

EMOFILIA ACQUISITA

Aggiornamento delle Raccomandazioni
sull'Emofilia A Acquisita (EAA)

Edizione Ottobre 2026



Iter di sviluppo, revisione e approvazione.

La stesura della prima bozza di questo aggiornamento è stata curata nell'ambito del Gruppo di Lavoro "Linee Guida" di AICE da Ezio Zanon e Rita Carlotta Santoro. Il testo è stato successivamente sottoposto a collegiale revisione da parte degli altri membri del Gruppo di Lavoro, (Antonio Coppola, Augusto B. Federici, Silvia Linari, Renato Marino, Flora Peyvandi, Cristina Santoro, Alberto Tosetto) e del Presidente della Siset Giancarlo Castaman.

Dopo approvazione da parte del Consiglio Direttivo, in accordo con la consolidata prassi metodologica societaria volta a favorire il massimo coinvolgimento della comunità scientifica, il documento preliminare è stato inviato via e-mail a tutti i Soci AICE per la consueta fase di consultazione e raccolta commenti. Hanno formulato contributi, osservazioni e/o proposte di revisione i Soci: Chiara Ambaglio, Christian Carulli, Matteo Nicola Dario Di Minno, Giuseppe Lassandro, Angelo Claudio Molinari, Luciadora Notarangelo, Walter Passeri..

Integrati i contributi pervenuti, 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 indetta il 21.09.2026 e conclusasi con l'approvazione il 12.10.2026. Il documento è stato pubblicato sul sito AICE in data 13.10.2026.

La versione definitiva del documento è stata, infine, sottoposta al Consiglio Direttivo Siset, che ne ha approvato i contenuti e la diffusione come aggiornamento del documento di consenso intersocietario.

Questa nuova sezione sulla gestione e trattamento del paziente sostituisce il capitolo 5 "Trattamento" e le relative tabelle e figure del documento pubblicato nel 2020 e ne diventa parte integrante. Di conseguenza la bibliografia dell'intero documento è stata revisionata e aggiornata ed è inserita di seguito a questo testo.

Aggiornamenti su gestione e trattamento del paziente con emofilia A acquisita

Tempestività e appropriatezza degli interventi sono cruciali tanto nella diagnosi quanto nel trattamento e nella gestione dei pazienti con emofilia A acquisita (EAA).

Il trattamento nell'EAA prevede: 1) di arrestare il sanguinamento in acuto e prevenirne la recidiva 2) eradicare l'inibitore 3) trattare se presente la causa sottostante. (7,8;28)

Per questo motivo, nell'approccio tradizionale di gestione, come indicato nell'algoritmo in Figura 1A, alla diagnosi di EAA in genere viene associato un rapido inizio della terapia immunosoppressiva, compatibilmente con il quadro clinico del paziente (condizioni generali, patologie e terapie concomitanti) e l'inquadramento diagnostico globale per identificare forme secondarie di EAA. Nel caso di forme associate all'utilizzo di farmaci [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.

1. Eradicazione dell'inibitore

Il trattamento volto ad eradicare la produzione dell'inibitore 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 secondarie a gravidanza o a farmaci, in assenza di emorragia [7,9-12,29]. Va però tenuto presente che anche in queste forme 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, per cui 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 è opportuno intraprendere la terapia eradicante anche in questi casi.

In alcuni pazienti, in condizioni critiche e/o con gravi comorbidità, si può considerare di posticipare il trattamento eradicante, per evitarne i potenziali eventi avversi in questa fase. Come sarà discusso nei paragrafi successivi, ciò è oggi ipotizzabile grazie alla disponibilità di efficaci strategie di prevenzione antiemorragica, che permettono di personalizzare tempi e modalità del trattamento immunosoppressivo, in relazione alle condizioni cliniche generali del paziente. Il paradigma di gestione attualmente in revisione alla luce di queste recenti acquisizioni è rappresentato in Figura 1B.

