee o indotte da traumi minori o procedure invasive (posizionamento di cateteri venosi, indagini endoscopiche, prelievi arteriosi), in soggetti con anamnesi personale e familiare negativa per sindrome emorragica [1,2,4,5]. Le emorragie più comuni sono rappresentate da ematomi muscolari e dei tessuti molli, anche notevolmente estesi (80% circa dei casi). Tali emorragie possono causare significativa anemizzazione e/o determinare compressione di strutture nervose e vascolari, dando luogo ad una sindrome compartimentale. Gli emartri, tipiche manifestazioni dell'emofilia A congenita, sono invece rari. Altre manifestazioni sono rappresentate da emorragie mucose, quali epistassi, gengivorragia, metrorragia, sanguinamenti del tratto urinario. Emorragie gravi (gastrointestinali, ematomi retroperitoneali, emorragie intracraniche) possono manifestarsi in un numero non trascurabile di casi ed essere potenzialmente fatali o comportare sequele invalidanti [1,2]. La Figura 2 rappresenta la distribuzione

delle manifestazioni emorragiche nei pazienti con EAA nelle casistiche più numerose pubblicate in studi o registri [3,4,16,17], incluse le emorragie fatali e, ove riportate, quelle che non hanno richiesto un trattamento emostatico.

Non è infrequente che, in caso di pazienti emorragici che presentino un allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT), in assenza di supporto specialistico, sia attuata una terapia trasfusionale con emocomponenti. L'assenza di risposta in termini di correzione dell'alterazione di laboratorio e/o di efficacia antiemorragica può indurre in questi casi al sospetto clinico di un inibitore acquisito e all'approfondimento diagnostico.

Figura 2. Prevalenza delle emorragie nelle principali sedi, di emorragie fatali e di emorragie non trattate riportata nelle più ampie casistiche di pazienti con EAA pubblicate in studi/registri.



Legenda: Mucose: tratto gastrointestinale e genitourinario. Sedi profonde: muscoli e retroperitoneo.
Verde: UKHCDO survey, 2007 (n=172)[3]; Viola: EACH2 Registry, 2012 (n=501)[4]; Verde chiaro: GTH-AH study, 2015 (n=102)[5]; Rosso: HTRS Registry, 2016 (n=166)[16]; Blu: CARE Registry, 2019 (n=187)[17]. L'assenza della barra indica che il dato non è riportato nello studio.

4. Diagnosi di laboratorio

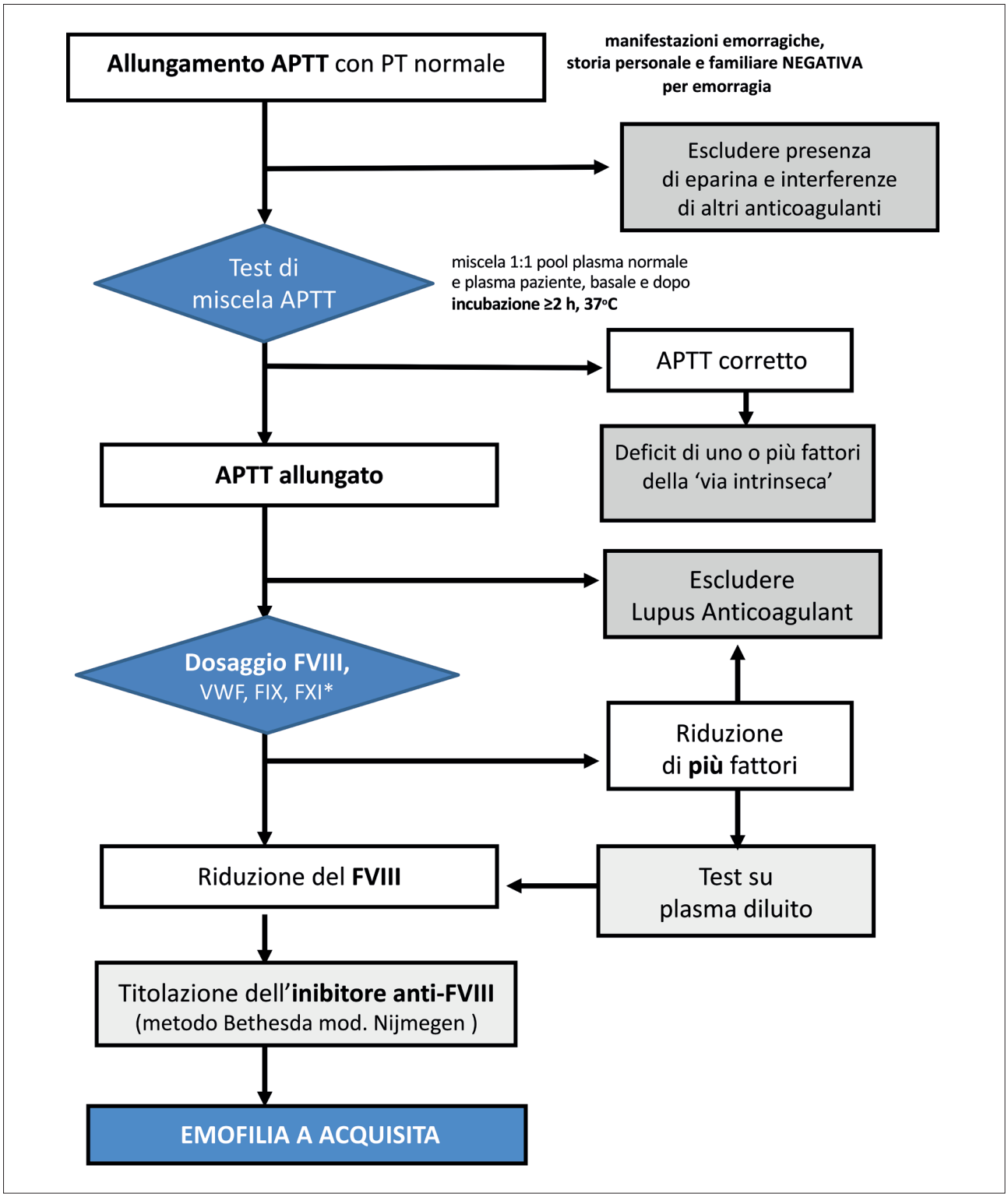
Il riscontro di normalità del tempo di protrombina (PT) associato ad allungamento, spesso marcato, dell'APT, non corretto dall'esecuzione di un test di miscela, rappresenta il cardine per il sospetto di EAA [18,19] e costituisce il primo passo per una corretta diagnosi (Figura 3). Il test di miscela dell'APTT è di facile esecuzione e, con semplici accorgimenti organizzativi (addestramento del personale, disponibilità di pool di plasma normale), può essere effettuato in qualsiasi laboratorio. Questo test

deve, pertanto, essere prontamente eseguibile, anche in regime di urgenza, presso tutti i laboratori ospedalieri. Il test consiste nella determinazione dell'APTT su una miscela costituita da parti uguali (1:1) di plasma del paziente e di un pool di plasma normale, prima e dopo incubazione a 37°C per 2 ore. In caso di carenza di uno dei fattori della via intrinseca della coagulazione, fattore (F) XII, XI, IX, VIII o del VWF, l'APTT viene corretto dall'aggiunta del plasma normale. La mancata o incompleta correzione dell'APTT ma, soprattutto, la sua mancata correzione o l'ulteriore allungamento dopo 2 ore di incubazione a 37°C depone, invece, per la presenza di un anticorpo. Il tempo e la temperatura di incubazione risultano di cruciale importanza, in quanto l'inattivazione del FVIII da parte degli autoanticorpi è tempo- e temperatura-dipendente. In casi di anticorpi a basso titolo o con cinetica complessa e lenta, la loro presenza potrebbe non essere rilevabile al test di miscela. Tuttavia, la capacità diagnostica può essere migliorata riducendo la diluizione del plasma in esame con il pool di plasma normale (in genere 1:4, una parte di plasma normale e 3 parti del plasma in esame). È importante sottolineare che il titolo dell'inibitore nei pazienti con EAA e l'attività residua dosabile del FVIII non risultano correlati, né riflettono la gravità delle manifestazioni emorragiche [4]. Ciò è in parte dovuto alla cinetica di inattivazione di tipo II che caratterizza gli autoanticorpi inibitori (in funzione del tempo di incubazione l'attività residua del FVIII si riduce tendendo asintoticamente allo zero, ma resta dosabile), a differenza di quanto accade per gli alloanticorpi inibitori del FVIII che si manifestano nell'emofilia A congenita che presentano cinetica di tipo I (in funzione del tempo di incubazione l'attività residua del FVIII si riduce linearmente fino allo zero). Ne deriva che la valutazione del titolo di inibitore e dell'attività del FVIII è utile per il follow-up del paziente ma non consente una stratificazione del rischio emorragico [2]. Livelli di FVIII molto bassi (<1%) sono stati associati ad una prognosi meno favorevole in termini di successo della terapia eradicante l'inibitore e di sopravvivenza rispetto ai casi con FVIII >1% [5].

La diagnosi differenziale di laboratorio (Figura 3 e Tabella 2) deve escludere la presenza di eparina (per contaminazione del campione in esame o per terapia in atto), di altri farmaci anticoagulanti e, in particolare, dell'anticoagulante di tipo lupico (Lupus Anticoagulant, LA) anch'esso associato ad allungamento dell'APTT non corretto dal test di miscela [20,21]. Le interferenze farmacologiche potrebbero essere ricavabili dall'anamnesi del paziente, ma le informazioni sulle terapie in corso ed il tempo trascorso dall'ultima assunzione non sono sempre facilmente disponibili/ottenibili. L'eparina non frazionata e, in misura minore, le eparine a basso peso molecolare (EBPM) e, ancor meno il fondaparinux, allungano l'APTT [22]. L'allungamento dell'APTT correlato a presenza di eparina non frazionata può, tuttavia, essere suggerito dal riscontro anche di allungamento del tempo di trombina (TT) associato a normalità di un tempo di coagulazione che utilizzi come attivatore un veleno di serpente insensibile all'eparina, come il tempo di reptilase (TR) [22]. La presenza di EBPM o fondaparinux può essere confermata mediante riscontro diattività anti-FX attivato (FXa) [22]. Anche il trattamento con anticoagulanti orali diretti inibitori del FXa (Xabani: rivaroxaban, apixaban, edoxaban) e, in misura maggiore, inibitori della trombina (dabigatran) può determinare un allungamento dell'APTT. L'allungamento dell'APTT correlato al trattamento con dabigatran può essere verificato mediante test specifici, quali il tempo di trombina diluita (dTT con metodo Hemoclot) o il tempo di ecarina (ECT). La presenza degli inibitori del FXa può essere evidenziata mediante dosaggio dell'attività anti-Xa.

Gli antagonisti della vitamina K (dicumarolici), oltre ad allungare il PT, possono prolungare in misura variabile l'APTT; il PT si normalizzerà dopo sospensione dei dicumarolici e/o dopo somministrazione di vitamina K [22]. In ogni caso, qualora si sospetti l'interferenza da parte di un anticoagulante, è indispensabile sospendere il farmaco e ripetere l'APTT a distanza di tempo (in relazione all'emivita del farmaco e dei fattori della coagulazione da esso inibiti).

Figura 3. Algoritmo diagnostico per EAA



*il dosaggio del FXII non è indicato in presenza di sintomi emorragici, in quanto la carenza di tale fattore, che determina allungamento dell'APTT, non provoca tendenza emorragica.

Tabella 2. Condizioni caratterizzate da allungamento di APTT e diagnosi differenziale con EAA

Condizione clinica	Dati di laboratorio in comune con EAA	Diagnosi differenziale
Lupus anticoagulant	Allungamento dell'APTT Mancata correzione del test di miscela dell'APTT Talora riduzione del FVIII:C	Allungamento sovrapponibile al test di miscela basale e dopo incubazione Positività di uno o più test fosfolipidi-dipendenti (dRVVT, KCT, SCT) Possibile presenza di ACA e anti-β2GPI Possibile anamnesi positiva per trombosi e/o complicanze ostetriche
Eparina non frazionata	Allungamento dell'APTT Mancata correzione del test di miscela dell'APTT	Escludere mediante determinazione del TT (allungato) e RT (normale)
Eparina a basso peso molecolare/fondaparinux	Allungamento dell'APTT (solo con dosaggi terapeutici*)	Escludere mediante dosaggio dell'attività anti-Xa^
Anticoagulanti orali anti-vitamina K (dicumarolici)	Allungamento dell'APTT	Allungamento concomitante e più marcato del PT-INR Normalizzazione dopo somministrazione di vitamina K Livelli di FVIII:C nella norma
DOAC inibitori della trombina (dabigatran)	Allungamento dell'APTT Riduzione del FVIII:C	Allungamento concomitante del PT (meno evidente) Escludere con TT, TT diluito o ECT
DOAC inibitori del FXa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)	Allungamento dell'APTT Riduzione del FVIII:C	Allungamento concomitante e più marcato del PT Escludere con dosaggio anti-Xa specifico
Cofattori "Heparin-like"	Allungamento dell'APTT Mancata correzione del test di miscela dell'APTT	Allungamento del TT e RT nella norma FVIII:C nella norma Riduzione concomitante di multipli fattori della coagulazione Anamnesi positiva per neoplasia

Legenda: ACA, anticorpi anti-cardiolipina; APTT, tempo di tromboplastina parziale attivata; β2GPI, β2-glicoproteina 1; DOAC, anticoagulanti orali diretti; dRVVT, tempo di veleno di vipera Russell diluito; ECT, tempo di ecarina; FVIII:C, dosaggio attività coagulante del FVIII; INR, International Normalized Ratio; KCT, kaolin clotting time; PT, tempo di protrombina; SCT, silica clotting time; RT, tempo di reptilase; TT, tempo di trombina; Xa: FX attivato.
*a dosi inferiori in caso di insufficienza renale con riduzione della clearance dell'eparina. ^anche in questo caso si può valutare il TT (allungato) e il RT (normale).

Ad eccezione del test di miscela dell'APTT e del tempo di trombina, i test di approfondimento diagnostico su indicati sono difficilmente eseguibili in laboratori non specializzati. I pazienti che necessitano di un ulteriore approfondimento diagnostico devono, pertanto, essere prontamente riferiti a Centri specializzati nella cura dell'emofilia ed altre MEC e coagulopatie acquisite, che dispongano di un laboratorio specialistico nel settore della coagulazione o che con un tale laboratorio collaborino strettamente. Ugualmente, la diagnosi di LA, con le rilevanti implicazioni cliniche correlate, richiede test specialistici. In linea generale, la presenza di LA non determina la correzione dell'APTT nel test di miscela 1:1 al tempo basale e la ripetizione del test di miscela dopo 2 ore di incubazione a 37°C non mostra un ulteriore allungamento. La presenza di LA potrà, poi, essere confermata mediante esecuzione di test specifici, quali il tempo di veleno di vipera Russell diluito (dRVVT), che rappresenta generalmente il test di screening, al quale si aggiungono, in particolare nei casi dubbi, test a bassa concentrazione di fosfolipidi, come il tempo di coagulazione con caolino (KCT) o con silica (SCT), insieme alla

determinazione degli anticorpi anticardiolipina e anti-β2 glicoproteina 1 IgG e IgM. [20,21]. In alcuni casi un autoanticorpo anti-FVIII e il LA possono coesistere, ponendo non pochi problemi diagnostici. In queste condizioni, il ricorso al dosaggio del FVIII con metodo cromogenico per la titolazione dell'inibitore anti-FVIII consente di eliminare le interferenze del LA nel metodo Bethesda [21]. Tuttavia, è da tenere in conto che criteri clinici possono essere di grande aiuto ai fini della valutazione globale del paziente. La comparsa di un inibitore anti-FVIII è, infatti, generalmente causa di manifestazioni emorragiche, mentre la presenza di LA può verificarsi in pazienti del tutto asintomatici o associarsi ad uno stato di ipercoagulabilità con manifestazioni cliniche di tipo trombotico orientando, in tal modo, la diagnosi differenziale tra le due condizioni [20]. Ciò richiede, in ogni caso, una stretta collaborazione tra il medico alla cui osservazione è giunto il paziente con sospetta EAA e il laboratorio di riferimento. Inoltre, è auspicabile un tempestivo coinvolgimento nell'iter diagnostico di uno specialista che operi in un Centro specializzato nella diagnosi e cura di pazienti affetti da emofilia ed altre MEC e coagulopatie acquisite.

La diagnosi di inibitore diretto contro il FVIII dovrà essere confermata dal dosaggio dell'attività coagulante del FVIII (FVIII:C) e dalla titolazione dell'inibitore mediante metodo Bethesda o la sua versione modificata secondo Nijmegen [23], specificamente introdotta allo scopo di incrementare la specificità del test per bassi titoli di attività anticorpale. Va, tuttavia, ricordato che sia il metodo Bethesda che la sua variante modificata (Nijmegen) sono stati sviluppati per identificare inibitori anti-FVIII in soggetti affetti da Emofilia A congenita che, come detto, presentano una cinetica d'inattivazione di tipo I, con attività residua del FVIII direttamente proporzionale alla concentrazione dell'anticorpo inibitore [24]. Nel caso dell'EAA, invece, come già accennato, la cinetica d'inattivazione è più complessa (tipo II), non vi è correlazione diretta tra attività residua del FVIII e concentrazione dell'inibitore e ciò riduce, di fatto, l'affidabilità della determinazione del livello di inibitore [22]. Per ovviare a questo problema sono stati sviluppati test immunologici ELISA, in grado di valutare il titolo dell'inibitore con maggiore precisione e affidabilità [25]. Questa metodica è, tuttavia, scarsamente diffusa nella comune pratica clinica ed è appannaggio, in genere, di laboratori altamente specializzati. Talvolta, inoltre, l'inibitore anti-FVIII, soprattutto se a titolo elevato, può interferire con il dosaggio di altri fattori della via intrinseca della coagulazione, determinando il riscontro di attività falsamente ridotte del FIX, FXI e FXII [22]. In questi casi, la diluizione del campione con una soluzione tampone consente di ridurre l'interferenza, producendo la normalizzazione dell'attività degli altri fattori ad eccezione del FVIII, che continua ad essere inibito anche in presenza di basse concentrazioni dello specifico anticorpo [22]. Va infine considerato, in particolare in pazienti con neoplasie, il riscontro, sia pur raro, di inibitori circolanti interferenti con l'attività di più fattori della coagulazione. Si tratta in questi casi non di autoanticorpi, ma di glicosaminoglicani endogeni ad attività anticoagulante, i cosiddetti "heparin-like" co-factors [26,27]. Nel complesso, dunque, considerando la peculiarità delle metodiche e l'expertise richiesti, la diagnosi di laboratorio di pazienti con sospetta EAA, deve essere effettuata, o almeno confermata, da Laboratori Specialistici che operino in stretta collaborazione con Centri specializzati nella diagnosi e cura di pazienti affetti da emofilia ed altre MEC e coagulopatie acquisite [8,28]. In alcuni Laboratori per problemi organizzativi non è sempre disponibile il test di miscela per cui, nei casi sospetti, è prassi procedere al dosaggio del FVIII e, in caso di riscontro di livelli ridotti, alla successiva ricerca dell'inibitore specifico.

Questa procedura può risultare utile, ma non può essere raccomandata, in quanto non consente la diagnosi differenziale in situazioni più complesse (interferenza sui livelli di FVIII da LA e inibitori aspecifici o loro contemporanea presenza) o l'identificazione dei, pur rari, casi di inibitori specifici diretti verso altri fattori della via intrinseca. In ogni caso, in presenza di un chiaro sospetto clinico, in un paziente con manifestazioni emorragiche significative, è utile procedere in parallelo al dosaggio del FVIII (e degli altri fattori APTT-correlati) e al test di miscela dopo 2 ore di incubazione a 37°C, come di frequente viene attuato nella comune pratica clinica, allo scopo di velocizzare la diagnosi e consentire al clinico di instaurare un trattamento antiemorragico con la dovuta tempestività.

5. Trattamento

Tempestività e appropriatezza degli interventi sono cruciali tanto nella diagnosi quanto nel trattamento e nella gestione dei pazienti con EAA. L'approccio terapeutico mira, in presenza di manifestazioni emorragiche, a dominare rapidamente il sanguinamento acuto e, al tempo stesso, ad eradicare l'inibitore, annullando il rischio di recidive emorragiche, che persiste fin quando è presente l'inibitore anti-FVIII [7,8]. Inoltre, alla diagnosi di EAA devono sempre far seguito le indagini più appropriate, volte a identificare le possibili condizioni cliniche che hanno indotto il fenomeno autoimmunitario. Ciò è di cruciale importanza anche ai fini prognostici, in quanto l'identificazione delle patologie associate può consentire di instaurare gli opportuni interventi terapeutici volti a rimuovere la causa scatenante, contribuendo alla risoluzione dell'alterazione coagulativa [28]. Per questo motivo, come indicato nell'algoritmo rappresentato in Figura 4, alla diagnosi di EAA deve essere sempre associato un rapido inizio della terapia immunosoppressiva e l'inquadramento diagnostico globale per identificare forme secondarie di EAA. Nel caso di forme associate all'utilizzo di farmaci (antibiotici, interferone e clopidogrel; Tabella 1) [29] occorre procedere alla sospensione del farmaco che, in pazienti che non presentino manifestazioni emorragiche significative, può anche rappresentare l'unico provvedimento gestionale da attuarsi.

5.1. Eradicazione dell'inibitore

Come già sottolineato, il trattamento volto ad eradicare la produzione di alloanticorpi inibitori rappresenta un cardine della gestione del paziente con EAA e dovrebbe essere intrapreso subito dopo la diagnosi, indipendentemente dalla presenza di manifestazioni emorragiche. Possono fare eccezione a tale indicazione alcune forme di EAA frequentemente caratterizzate da remissioni spontanee, quali quelle in età pediatrica e quelle secondarie a gravidanza o a farmaci, in assenza di emorragia [7,9-12,29]. Tuttavia, poiché il rischio emorragico resta elevato fino a quando l'inibitore è presente e non sono noti fattori predittivi della remissione spontanea di tali forme di EAA, è opportuno intraprendere la terapia eradicante anche in questi casi, qualora non si rilevi una rapida tendenza a normalizzazione del livello di FVIII circolante e riduzione del titolo di inibitore, o in caso di comparsa di pur minimi sintomi emorragici.