1.1 Terapia immunosoppressiva in 1^a linea

Il trattamento eradicante l'inibitore si basa sulla terapia immunosoppressiva che storicamente prevedeva, in prima linea l'utilizzo di corticosteroidi da solo (prednisone 1-2 mg/Kg per os o equivalenti) o in associazione a ciclofosfamide (1-2 mg/Kg per os); in caso di insuccesso o risposta incompleta, veniva considerata l'aggiunta di rituximab (in genere 375 mg/m² una volta la settimana per 4 dosi complessive), secondo quanto indicato da AICE [7] e nelle raccomandazioni internazionali prima della revisione del 2020 [6].

Nel Registro prospettico della German, Austrian and Swiss Thrombosis and Hemostasis Society (GTH-AH 01/2010) è stato adottato un protocollo di trattamento omogeneo, che prevedeva tre step successivi di terapia immunosoppressiva: steroidi da solo, steroidi + ciclofosfamide, steroidi + 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 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 steroidi [5]. Sulla base di questi dati, le più recenti raccomandazioni internazionali propongono una stratificazione prognostica alla diagnosi, riservando ai pazienti con fattori prognostici sfavorevoli (FVIII <1% e/o inibitore >20 UB/mL) un trattamento combinato già in prima linea (steroidi + ciclofosfamide oppure steroidi + rituximab) [10].

In ogni caso, la scelta terapeutica deve basarsi su una attenta valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio, considerando:

- età;
- comorbilità;
- rischio infettivo;
- rischio tromboembolico.

Nel caso di terapia combinata non è chiaro se sia più efficace e sicura l'associazione di prednisone + ciclofosfamide o prednisone + rituximab.

Recentemente è stato pubblicato uno studio randomizzato multicentrico open-label (studio CREHA) che ha confrontato efficacia e sicurezza delle terapie combinate prednisone +

ciclofosfamide per os versus prednisone + rituximab e.v. in 108 pazienti affetti da EAA. Non si è osservata alcuna differenza significativa in termini di efficacia (remissione completa a 18 mesi 67.2% con ciclofosfamide, 62% con rituximab) mentre nei pazienti ad alto rischio (FVIII <1% e/o inibitore >20 UB/mL) la ciclofosfamide è risultata più efficace (78.6% versus 48%; $p=0.02$). In termini di sicurezza (incidenza di morte e complicanze infettive gravi) non si è rilevata alcuna differenza tra rituximab e ciclofosfamide, mentre la dose cumulativa di steroidi risulterebbe fortemente correlata all'insorgenza di infezioni gravi ($p=0.03$) [30].

Dal momento che le complicanze infettive dovute alla terapia immunosoppressiva sono la principale causa di morte nei pazienti con emofilia acquisita ai fini di minimizzare tale rischio è stato condotto uno studio randomizzato multicentrico open-label con l'obiettivo di dimostrare la non inferiorità di un regime con una sola dose di rituximab 375 mg/m² rispetto all'assunzione di ciclofosfamide 2 mg/kg/die fino a negativizzazione dell'inibitore (massimo 5 settimane), in entrambi i casi in associazione ai corticosteroidi.

La remissione completa si è ottenuta nel 77.4% dei pazienti trattati con rituximab e nel 68.8% di quelli trattati con ciclofosfamide, dimostrando la non inferiorità. La popolazione aveva una età mediana di 42–55 anni e, diversamente dallo studio precedentemente citato, non emergeva una particolare superiorità dell'efficacia della ciclofosfamide nei pazienti ad alto rischio [31]

In un altro studio, sempre allo scopo di minimizzare gli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva, è stato utilizzato in 32 pazienti un protocollo indicato dall'acronimo CyDRi, che prevede la somministrazione di ciclofosfamide 1000 mg nei giorni 1 e 22 e quella di desametasone 40 mg e rituximab 100 mg nei giorni 1, 8, 15 e 22. Il tasso di remissione completa è stato del 96.9% a 77 giorni, a fronte di un numero limitato di eventi avversi, tutti risolti [32]. Questi dati incoraggianti richiedono conferma in una popolazione più ampia di pazienti.