Il trattamento eradicante si basa sulla terapia immunosoppressiva che prevede, in prima linea, l'utilizzo di corticosteroide da solo o in associazione a ciclofosfamide; in caso di insuccesso o risposta incompleta, andrà considerata l'aggiunta di rituximab. La trattazione approfondita degli approcci per la terapia

eradicante ed il monitoraggio della risposta, esula dagli scopi del presente documento. Pertanto, si rimanda alle precedenti raccomandazioni pubblicate da AICE [7], riassunte nella Tabella 3.

Tabella 3. Sintesi delle raccomandazioni per la terapia eradicante l'inibitore nell'EAA [7].

La terapia immunosoppressiva deve essere iniziata non appena possibile, idealmente appena formulata la diagnosi di emofilia A acquisita.
Il trattamento di prima linea è rappresentato dall'uso di prednisone (1-2 mg/Kg per os) in monoterapia o in combinazione con ciclofosfamide (1-2 mg/Kg per os).
Ciclofosfamide e altri alchilanti dovrebbero essere evitati in donne con emofilia A acquisita in età fertile.
Rituximab (375 mg/m^2 una volta la settimana per 4 dosi complessive) in monoterapia o in combinazione con altri farmaci immunosoppressori rappresenta il principale agente per la terapia di seconda linea in caso di mancata risposta alla terapia di prima linea, entro 8-12 settimane.
Rituximab può essere indicato come agente di prima linea in pazienti in cui vi è controindicazione all'uso di farmaci immunosoppressori.
L'associazione di più farmaci immunosoppressori (compresa la ciclosporina) e l'instaurazione di regimi di immunotolleranza rappresentano un'ulteriore alternativa in caso di mancata risposta alla terapia immunosoppressiva di prima linea.
L'uso delle immunoglobuline ad alte dosi non è indicato come trattamento di eradicazione dell'inibitore.
La risposta completa alla terapia eradicante richiede il persistente riscontro di inibitore negativo (<0,6 UB/mL) e di normali livelli di FVIII (>70%).
I pazienti con fattori di rischio tromboembolico dovrebbero ricevere tromboprofilassi meccanica e/o farmacologica, in particolare in caso di livelli di FVIII elevati in corso/al termine della terapia eradicante.

Si segnala che nel Registro prospettico della German, Austrian and Swiss Thrombosis and Hemostasis Society (GTH) è stato adottato un protocollo di trattamento omogeneo, che prevedeva tre step successivi di terapia immunosoppressiva: steroide da solo, steroide + ciclofosfamide, steroide + rituximab. Il passaggio da uno step all'altro avveniva dopo tre settimane, in mancanza di risposta alla strategia in atto [5]. In questo Registro si è evidenziato come i livelli di FVIII alla diagnosi rappresentino il più importante fattore prognostico di risposta alla terapia eradicante. Nei pazienti con livelli di FVIII <1%, infatti, si otteneva una remissione almeno parziale (FVIII >50% in assenza di emorragie e trattamento antiemorragico sospeso da almeno 24 ore) in una percentuale significativamente inferiore di casi ed in tempi mediani più lunghi rispetto ai pazienti con livelli di FVIII misurabili (77% vs. 89%, in 43 vs. 24 giorni, rispettivamente) [5]. I pazienti con alti titoli di inibitore anti-FVIII (>20 Unità Bethesda (UB)/mL), inoltre, mostravano scarsa risposta alla terapia eradicante con il solo steroide [5]. Alla luce di questi dati, le recenti raccomandazioni internazionali hanno proposto una stratificazione prognostica dei pazienti alla diagnosi, in relazione ai livelli di FVIII e al titolo di inibitore, riservando ai pazienti con fattori prognostici negativi (FVIII <1% e titolo di inibitore >20 UB/mL) un trattamento eradicante combinato (steroide + agente citotossico o rituximab) già in prima linea [10]. Questo approccio, seppur interessante, richiede conferma in ulteriori ampie casistiche prospettiche. In ogni caso, risulta fondamentale una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio delle scelte terapeutiche operate per ciascun paziente, a fronte dell'estrema variabilità delle presentazioni cliniche dell'EAA e delle comorbilità individuali. Analogamente, la modalità di trattamento sequenziale proposta dalla GTH può risultare utile, allo scopo di rendere uniformi gli approcci immunosoppressivi e la valutazione della risposta al trattamento, consentendo una più omogenea e confrontabile raccolta delle esperienze cliniche.

Qualunque sia l'approccio di terapia eradicante utilizzato, si raccomanda una accurata valutazione

delle comorbilità del paziente, compresa la possibile presenza di infezioni latenti da virus epatitici B e C e micobatterio tubercolare che, in corso di terapia immunosoppressiva, potrebbero andare incontro a riattivazione e che necessitano pertanto di profilassi specifica.

5.2 Trattamento anti-emorragico

La tabella 4 riporta le diverse opzioni terapeutiche per il trattamento delle manifestazioni emorragiche acute in pazienti con EAA evidenziandone vantaggi e limiti. Si riconoscono sostanzialmente due approcci: l'uso di agenti bypassanti, che attivano il processo emostatico superando l'interferenza dell'inibitore, e la terapia sostitutiva, volta a ripristinare livelli emostatici di FVIII.

Per la potenziale gravità delle manifestazioni emorragiche e l'utilizzo di farmaci altamente specialistici, ad elevato costo e non sempre facilmente reperibili, per i quali è di fondamentale importanza un'appropriata valutazione del rapporto rischio/beneficio e costo/benefici, la gestione del trattamento

Tabella 4. Vantaggi e limiti dei diversi approcci disponibili per il trattamento delle emorragie nei pazienti con EAA

APPROCCIO TERAPEUTICO	DOSAGGIO RACCOMANDATO	VANTAGGI	LIMITI
Agenti Bypssanti			
• aPCC	50-100 U/Kg ogni 8-12h. Non superare le 200 U/Kg/die	Efficacia comprovata in diversi studi e registri Spesso disponibile anche in Centri non specialistici	Nessun monitoraggio di laboratorio validato Potenziale rischio di eventi trombotici arteriosi o venosi Elevato volume di infusione
• rFVIIa	90-120 µg/Kg ogni 2-3 h fino al raggiungimento di una emostasi sicura, poi ad intervalli più lunghi	Efficacia comprovata in diversi studi e registri Generalmente disponibile anche in Centri non specialistici Ridotto volume d'infusione	Nessun monitoraggio di laboratorio validato Potenziale rischio di eventi trombotici arteriosi o venosi Emivita breve (2-3 h)^
Terapia sostitutiva°			
• FVIII umano	Variabile in base all'entità del sanguinamento, al titolo di inibitore, alla modalità di infusione (singoli boli o infusione continua)	Efficacia comprovata in alcuni studi, in caso di inibitori a basso titolo (<5 UB/mL) Monitoraggio di laboratorio (FVIII:C) Facilmente disponibile anche in Centri non specialistici	Possibile risposta anamnestica Necessità di elevate dosi di concentrato Necessità di laboratorio con dosaggio almeno quotidiano
• rpFVIII	Dose iniziale di 200 UI/Kg, dosi successive in relazione a risposta clinica e ai livelli di FVIII (eseguiti 30' e 3 h dopo infusione) da mantenere a seconda del tipo di emorragia, in genere infusioni ogni 4-12 h*	Efficacia comprovata (ma studi ancora limitati) Monitoraggio di laboratorio (FVIII one-stage con opportuno calibratore)	Possibile sviluppo di anticorpi anti-rpFVIII, con riduzione dell'efficacia Non sempre facilmente disponibile Necessità di laboratorio H24

°In questo ambito rientra anche l'utilizzo della DDAVP, riportato in pazienti con basso titolo di inibitore, ma nella pratica clinica poco utilizzabile per la scarsa predittività della risposta, la possibile tachifilassi e il rischio di eventi avversi in pazienti anziani e con comorbilità. *Posologia e indicazioni di monitoraggio in scheda tecnica, mutuate dallo studio registrativo in cui si arruolavano pazienti con cross-reattività anti-rpFVIII <20 UB/mL. Sono disponibili dati da serie di casi in cui sono state utilizzate per il trattamento iniziale dosi inferiori, 50-120 UI/Kg, monitorando ugualmente la risposta clinica e i livelli di FVIII per la definizione delle dosi successive. ^Superabile dalla possibile somministrazione in pompa-siringa (polipropilene, 50 mL), grazie alla stabilità dopo ricostituzione per 24 h a 25°C.

emostatico nel paziente con EAA ed emorragie in atto dovrebbe essere appannaggio di Centri dotati di expertise clinica e di laboratorio per la diagnosi e la cura di pazienti affetti da emofilia e altre MEC e coagulopatie acquisite. A tali Centri, attraverso reti e percorsi formalizzati nelle diverse realtà assistenziali, i pazienti dovrebbero essere prontamente riferiti sin dalla prima osservazione e formulazione del sospetto clinico di EAA. Ciò ha il duplice scopo di consentire una rapida conferma diagnostica e di attuare una tempestiva impostazione del più appropriato approccio terapeutico, considerando gravità delle manifestazioni emorragiche, età e caratteristiche del paziente (in particolare la presenza di comorbilità e il rischio di complicanze cardiovascolari), la pronta disponibilità del monitoraggio di laboratorio, ove necessario, e l'accesso ai diversi farmaci per il trattamento delle manifestazioni emorragiche. Nell'impossibilità di un riferimento immediato al Centro specialistico, il trattamento dovrà essere intrapreso il più presto possibile considerando la disponibilità *in loco* degli agenti terapeutici necessari o il loro rapido reperimento. È, pertanto, opportuno che siano già disponibili protocolli condivisi con i Centri Specialistici, in modo da offrire un supporto adeguato nelle prime fasi del trattamento in attesa che sia attuata, quanto prima, la presa in carico diretta da parte di tali Centri specializzati nella diagnosi e cura di pazienti affetti da emofilia ed altre MEC e coagulopatie acquisite. Ciò risulta indispensabile in caso sia necessario ricorrere ad approcci terapeutici di seconda linea, per mancata o incompleta risposta al trattamento di prima scelta, valutata mediante uno stretto monitoraggio clinico e, ove indicato, di laboratorio.

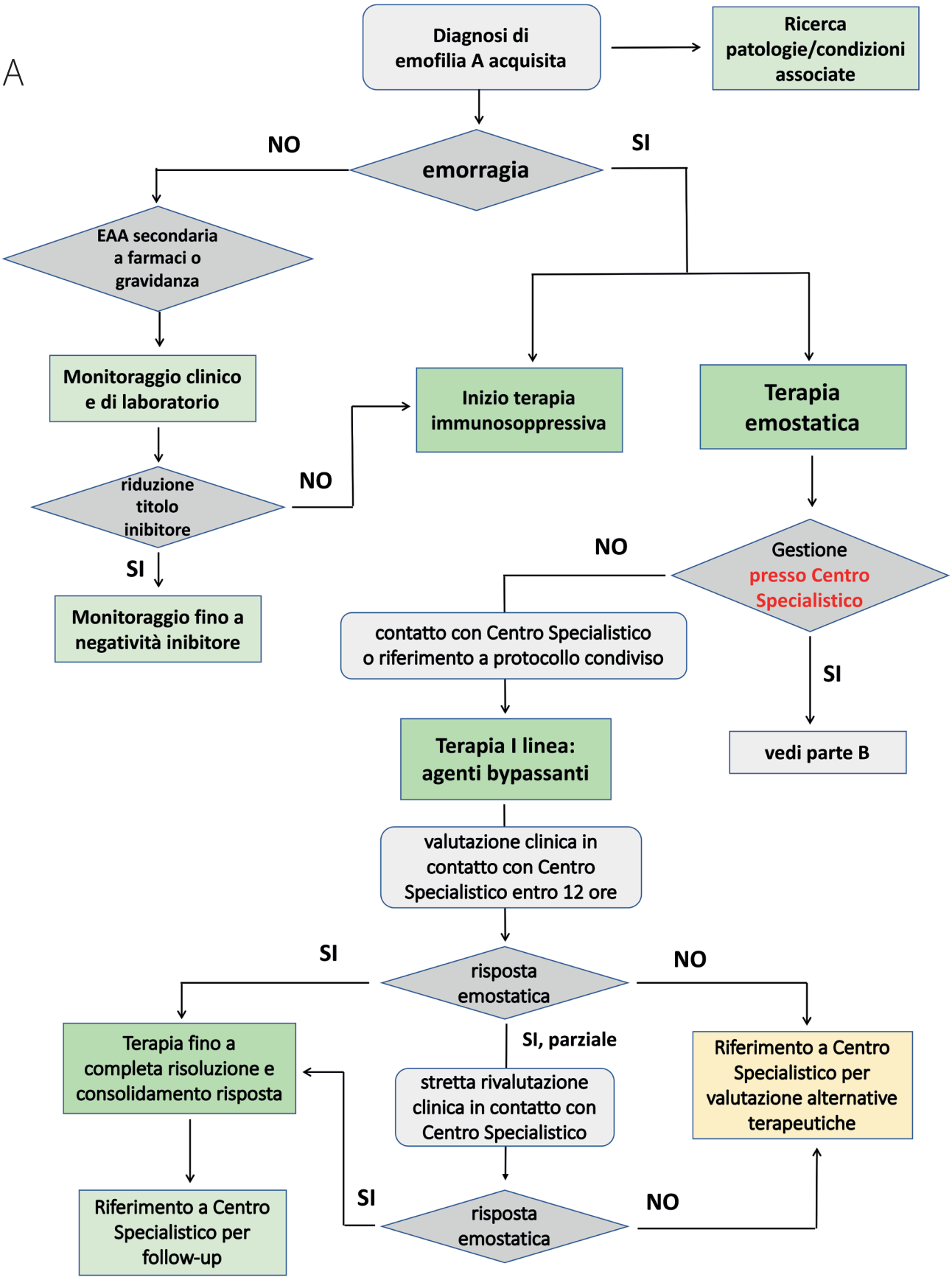
Qualunque sia l'approccio terapeutico utilizzato, si raccomanda che il trattamento sia proseguito fino a risoluzione delle manifestazioni emorragiche e consolidamento della risposta emostatica. Può inoltre valutarsi l'opportunità di instaurare un regime di prevenzione di ulteriori episodi emorragici, specie in pazienti ad elevato rischio di nuove manifestazioni emorragiche o recidiva delle precedenti (comorbilità, gravi emorragie con esiti invalidanti), in attesa di risposta alla terapia eradicante [7].

Un algoritmo per le scelte di trattamento delle emorragie nei pazienti con EAA è rappresentato nella Figura 4, che considera primariamente se la gestione del paziente avviene al di fuori (A) o presso un Centro Specialistico (B).

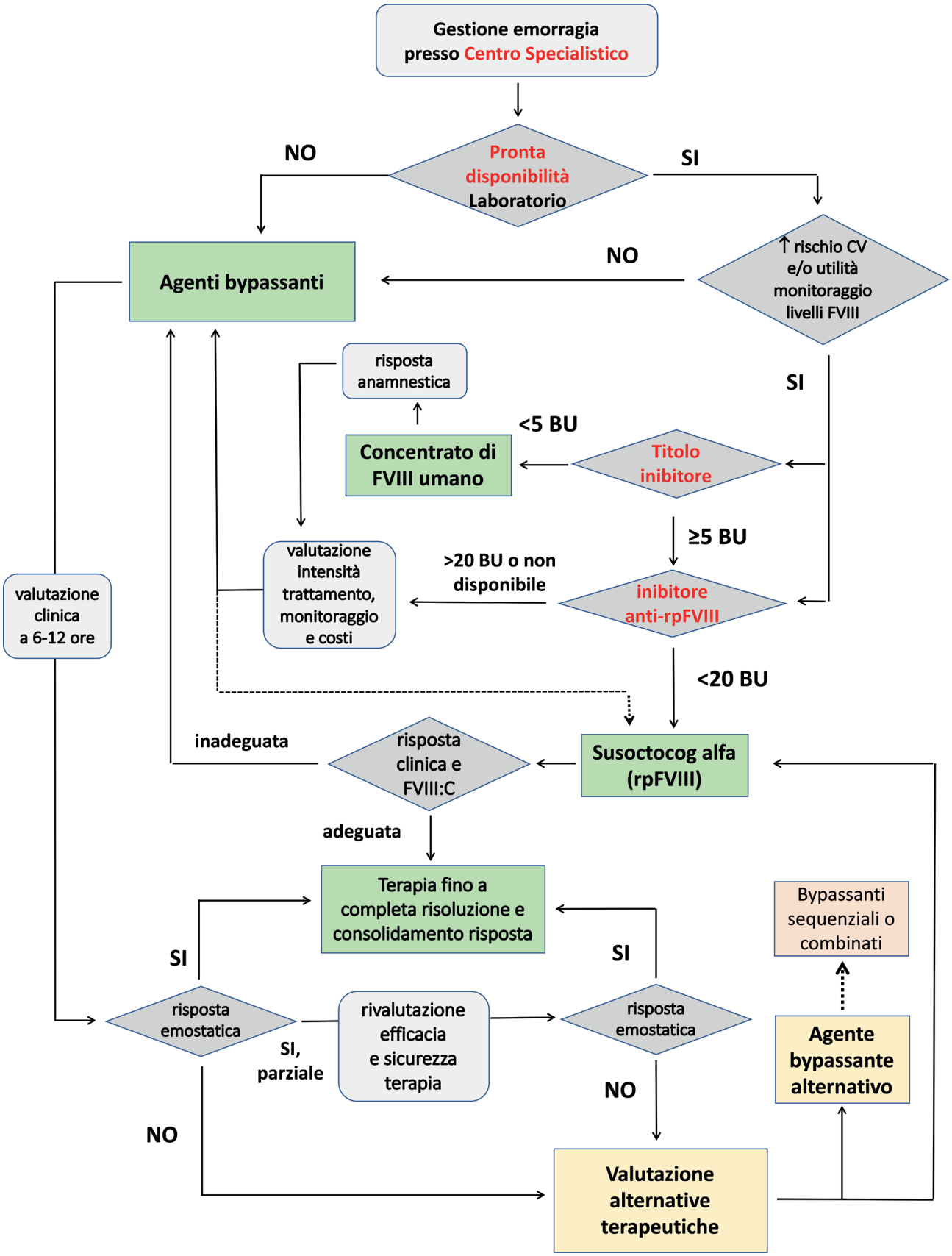
5.2.1. Agenti bypassanti

Gli agenti bypassanti, il concentrato di FVII attivato ricombinante (rFVIIa), prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante, e il concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC), prodotto a derivazione plasmatica, sono in grado di superare l'interferenza dell'inibitore anti-FVIII sulla formazione del complesso tenasico e determinare la generazione di trombina, con differente meccanismo d'azione. L'aPCC fornisce quantità di FII, FIX e FX, anche in forma attivata [30,31]; per la sua origine plasmatica contiene, tuttavia, tracce di FVIII [30] che potrebbero determinare una risposta anamnestica con incremento del titolo d'inibitore [32]. Il rFVIIa agisce amplificando l'iniziale generazione di trombina Tissue Factor (TF)-dipendente ed è in grado di attivare direttamente il FX sulla superficie delle piastrine, anche in assenza di FVIIIa e FIXa [33]. I due agenti bypassanti differiscono anche per le caratteristiche farmacocinetiche (l'aPCC ha un'emivita in circolo di 4-7 ore [30] mentre quella del rFVIIa è di circa 2-3 ore [33]) e per volumi di infusione (20 ml per 1000 U per l'aPCC, 1 ml per ciascun mg per

Figura 4. Algoritmo per la gestione del paziente con emofilia A acquisita, alla diagnosi, con particolare riferimento al trattamento emostatico, a seconda che venga seguito al di fuori di un Centro Specialistico (parte A) o presso un Centro Specialistico (parte B).



B


Gestione emorragia presso Centro Specialistico
Pronta disponibilità Laboratorio
NO
SI
Agenti bypassanti
NO
↑ rischio CV e/o utilità monitoraggio livelli FVIII
SI
risposta anamnestica
<5 BU
Concentrato di FVIII umano
Titolo inibitore
≥5 BU
valutazione intensità trattamento, monitoraggio e costi
>20 BU o non disponibile
inibitore anti-rpFVIII
valutazione clinica a 6-12 ore
<20 BU
inadeguata
risposta clinica e FVIII:C
Susoctocog alfa (rpFVIII)
adeguata
Terapia fino a completa risoluzione e consolidamento risposta
Bypassanti sequenziali o combinati
SI
SI
risposta emostatica
rivalutazione efficacia e sicurezza terapia
risposta emostatica
Agente bypassante alternativo
SI, parziale
NO
NO
Valutazione alternative terapeutiche