1.2 Immunosoppressori da usare in 2^a linea

In caso di mancata risposta alle terapie combinate prednisone + ciclofosfamide o rituximab sono stati utilizzati in seconda linea altri farmaci immunosoppressivi: il micofenolato mofetile, l'azatioprina, gli inibitori della calcineurina, la vincristina o il bortezomib.

Per tali farmaci i dati disponibili si riferiscono a case report e/o piccole serie di casi.

Il *micofenolato mofetile* è stato utilizzato alla posologia di 1 g 2 volte/die (totale 2 g/die); nei pazienti molto anziani o con comorbidità è stata impiegata una dose iniziale ridotta di 500 mg 2 volte/die. Il farmaco viene spesso usato in associazione con corticosteroidi (prednisone 1 mg/kg).

Sono stati riportati in letteratura tassi di remissione completa del 50–70%. La risposta è risultata più lenta con miglioramento di FVIII e riduzione dell'inibitore generalmente in 4–8 settimane [33]. Gli *inibitori della calcineurina (ciclosporina e tacrolimus)* sono stati utilizzati in seconda linea in case report e in uno studio in associazione al prednisone in 11 pazienti. In 10/11 si è ottenuta una risposta sostenuta e tra gli eventi avversi è stato riportato un caso di encefalopatia posteriore reversibile in 3 mesi.

I dati disponibili si riferiscono quindi ad un numero limitato di pazienti, con un possibile bias di selezione e con l'uso concomitante dei boli steroidei che non consente di valutare l'effetto reale degli inibitori della calcineurina [34].

Il *bortezomib* è stato utilizzato in seconda linea associato a basse dosi di rituximab in 6 pazienti di età media di 51 anni, con una risposta completa in un tempo mediano di 49 giorni. Si sono però osservate recidive nel 33% dei casi. Anche per questo farmaco, per il numero limitato di pazienti, sono necessari ulteriori dati per valutarne il ruolo e l'efficacia [35].

L'*azatioprina* è stata utilizzata come trattamento in seconda linea in alcuni case report e in una serie di 18 pazienti in cui è stata associata ai corticosteroidi, ottenendo la remissione nell'83% dei casi [36].

2. Trattamento delle emorragie

La Tabella 1 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.

Gli agenti bypassanti (aPCC e rFVIIa) e il FVIII porcino ricombinante sono considerati parimenti farmaci da utilizzare in prima linea nel trattamento del sanguinamento acuto in EAA come raccomandato da Linee Guida nazionali e internazionali e da numerosi gruppi di esperti [6,7-10].

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 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. Tale valutazione tiene conto della 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 dell'evento emorragico dovrà essere intrapreso il più presto possibile considerando la disponibilità *in loco* degli agenti terapeutici necessari o il loro rapido reperimento. E', 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, stabilizzazione dei livelli di emoglobina 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].

2.1 Terapia con agenti bypassanti

Gli agenti bypassanti sono stati generalmente identificati come precedentemente riportato tra i trattamenti di prima scelta nei pazienti con emofilia A acquisita (EAA) e fenotipo emorragico, e sono raccomandati da Linee Guida nazionali e internazionali e da numerosi gruppi di esperti [6,7-10]. Non sono disponibili studi comparativi prospettici che dimostrino la superiorità dell'uno o

dell'altro agente bypassante stante la rarità ed eterogeneità della patologia che rende difficile disporre di evidenze provenienti da trial clinici controllati di buona qualità metodologica. Le raccomandazioni disponibili si basano, su dati derivanti da registri o serie di casi, con le conseguenti limitazioni della forza e dei livelli di evidenza.

La scelta dell'agente da utilizzare 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 [39,42-46].