il rFVIIa, disponibile in confezioni da 1, 2, 5 e 8 mg) [34].
Gli agenti bypassanti sono stati generalmente identificati come trattamento di prima scelta, raccomandato da Linee Guida nazionali e internazionali e da numerosi gruppi di esperti [6,7-10]. La rarità ed eterogeneità della patologia rende, tuttavia, impossibile disporre di evidenze provenienti da trial clinici controllati di buona qualità metodologica. Le raccomandazioni disponibili si basano, pertanto, su dati derivanti da registri o serie di casi, con le conseguenti limitazioni della forza e dei livelli di evidenza. In particolare, non sono disponibili studi comparativi prospettici che dimostrino la superiorità dell'uno o dell'altro agente bypassante. La scelta dell'agente da utilizzare in prima linea si basa, pertanto, principalmente sull'esperienza del clinico e sulla disponibilità, al momento, dell'uno o dell'altro prodotto. In alcuni casi l'origine ricombinante, la flessibilità del trattamento in termini di dosi e intervalli di somministrazioni o la maneggevolezza di infusione di volumi ridotti può indurre a preferire l'uso di rFVIIa. D'altra parte, la possibilità di somministrazioni ad intervalli più prolungati può far propendere per l'uso dell'aPCC. Va comunque sottolineato che gli studi disponibili mostrano che entrambi gli agenti bypassanti sono altamente efficaci nella gestione degli episodi emorragici acuti in pazienti con EAA [32,35-39].
L'efficacia dell'aPCC (FEIBA®, Baxalta Innovations, Vienna, Austria; ora Takeda) è documentata da numerosi case-report e da uno studio retrospettivo su 34 pazienti in cui la risoluzione delle emorragie si verificava nell'86% dei casi [31]. Il prodotto veniva utilizzato come trattamento di prima linea alla dose di 75 U/Kg ogni 8-12 ore e la mediana delle infusioni necessarie al controllo di emorragie gravi e moderate era, rispettivamente, di 10 e 6. Inoltre, in un recente studio retrospettivo-prospettico condotto in Italia (FAIR, FEIBA® acquired haemophilia A Italian Registry) su 56 pazienti affetti da EAA, l'aPCC, utilizzato come terapia di prima linea nell'82% dei casi, alla dose media di 72.6 $\pm$26.6 U/kg, risultava efficace nel risolvere il 96% degli episodi emorragici con una mediana di 8 giorni di trattamento (range interquartile, IQR: 1-48) [38].
L'efficacia del rFVIIa (NovoSeven®, Bagsvaerd, Danimarca) in pazienti con EAA è documentata dall'esperienza su 139 pazienti in cui il farmaco veniva utilizzato come trattamento di prima linea [35]. Il farmaco era efficace nel controllo del 95% delle emorragie alla dose mediana di 90 µg/Kg. Si documentava, tuttavia, un'ampia variabilità della dose utilizzata (60-160 µg/Kg), del numero di infusioni necessarie (1-33) e della durata del trattamento (1-7 giorni). I dati derivanti dal Registro EACH2 mostrano, inoltre, come il rFVIIa fosse l'agente emostatico più utilizzato, con un'efficacia del 92%, simile a quella riscontrata con l'uso dell'aPCC (93%) [32]. Un recente ampio registro post-marketing giapponese ha confermato l'efficacia emostatica del rFVIIa nel 92% dei casi, significativamente più elevata quando il trattamento è iniziato precocemente, entro poche ore dall'insorgenza dei sintomi, e nei casi trattati con una dose iniziale ≥90 µg/Kg rispetto all'utilizzo di dosi inferiori [39]. Sulla base delle esperienze pubblicate, le raccomandazioni nazionali e internazionali disponibili indicano, pertanto, che la dose iniziale di rFVIIa da utilizzarsi è di 90-120 µg/Kg ogni 2-3 ore; quella di aPCC 50-100 U/Kg ogni 8-12 ore, avendo cura di non superare la dose massima giornaliera di 200 U/Kg [6,7,10].
Non sono disponibili test validati per il monitoraggio di laboratorio del trattamento con agenti bypassanti. Sono stati presi in considerazione test di valutazione dell'emostasi globale (tromboelastografia, TEG, tromboelastometria rotazionale, ROTEM, e test di generazione di

trombina, TGT) che, sebbene possano fornire indicazioni circa le variazioni del profilo emostatico o la generazione di trombina indotta dagli agenti bypassanti, non correlano con l'efficacia clinica e la risoluzione degli eventi emorragici, né con il possibile rischio di complicanze tromboemboliche [40]. A tutt'oggi, pertanto l'efficacia terapeutica degli agenti bypassanti, così come la loro sicurezza, può essere valutata solo sulla base di criteri clinici, come d'altronde suggerito da diverse linee guida a valenza nazionale o internazionale e da numerosi gruppi di esperti [6-8,10]. Dosi maggiori dell'uno o dell'altro agente non sono, generalmente, raccomandate a causa del possibile incremento del rischio trombotico, specie in pazienti anziani e/o con comorbilità o fattori di rischio cardiovascolari o tromboembolici [7,8]. In caso di chiara inefficacia dell'uno o dell'altro agente è, tuttavia, indicato lo switch all'agente bypassante alternativo, da attuarsi rapidamente, al fine di evitare che il mancato controllo delle manifestazioni emorragiche possa dar esito a sequele invalidanti o comportare rischio di vita per il paziente [7,8,41]. Ciò implica che il paziente sia assiduamente rivalutato dal punto di vista clinico e di laboratorio (perdite ematiche, livelli di Hb e altre indagini di laboratorio o strumentali indicate in relazione al quadro clinico), analogamente a quanto suggerito nel trattamento per il paziente con emofilia congenita ed inibitore [42] e recentemente sottolineato da una consensus di esperti su questo tema [8]. La rivalutazione clinica in caso di emorragie gravi, in particolare se a rischio di vita o di sequele invalidanti o in distretti particolari (tratto urinario, gastro-enterico, retrofaringe, cavità orale, emorragie post-partum) non deve, infatti, protrarsi oltre le 6-12 ore dall'inizio del trattamento, in modo da considerare le alternative terapeutiche in caso di risposta inadeguata al trattamento in corso [8]. Può anche essere considerato l'uso combinato di entrambi gli agenti bypassanti, qualora si riscontri l'inefficacia dell'uno o dell'altro agente bypassante, utilizzato singolarmente [41]. Tale approccio va attuato con cautela e considerato quale estrema terapia di salvataggio, riservata a emorragie a rischio della vita del paziente, non controllate mediante l'uso di uno solo dei due agenti e nell'impossibilità di utilizzare trattamenti alternativi [7]. La maggiore preoccupazione relativa all'uso degli agenti bypassanti nei pazienti affetti da EAA rimane, infatti, la sicurezza rispetto al rischio tromboembolico, che è stato evidenziato per entrambi i prodotti. Nell'EACH2 venivano registrati 11 episodi trombotici (7 arteriosi e 4 venosi) associati al trattamento con rFVIIa e aPCC con incidenza simile (2,9% vs 4,8%) [36], comunque più elevata rispetto a quella riscontrata in pazienti affetti da emofilia A congenita ed inibitore trattati con gli stessi agenti, probabilmente a causa dell'età più avanzata dei pazienti con EAA e del loro più elevato rischio cardio-vascolare, dovuto alla presenza di comorbilità [1]. Un'aumentata incidenza di eventi trombotici è stata anche documentata in corso di trattamento sequenziale o combinato con entrambi gli agenti bypassanti. È, tuttavia, da evidenziare che eventi tromboembolici erano riportati anche in pazienti non sottoposti a trattamento con agenti bypassanti (1,4%), a dimostrazione del rischio intrinseco dovuto alla tipologia dei pazienti con EAA (anziani e con comorbilità) e alle condizioni intercorrenti (riduzione della mobilità, ospedalizzazione, sospensione di terapie antitrombotiche in corso) [41].

5.2.2. Terapia sostitutiva

L'uso di concentrato di FVIII (plasmatico o ricombinante) e della desmopressina (DDAVP), con i limiti derivanti dalla mancanza di evidenza da studi di confronto diretto, ha dimostrato minore efficacia nel controllo del sanguinamento in pazienti con EAA, rispetto agli agenti bypassanti [7,43,44]. In particolare, la differenza di efficacia è risultata statisticamente significativa (p=0,003) nel registro EACH2, che ha riportato un'efficacia del 68,3% per il FVIII e la DDAVP [36]. Tuttavia, è da tenere presente che il FVIII umano può essere efficace solo se il livello di inibitore è <5 UB/mL e se la dose somministrata è sufficiente a saturare l'inibitore (dose neutralizzante) e incrementare il FVIII circolante (dose incrementante) a livelli emostatici (>50%). Va tenuto, inoltre, presente che l'utilizzo delle usuali formule cui si fa riferimento nell'emofilia congenita complicata da inibitore per il calcolo della dose neutralizzante[1] è fortemente limitato dall'inaccuratezza dei metodi di laboratorio per la titolazione dell'inibitore [22]. In ogni caso, due sono gli schemi terapeutici maggiormente utilizzati: 200-300 UI/Kg somministrate in bolo, seguito da infusione continua 4-14 UI/kg/h oppure 20 UI/kg per ogni UB di inibitore, seguito da una dose addizionale di 40 UI/kg/die. È, comunque, raccomandato un controllo del livello di FVIII raggiunto a distanza di 15-30 minuti dall'infusione e di verificare i livelli mantenuti a distanza dalle infusioni, onde valutare meglio l'intervallo tra le somministrazioni da utilizzare e l'adeguatezza della dose [7]. Tale monitoraggio consente, inoltre, di rilevare, precocemente, l'eventuale insorgenza di una risposta anamnestica con incremento del titolo di inibitore. Nel caso questa si verificasse, è opportuno valutare se un adeguato aggiustamento delle dosi possa ancora essere sufficiente a neutralizzare l'inibitore o se si renda necessario il passaggio alla somministrazione di agenti bypassanti. Va, inoltre, sottolineato che non sono documentati eventi tromboembolici associati all'uso dei concentrati di FVIII [34]. Peraltro, concentrati di FVIII sono stati utilizzati con successo in pazienti anziani e con elevato rischio cardiovascolare [43]. Si tratta, comunque, di un numero limitato di casi e le relative esperienze necessitano di ulteriore conferma.

Potenzialmente candidabili al trattamento con FVIII risultano i pazienti per i quali la disponibilità di monitoraggio dei livelli di FVIII possa contribuire all'efficacia e sicurezza del trattamento, come nel caso di emorragie gravi e/o pazienti con rischio tromboembolico elevato. È, comunque, fondamentale che questi casi siano gestiti da un Centro specializzato nella diagnosi e cura di pazienti affetti da emofilia ed altre MEC e coagulopatie acquisite, in grado di effettuare un puntuale monitoraggio dell'efficacia terapeutica con l'ausilio dei necessari controlli di laboratorio.

Si riporta, in quanto segnalato in letteratura, ma di difficile attuazione nella comune gestione dei pazienti con EAA, in particolare in emergenza, l'uso di FVIII ad alte dosi in pazienti con elevati titoli anticorpali, dopo rimozione dell'inibitore mediante plasmaferesi terapeutica o immunoadsorbimento su colonne di sefarosio legante la proteina A stafilococcica (Immunosorba®, Excorim AB, Lund, Svezia) [45-48]. Questa strategia può consentire di raggiungere temporaneamente livelli circolanti di FVIII sufficienti ad assicurare un'emostasi adeguata in pazienti che necessitino di chirurgia in urgenza o in caso di emorragie gravi, non responsive alle usuali opzioni terapeutiche [7,8].

Un concentrato di FVIII derivato da plasma porcino, attualmente non più disponibile, è stato largamente

[1] Dose neutralizzante = titolo dell'inibitore x volume plasmatico (in pratica, titolo in UB x 40 x peso in Kg)

utilizzato in passato in pazienti con EAA [49]. Dal febbraio 2017 è disponibile un concentrato di FVIII porcino ricombinante (rpFVIII) deleto del dominio B, prodotto in cellule BHK (susoctocog alfa, Obizur®, Baxalta Innovations, Vienna, Austria; ora Takeda) con indicazione all'uso in pazienti con EAA. Il farmaco è stato sviluppato con l'obiettivo di superare le problematiche associate al precedente prodotto di derivazione da plasma porcino, quali il rischio di contaminazione da agenti virali (in primo luogo il parvovirus B19), le reazioni allergiche a proteine plasmatiche porcine e la piastrinopenia indotta dalla presenza di VWF porcino che, legandosi al recettore piastrinico GpIb, determinava l'attivazione del recettore GpIIb/IIIa con conseguente aggregazione piastrinica [49]. Il prodotto è autorizzato per il trattamento di pazienti adulti, esclusivamente in regime di ricovero, effettuato con la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia [50,51]. Tale indicazione d'uso ne limita l'utilizzo in prima linea in caso il paziente con EAA venga inizialmente osservato in regime di PS o presso reparti non specialistici, a meno che non venga tempestivamente riferito ad un Centro specializzato nella diagnosi e cura di pazienti affetti da emofilia ed altre MEC e coagulopatie acquisite. Nello studio pre-registrativo il susoctocog alfa si dimostrava efficace nel controllo dell'86% degli episodi emorragici in 28 pazienti affetti da EAA di età mediana 70 anni [52]. Si evidenziava, inoltre, una maggiore efficacia quando utilizzato in prima linea, rispetto al trattamento dopo l'uso di altro agente terapeutico. Non venivano riportati episodi trombotici ed altri eventi avversi gravi. La dose iniziale utilizzata era di 200 U/Kg, indipendentemente dal titolo di inibitore anti-FVIII umano e dalla cross-reattività con il rpFVIII (in base ai criteri di inclusione nello studio, limitata a titoli <20 UB). In 10 dei 28 pazienti (36%) che presentavano cross-reattività iniziale (titoli di inibitore anti-rpFVIII 0,8-29 UB) veniva richiesto l'uso di dosi più elevate di susoctocog alfa. In 4 pazienti che non presentavano anticorpi anti-rpFVIII prima della esposizione al susoctocog alfa, si sviluppavano inibitori con specificità anti-rpFVIII (18-166 UB) e in 2 di essi si rendeva necessaria la sospensione del trattamento. Nello studio, inoltre, le somministrazioni successive al primo bolo di 200 U/Kg erano definite sulla base di un assiduo monitoraggio dei livelli di FVIII raggiunti (dosabili con metodo one stage utilizzando uno standard specifico). Nei 24 casi con risposta efficace al trattamento nelle prime 24 ore, veniva riportata una mediana di 3,5 infusioni ad intervallo mediano di 7,4 ore, con dosi inferiori rispetto al primo bolo (riduzione mediana 65%). Nel complesso la durata mediana del trattamento risultava essere di 6,5 giorni. Con la dose di 200 U/Kg in alcuni pazienti sono stati riportati livelli circolanti di FVIII notevolmente al di sopra della norma, con potenziale incremento del rischio tromboembolico, in particolare in soggetti anziani e con altri fattori di rischio o comorbilità cardiovascolare [56]. Ciò ha indotto, pertanto, a valutare l'utilizzo di dosi iniziali più basse. La sicurezza ed efficacia del susoctocog alfa è stata così recentemente confermata da due piccole serie di casi, nelle quali venivano utilizzate dosi iniziali pari a 100 UI/kg [53] e 100-120 UI/Kg [54], rispettivamente. A queste si è aggiunto un recente studio italiano, che raccoglie la più ampia casistica ad oggi disponibile sull'uso del susoctocog alfa in esperienze di "real life" [55]. Il farmaco veniva utilizzato in 6/9 pazienti ad una dose iniziale media di 100 UI/kg (range 50-120), seguita da dosi di 50 UI/kg ognuna, somministrate ogni 8-12 ore. In tutti i pazienti venivano determinati i livelli di FVIII circolante 30-60 minuti dopo l'infusione e nelle ore successive, in modo da orientare le dosi e i successivi intervalli di somministrazione. Il rpFVIII veniva utilizzato come terapia di prima linea in un terzo dei pazienti e risultava efficace nell'indurre il controllo del sanguinamento in tutti i pazienti.

Oltre il 70% dei pazienti presentava patologie o fattori di rischio cardiovascolare e alcuni ricevevano in associazione acido tranexamico, senza che fossero registrate complicanze tromboemboliche. Nel complesso, le esperienze disponibili, malgrado necessitino di ulteriori conferme in studi più ampi, dimostrano come l'uso del susoctocog alfa rappresenti una valida opzione nel trattamento dei pazienti con EAA, tanto in seconda quanto in prima linea e, particolarmente, nei pazienti che presentino comorbilità ad elevato rischio di complicanze cardiovascolari e tromboemboliche. In ogni caso, sulla base dello studio preregistrativo [52], la dose iniziale raccomandata nella scheda tecnica del susoctocog alfa è di 200 U/Kg, mentre la dose da utilizzarsi per le successive somministrazioni e la loro frequenza devono essere guidate dal dosaggio dell'attività del FVIII, assicurandosi che il livello minimo sia mantenuto entro i limiti raccomandati (>50% in caso di ematomi superficiali senza compromissione di strutture neurovascolari e >80% in caso di ematomi intramuscolari o emorragia retroperitoneale, gastrointestinale, intracranica), evitando, nel contempo, di superare livelli massimi di FVIII post-infusione del 200%. Questa precauzione è suggerita per minimizzare il rischio di eventi tromboembolici, come su indicato, correlabile a livelli di FVIII notevolmente e persistentemente elevati [56].

Nel complesso, le esperienze sinora descritte dimostrano l'efficacia del rpFVIII nel trattamento di episodi emorragici in pazienti con EAA ma appaiono, comunque, limitate, a fronte delle ampie casistiche e tipologie di eventi emorragici trattati con gli agenti bypassanti riportate in studi e registri nazionali ed internazionali [3-5,16,17,36]. In aggiunta, benché la valutazione finale di efficacia del trattamento con rpFVIII si basi su criteri puramente clinici, è da sottolineare che l'assiduo monitoraggio dei livelli di FVIII raggiunti 30 minuti e 3 ore dopo la somministrazione della dose iniziale e delle successive, previsto nella scheda tecnica del prodotto, ne limita l'utilizzo a Centri che abbiano la possibilità di collaborare strettamente con un laboratorio in grado di fornire tempestivamente i dosaggi di FVIII h24. Ancora, pur non essendo del tutto definite le implicazioni sulla risposta emostatica al trattamento con susoctocog alfa, diversi esperti [50] considerano appropriata la determinazione del titolo di inibitore anti-rpFVIII prima dell'inizio del trattamento e il monitoraggio di un eventuale sviluppo di inibitori anti-rpFVIII in corso di terapia, analogamente possibili solo in un Centro che disponga di (o collabori strettamente con) un Laboratorio altamente specialistico. Una recente analisi nell'ambito del Registro prospettico della GTH ha evidenziato che una cross-reattività anti-rpFVIII era riscontrabile nel 44% dei casi alla valutazione basale e si associava a titoli più elevati di inibitore anti-FVIII umano (hFVIII) e a più bassi livelli di FVIII. In particolare, per titoli di inibitore anti-hFVIII >100 UB/mL si evidenziava cross-reattività nel 97% dei casi, mentre questa non era rilevabile nel 90% dei casi con titoli <3,8 UB/mL [57]. Inoltre, dati recenti sottolineano l'importanza di verificare in casistiche più ampie la possibile comparsa di inefficacia terapeutica del rpFVIII in corso di trattamento, dovuta alla sua immunogenicità, con sviluppo di anticorpi anti-rpFVIII, in alcuni casi associati anche ad incremento del titolo anti-hFVIII [58]. In definitiva, considerate le limitazioni e difficoltà organizzative sopra evidenziate, si ritiene che il rpFVIII rappresenti un'importante opzione terapeutica nei pazienti con inibitore acquisito anti-hFVIII, particolarmente nei pazienti in cui sia stata preventivamente verificata l'assenza o una bassa cross-reattività tra inibitore anti-hFVIII e inibitore anti-rpFVIII. Va, inoltre, tenuto presente che l'uso del susoctocog alfa può essere preferito in condizioni in cui il monitoraggio del mantenimento di

livelli emostatici di FVIII possa contribuire a migliorare l'efficacia e la sicurezza del trattamento, come in caso di emorragie gravi, interventi chirurgici, manovre invasive e/o in pazienti con elevato rischio cardiovascolare o tromboembolico per la presenza di comorbilità o concomitanti fattori di rischio. Infine, è da segnalare che il rpFVIII può rappresentare una valida alternativa terapeutica nei casi di mancata risposta al trattamento di prima linea con agenti bypassanti.

Come su accennato, tra gli approcci di terapia sostitutiva va considerata anche la DDAVP[2], il cui utilizzo è segnalato in letteratura, in associazione o meno al concentrato di FVIII umano, in pazienti con bassi titoli di inibitore e livelli di FVIII misurabili [44]. Tuttavia, la risposta terapeutica imprevedibile, il possibile fenomeno di tachifilassi (riduzione fino a scomparsa della risposta dopo iniezione consecutiva di più dosi in un periodo di tempo ristretto) e il rischio di ritenzione idrica con iponatremia (in particolare in pazienti anziani e in trattamento con farmaci attivi sul metabolismo idro-salino) rendono difficile e poco proficuo l'utilizzo peraltro off-label di questo farmaco, cui si potrebbe ricorrere solo in caso di indisponibilità di altri approcci terapeutici, nei pazienti con le caratteristiche su indicate.

Come già sottolineato, il monitoraggio dei livelli di FVIII è importante anche alla luce del rischio tromboembolico di frequente aumentato nei pazienti con EAA a causa dell'età avanzata, di comorbilità preesistenti e di fattori di rischio circostanziali, quali la riduzione della mobilità, correlata all'ospedalizzazione e alle stesse manifestazioni emorragiche (ematomi muscolari e sottocutanei estesi). A ciò si aggiunge il rischio derivante dal trattamento emostatico, sia nel caso degli agenti bypassanti, contenenti fattori della coagulazione attivati, che in quello della terapia sostitutiva, con possibile riscontro di livelli sovrafisiologici di FVIII. Anche a seguito di risposta alla terapia eradicante, inoltre, nel corso del follow-up dei pazienti con EAA, non è infrequente osservare livelli elevati di FVIII. Accanto all'accurato monitoraggio di laboratorio, pertanto, nei pazienti con elevato rischio tromboembolico va considerata l'introduzione di misure di profilassi antitrombotica di tipo meccanico (es. elastocompressione degli arti inferiori) e/o farmacologico, compatibilmente con il concomitante rischio emorragico [2,6,56,59] e verificando costantemente il rapporto rischio/benefici. Va, infine, considerato il rischio correlato alla sospensione di terapie antitrombotiche (antiaggreganti e/o anticoagulanti) in corso a seguito delle manifestazioni emorragiche e della diagnosi di EAA. Tali trattamenti dovranno essere ripresi appena possibile, a risoluzione delle emorragie e una volta ottenuta risposta alla terapia eradicante con mantenimento di livelli di FVIII stabilmente al di sopra del 50%.

5.2.3 Misure locali e acido tranexamico

La gestione di alcune emorragie minori può giovarsi di misure di emostasi locale (applicazione di ghiaccio, compressione prolungata, antifibrinolitico per uso topico). L'acido tranexamico per uso sistemico (10 mg/kg e.v. o 15-25 mg/kg per os, ripetibile ogni 8 ore) o topico (in particolare, per collutorio con 10 ml di una soluzione al 5% per 2 min x 4/die) può essere sufficiente per ottenere il completo controllo di emorragie mucose, quali gengivorragie, epistassi, metrorragie [7,60], salvo in

[2] La DDAVP (desamino-8-D-arginin-vasopressina) è un analogo sintetico dell'ormone antidiuretico, in grado di indurre incremento dei livelli di FVIII e VWF circolanti, mediante liberazione delle riserve contenute a livello dei corpi di Webel-Palade delle cellule endoteliali. Per tale motivo la DDAVP è utilizzabile in pazienti con emofilia A lieve-moderata e malattia di von Willebrand responsivi, in situazioni in cui non sia richiesto trattamento prolungato (possibile tachifilassi, con progressiva perdita dell'efficacia terapeutica).

caso di emorragie del tratto urinario. Il farmaco può essere utilizzato in associazione al rFVIIa mentre è generalmente controindicata l'associazione con aPCC [7]. Tuttavia, dati recenti supportano la sicurezza anche in caso di trattamento concomitante con aPCC [61]. Tra questi, è da considerare lo studio italiano FAIR, in cui l'acido tranexamico veniva utilizzato in circa il 40% di 101 eventi emorragici trattati con aPCC. Dei 30 pazienti che ricevevano l'antifibrinolitico, 25 (83%) presentavano comorbilità e 12 (40%) malattie cardiovascolari. Non venivano osservati eventi tromboembolici arteriosi o venosi e l'associazione aPCC/antifibrinolitico consentiva una riduzione media della durata del trattamento del 16% circa [62,63].

6. Conclusioni

Nonostante negli ultimi anni, grazie ai registri nazionali ed internazionali, si sia ottenuto un notevole progresso nella conoscenza della storia naturale, delle modalità di trattamento e della prognosi dell'EAA, è ancora necessario standardizzare l'approccio diagnostico e terapeutico e diffondere le conoscenze nella classe medica, in particolare tra gli specialisti alla cui osservazione non infrequentemente possono giungere, all'esordio, i pazienti affetti da questa patologia emorragica rara ma potenzialmente molto grave.

Un rapido riconoscimento dei casi sospetti, una corretta diagnosi ed un appropriato e tempestivo trattamento delle manifestazioni emorragiche, da intraprendere anche in assenza di un consulto specialistico, sono gli elementi su cui occorre lavorare sinergicamente con gli specialisti del laboratorio, dell'emergenza/urgenza e delle varie branche mediche e chirurgiche, nonchè con i farmacisti ospedalieri, al fine di ridurre le complicanze e la mortalità, ancora molto significative, di questa patologia. Per questo è indispensabile definire a livello istituzionale una rete efficiente, almeno a livello di ciascuna Regione, che consenta il pronto contatto dei Centri specialistici nella diagnosi e cura dell'emofilia ed altre MEC e coagulopatie acquisite, in modo da gestire le emergenze e riferire a tali Centri i pazienti di nuova diagnosi per gli opportuni approfondimenti/conferme di laboratorio e l'inizio o il proseguimento del trattamento. Ove ciò non fosse possibile, tali reti devono almeno garantire l'attuazione di protocolli diagnostico-terapeutici e procedure precisamente identificate e formalmente riconosciute, che permettano la gestione del paziente fino alla effettiva possibilità di contatto con il Centro specialistico.

Sono oggi disponibili efficaci strategie per il controllo delle emorragie e l'eradicazione dell'inibitore. Queste richiedono, tuttavia, competenze altamente specialistiche per la definizione di indicazioni in prima linea, del monitoraggio clinico e di laboratorio e di approcci alternativi, in una continua, dinamica valutazione del rapporto rischio/benefici e costo/benefici, a fronte di una estrema eterogeneità dei quadri clinici e delle caratteristiche dei singoli pazienti. Il riferimento a principi di trattamento e a raccomandazioni condivise risulta, pertanto, di grande importanza per armonizzare gli orientamenti gestionali e terapeutici al fine di ottenere informazioni più omogenee per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza delle scelte di trattamento.

7. Sintesi dei principi di gestione e delle raccomandazioni

È di seguito riportata la sintesi dei principi di gestione e delle raccomandazioni di trattamento nei pazienti con EAA definiti nei paragrafi precedenti. Ove possibile, in relazione ai dati disponibili in letteratura, è stata definita una raccomandazione, con assegnazione della forza in base alla metodologia GRADE [11]. Sono, inoltre, riassunti, per ciascuna sezione, i principi relativi all'organizzazione generale della gestione, al trattamento e al monitoraggio delle differenti opzioni terapeutiche.

A. Diagnosi	Forza della raccom.
La diagnosi di emofilia A acquisita deve essere considerata in caso di emorragie ad esordio improvviso in pazienti con anamnesi personale e familiare negativa per eventi emorragici che presentino un allungamento isolato dell'APTT, non corretto dall'aggiunta di plasma normale in rapporto 1:1 dopo incubazione per 2 ore a 37° C.	1B
Il test di miscela deve poter essere effettuato anche da laboratori non specialistici in regime ordinario e di urgenza.	
La diagnosi di laboratorio di EAA deve essere effettuata/confermata da Laboratori Specialistici che operino in stretta collaborazione con i Centri specializzati nella diagnosi e cura di pazienti affetti da emofilia ed altre MEC e coagulopatie acquisite.	
B. Aspetti generali di gestione	
I pazienti con EAA devono essere preferenzialmente gestiti da Centri specializzati nella diagnosi e cura di pazienti affetti da emofilia ed altre MEC e coagulopatie acquisite, cui dovrebbero essere prontamente riferiti sin dal sospetto clinico iniziale. In caso tale riferimento non fosse prontamente attuabile, il trattamento degli episodi emorragici deve essere intrapreso in loco con il supporto e in stretta collaborazione con i Centri specializzati operanti nella Regione, basandosi su protocolli già condivisi e precisamente identificati, in maniera da assicurare tempestivamente il più idoneo trattamento delle manifestazioni emorragiche, nonché il migliore approccio gestionale globale, nell'ambito di una collaborazione multidisciplinare.	
Le procedure invasive devono essere evitate nei pazienti con sospetta EAA fino a definizione della diagnosi.	1C
Laddove identificabile, il riconoscimento della condizione scatenante la comparsa dell'inibitore (es. neoplasie, farmaci) deve essere considerato un approccio di fondamentale importanza dal punto di vista prognostico, poiché il loro trattamento può indurre la scomparsa dell'inibitore o almeno una significativa riduzione del suo titolo.	1C
Alla diagnosi di EAA deve far seguito un pronto inizio della terapia immunosoppressiva per l'eradicazione dell'inibitore.	1B
Possono far eccezione all'inizio immediato della terapia eradicante casi pediatrici, post-partum o chiaramente secondari all'uso di farmaci, in quanto potenzialmente suscettibili di risoluzione spontanea del fenomeno autoimmunitario, in assenza di manifestazioni emorragiche.	2B
Nel caso si adotti un atteggiamento tipo "wait and watch", la terapia immunosoppressiva volta all'eradicazione dell'inibitore deve essere, comunque, intrapresa nel caso non si evidenzi una rapida riduzione del titolo di inibitore o si manifestino sintomi emorragici.	2B
C. Trattamento delle emorragie	
Il trattamento emostatico deve essere prontamente intrapreso in caso di emorragie clinicamente significative.	1B
Il trattamento deve essere gestito da Centri dotati di expertise clinica e di laboratorio nella diagnosi e cura di pazienti affetti da emofilia, altre MEC e coagulopatie acquisite, cui i pazienti dovrebbero essere prontamente riferiti. Nell'impossibilità di riferimento immediato al Centro specialistico, il trattamento dovrà essere intrapreso il più presto possibile, considerando la disponibilità e il rapido reperimento in loco degli agenti terapeutici, secondo protocolli condivisi in precedenza con i Centri specialistici stessi. Tali Centri di riferimento dovranno offrire supporto adeguato nelle prime fasi del trattamento in attesa della presa in carico diretta del paziente.	

Gli agenti bypassanti (aPCC e rFVIIa) sono utilizzabili per il trattamento di prima linea delle emorragie.	1B
Anche il susoctocog alfa rappresenta un'opzione di trattamento in prima linea in pazienti in cui sia stata preliminarmente rilevata bassa cross-reattività anti-rpFVIII dell'inibitore anti-FVIII umano, in condizioni in cui sia garantito il monitoraggio di laboratorio necessario, in primo luogo il dosaggio del FVIII con standard specifico.	1C
La determinazione preliminare del livello di inibitore anti-rpFVIII è necessaria ai fini di predire l'efficacia del trattamento con susoctocog alfa.	1C
Gli agenti bypassanti sono da considerarsi in prima linea in particolare qualora il trattamento venga intrapreso al di fuori di Centri specializzati e/o nel caso non sia disponibile un pronto e costante monitoraggio di laboratorio per l'utilizzo di strategie alternative.	
In caso si utilizzino agenti bypassanti, la valutazione della loro efficacia si basa su criteri eminentemente clinici e deve essere effettuata assiduamente, ad intervalli che non superino le 6-12 ore.	
Il susoctocog alfa può essere considerato in pazienti adulti ricoverati in strutture ospedaliere in cui sia garantita la gestione del trattamento da parte di un Centro specializzato nella diagnosi e cura di pazienti affetti da emofilia ed altre MEC e coagulopatie acquisite e la disponibilità di un laboratorio specialistico di coagulazione in grado di eseguire i test di monitoraggio dell'efficacia terapeutica, in regime h24.	
Il trattamento con susoctocog alfa richiede un attento monitoraggio clinico e la valutazione dei livelli di FVIII circolante raggiunti 30 minuti e 3 ore dopo ogni singola somministrazione.	
Il susoctocog alfa rappresenta un'opzione di trattamento in particolare in condizioni in cui il monitoraggio del mantenimento di livelli emostatici di FVIII possa contribuire a migliorare l'efficacia e la sicurezza del trattamento, come in caso di emorragie gravi, interventi chirurgici, manovre invasive e/o in pazienti con elevato rischio cardiovascolare o tromboembolico per la presenza di comorbilità o concomitanti fattori di rischio.	
In caso di inefficacia di un agente terapeutico, lo switch al trattamento con un agente alternativo e/o la valutazione circa il possibile utilizzo di ulteriori opzioni terapeutiche deve essere effettuata precocemente.	1C
In caso di inefficacia di entrambi gli agenti bypassanti utilizzati in monoterapia e nell'impossibilità di utilizzare susoctocog alfa, può essere considerato quale estrema terapia di salvataggio l'uso dei due agenti bypassanti in terapia combinata, considerando con estrema cautela il rischio di complicanze tromboemboliche, specie in pazienti anziani e/o con comorbilità a rischio cardiovascolare o tromboembolico.	2C
L'uso di concentrati di FVIII può essere considerato in pazienti con bassi titoli anticorpali (<5 UB), in particolare in condizioni in cui il monitoraggio dei livelli di FVIII possa contribuire all'efficacia e sicurezza del trattamento, come in caso di emorragie gravi, interventi chirurgici, manovre invasive e/o pazienti con rischio cardiovascolare o tromboembolico molto elevato.	2C
In questi casi la dose iniziale di FVIII deve essere sufficiente a neutralizzare l'inibitore ed assicurare un adeguato livello emostatico. Il trattamento deve essere monitorato misurando i livelli di FVIII dopo somministrazione della dose iniziale e, in seguito, almeno quotidianamente o più frequentemente, in base alla risposta emostatica clinicamente valutata ad intervalli di almeno 6-12 ore. Ciò è utile anche al fine di rilevare una possibile risposta anamnestica.	
Per la scarsa predittività della risposta e i possibili eventi avversi, l'uso della DDAVP è sconsigliato, a meno che non si disponga di alcuna altra opzione terapeutica in pazienti con inibitore a basso titolo.	1C
L'acido tranexamico può rappresentare un utile approccio di trattamento, come unico agente terapeutico o in associazione ad altri agenti emostatici, specie in caso di emorragie mucose.	2C
La presenza di ematuria controindica l'uso dell'acido tranexamico. Particolare cautela va adottata nel caso di pazienti anziani o con comorbilità ad elevato rischio tromboembolico.	2C

Bibliografia

1. Franchini M, Vaglio S, Marano G, et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. Hematology 2017; 25: 1-7.
2. Coppola A, Favaloro EJ, Tufano A, et al. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I – acquired hemophilia A. Semin Thromb Hemost 2012; 38: 433–46.
3. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. for the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired haemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Blood 2007; 109: 1870-7.
4. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. on behalf of the EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). J Thromb Haemost 2012; 10: 622–31.
5. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. Blood 2015; 125: 1091-7.
6. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. Haematologica 2009; 94: 566-75.
7. Franchini M, Castaman G, Coppola A, et al; AICE Working Group. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. Blood Transfus 2015; 13: 498-513.
8. Collins PW, Chalmers E, Hart D et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. Br J Haematol 2013; 162: 758-73.
9. Tiede A, Giangrande P, Teitel J, et al. Clinical evaluation of bleeds and response to haemostatic treatment in patients with acquired haemophilia: A global expert consensus statement. Haemophilia 2019; 25: 969-78.
10. Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica 2020; 105:1791-801.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ 2008; 336: 995-8.
12. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. Pediatr Blood Cancer 2010; 55: 606–11.
13. Solymoss S. Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. Am J Haematol 1998; 59: 1–4.
14. Franchini M. Postpartum acquired factor VIII inhibitors. Am J Hematol 2006; 81: 768–73.
15. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. on behalf of the EACH2 Registry Contributors. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. BJOG 2012; 119: 1529–37.
16. Kessler CM, Ma AD, Al-Mondhiry HA, Gut RZ, Cooper DL. Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. Blood Coagul Fibrinolysis 2016; 27: 761-9.
17. Sun B, Xue F, Feng Y, et al. Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia A in China. Br J Haematol 2019; 187: 653-65.

18. Kershaw G, Jayakodi D, Dunkley S. Laboratory identification of factor inhibitors: the perspective of a large tertiary hemophilia center. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 760-8.
19. Kershaw G, Orellana D. Mixing tests: diagnostic aides in the investigation of prolonged prothrombin times and activated partial thromboplastin times. Semin Thromb Hemost 2013; 39: 283-90.
20. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. J Thromb Haemost 2009; 7: 1737–40.
21. Tripodi A, Mancuso ME, Chantarangkul V et al. Lupus anticoagulants and their relationship with the inhibitors against coagulation factor VIII: considerations on the differentiation between the 2 circulating anticoagulants. Clin Chem 2005; 51: 1883-5.
22. Tiede A, Werwitzke S, Scharf RE. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: limitations, consequences and challenges. Semin Thromb Hemost 2014; 40: 803–11.
23. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, et al. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. Thromb Haemost 1995; 73: 247–51.
24. Werwitzke S, Geisen U, Nowak-Goettl U, Eichler H, Stephan B, Scholz U et al. Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. J Thromb Haemost 2016; 14: 940–7.
25. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. Am J Hematol 2017; 92: 695-705.
26. Willner CA, Chisti MM. Treatment of bleeding diathesis associated with a heparin-like anticoagulant in plasma cell neoplasia using protamine. Case Rep Hematol 2018; 2018: 4342301.
27. Nacoti M, Cantù D, Bonacina D, et al. Heparin-like effect resistant to protamine in a child with haemorrhagic shock. Do we need heparinase? Blood Transfus 2018; 16: 394-6.
28. Windyga J, Baran B, Odnoczko E, et al. Guidelines for acquired hemophilia A. Ginekol Pol 2019; 90: 353-64.
29. Franchini M, Capra F, Nicolini N, et al. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: a systematic review. Med Sci Monit 2007; 13: RA55-61.
30. Turecek PL, Váradi K, Gritsch H, Schwarz HP. FEIBA: mode of action. Haemophilia 2004; 10 (Suppl 2): 3-9.
31. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. Haemophilia 2004; 10: 169–73.
32. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al. on behalf of the EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. Blood 2012; 120: 39-46.
33. Franchini M, Lippi G. Recombinant activated factor VII: mechanisms of action and current indications. Semin Thromb Hemost 2010; 36: 485-92.
34. Franchini M, Coppola A, Tagliaferri A, Lippi G. FEIBA versus NovoSeven in hemophilia patients with inhibitors. Semin Thromb Hemost 2013; 39: 772-8.
35. Hay CRM, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired hemophilia with recombinant factor VIIa: a multicenter study. Thromb Haemost 1997; 78: 3–7.
36. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, et al. Treatment of acquired haemophilia with recombinant

activated FVII: a critical appraisal. Haemophilia 2007; 13: 451–61.
37. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. Haemophilia 2002; 8: 83-90.
38. Zanon E, Pasca S, Santoro C, et al. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) in acquired haemophilia A: a large multicentre Italian study- the FAIR Registry. Br J Haematol 2019; 184: 853-5.
39. Amano K, Seita I, Higasa S, Sawada A, Kuwahara M, Shima M. Treatment of acute bleeding in acquired haemophilia A with recombinant activated factor VII: analysis of 10-year Japanese postmarketing surveillance data. Haemophilia 2017; 23: 50-8.
40. Nogami K. The utility of thromboelastography in inherited and acquired bleeding disorders. Br J Haematol 2016; 174: 503-14.
41. Ingerslev J, Sørensen B. Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review. Br J Haematol 2011; 155: 256-62.
42. Teitel J, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. Haemophilia. 2007; 13: 256-63.
43. Zanon E, Milan M, Brandolin B, et al. High dose of human plasma-derived FVIII-VWF as first-line therapy in patients affected by acquired haemophilia A and concomitant cardiovascular disease: four case reports and a literature review. Haemophilia 2013; 19: e50-3.
44. Franchini M, Lippi G. The use of desmopressin in acquired haemophilia A: a systematic review. Blood Transfus 2011; 9: 377-82.
45. Negrier C, Dechavanne M, Alfonsi F, et al. Successful treatment of acquired factor VIII antibody by extracorporeal immunoadsorption. Acta Haematol 1991; 85: 107–10.
46. Freedman J, Rand ML, Russell O, Davis C, Cheatley PL, Blanchette V, Garvey MB. Immunoadsorption may provide a cost-effective approach to management of patients with inhibitors to FVIII. Transfusion 2003; 43: 1508-13.
47. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Panek D, et al. Extracorporeal treatment for the acute und long-term outcome of patients with life-threatening acquired hemophilia. Transfus Med Hemother 2012; 39: 264-70.
48. Grahammer F, Fischer KG. Successful immunoadsorption of life-threatening bleeding in factor VIII inhibitor disease, but no long-term remission with anti-CD20 treatment. BMJ Case Rep 2015; 2015.
49. Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. Blood 1993; 81: 1513–20.
50. Mannucci PM, Franchini M. Porcine recombinant factor VIII: an additional weapon to handle anti-factor VIII antibodies. Blood Transfus. 2017; 15: 365-8.
51. EMA. Obizur. Summary of Product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/obizur-epar-product-information_en.pdf
52. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. Haemophilia 2015; 21: 162-70.
53. Tarantino MD, Cuker A, Hardesty B, et al. Recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII) for

acquired haemophilia A: practical clinical experience of its use in seven patients. Haemophilia 2017; 23: 25–32.
54. Sally C, Jane M, Ritam P, Harriet A, Stewart H, Huyen T. Acquired haemophilia and haemostatic control with recombinant porcine FVIII: case series. Intern Med J 2020 Feb 11 [Epub ahead of print].
55. Zanon E, Pasca S, Borchiellini A, et al. Susoctocog-alfa (Obizur®) in the treatment of nine elderly patients with acquired haemophilia A: an Italian multicentre real life experience. Blood Transfusion 2020; 18: 312-21.
56. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. Lancet 1995; 345: 152-5.
57. Türkantoz H, Königs C, Knöbl P, et al. Cross-reacting inhibitors against recombinant porcine factor VIII in acquired hemophilia A: Data from the GTH-AH 01/2010 Study. J Thromb Haemost 2020; 18:36-43.
58. Abou-Ismail MY, Vuyyala S, Prunty J, Schmaier AH, Nayak L. Short-term efficacy of recombinant porcine Factor VIII in patients with Factor VIII inhibitors. Haemophilia 2020; 26: 601-6.
59. Tufano A, Coppola A, Guida A, et al. Acquired haemophilia A in the elderly: case reports. Curr Gerontol Geriatr 2010; 2010: 927503.
60. Mannucci PM. Hemostatic drugs. N Engl J Med 1998; 339: 245-53.
61. Holmström M, Tran HT, Holme PA. Combined treatment with APCC (FEIBA®) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A – a two-centre experience. Haemophilia 2012; 18: 544–9.
62. Zanon E, Pasca S, Siragusa S, et al; FAIR Study Group. Low dose of aPCC after the initial treatment in acquired haemophilia A is useful to reduce bleeding relapses: Data from the FAIR registry. Thromb Res 2019; 174: 24-6.
63. Pasca S, Ambaglio C, Rocino A, Santoro C, Cantori I, Zanon E; FAIR Study Group. Combined use of antifibrinolytics and activated prothrombin complex concentrate (aPCC) is not related to thromboembolic events in patients with acquired haemophilia A: data from FAIR Registry. J Thromb Thrombolysis 2019; 47: 129-33.