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 [38]. Il prodotto veniva utilizzato come trattamento di prima linea alla dose di 75 UF/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 ± 26.6 UF/kg, risultava efficace nel risolvere il 96% degli episodi emorragici con una mediana di 8 giorni di trattamento (range interquartile, IQR: 1-48) [45].

L'efficacia del rFVIIa (NovoSeven®, Baxsvald, Danimarca) in pazienti con EAA è documentata dall'esperienza su 139 pazienti in cui il farmaco veniva utilizzato come trattamento di prima linea [42]. 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 (1-40) 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%) [39]. 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 UF/Kg ogni 8-12 ore, avendo cura di non superare la dose massima giornaliera di 200 UF/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 [47]. 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 LG 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 comorbidità 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 [7,8,48]. 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 [49] e sottolineato da un documento di consenso 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, retrofaringeo, 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 [48]. 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%) [39] e, comunque, più elevata rispetto all'incidenza 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 comorbidità [1]. Un'aumentata incidenza di eventi trombotici è stata anche documentata in corso di trattamento sequenziale o combinato con entrambi gli agenti bypassanti. Va tuttavia evidenziato 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 comorbidità) e alle condizioni intercorrenti (riduzione della mobilità, ospedalizzazione, sospensione di terapie antitrombotiche in corso) [48].

2.2. Terapia sostitutiva con FVIII porcino ricombinante (susoctocog alfa)

Dal febbraio 2017 è disponibile un concentrato di FVIII porcino ricombinante (rpFVIII) depleto del dominio B, prodotto in cellule BHK (susoctocog alfa, Obizur®, Baxalta Innovations, Vienna, Austria; ora Takeda) con indicazione all'uso per il trattamento delle emorragie 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 [50].

Il prodotto è autorizzato per il trattamento di pazienti adulti, esclusivamente in regime di ricovero, effettuato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia [51,52].

Anche quando il paziente con EAA sia inizialmente osservato in regime di PS o presso reparti non specialistici, è importante che la gestione sia condivisa con un medico esperto di un Centro Emofilia. Nello studio pre-registrativo il susoctocog alfa si è dimostrato efficace nel controllo dell'86% degli episodi emorragici in 28 pazienti affetti da EAA di età mediana 70 anni [53]. 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 UI/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/mL). 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 UI/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 UI/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 comorbidità cardiovascolare [54]. Ciò ha indotto, pertanto, a valutare l'utilizzo di dosi iniziali più basse.

La sicurezza ed efficacia del susoctocog alfa è stata così confermata da due piccole serie di casi, nelle quali venivano utilizzate dosi iniziali pari a 100 UI/kg [54] e 100-120 UI/Kg [55], rispettivamente. A queste si è aggiunto uno studio italiano, [56] nel quale il farmaco veniva utilizzato in 6/9 pazienti ad una dose media iniziale 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.

Una posologia iniziale ridotta di susoctocog alfa è stata riportata successivamente in uno studio che raccoglie l'esperienza real life di un'università americana, dal quale è derivata la proposta di un algoritmo di trattamento (University of North Carolina dosing algorithm), che si basa sui livelli di FVIII riscontrati al picco post-infusione. Alla somministrazione iniziale di 100 UI/kg, segue una seconda alla stessa posologia a 4 ore, nel caso i livelli di FVIII siano <100%, mentre si utilizza una

dose di 50 UI/kg a 6-8 ore se i livelli superano il 100%. In caso di mancata risposta, si deve considerare l'utilizzo degli agenti by-passanti per il prosieguo del trattamento [57].

Il livello minimo di FVIII deve essere mantenuto entro il range di 30-50% in caso di ematomi superficiali senza compromissione di strutture neurovascolari e >80% in caso di ematomi intramuscolari o emorragia retroperitoneale, gastrointestinale, intracranica, evitando, allo stesso tempo, di superare livelli massimi di FVIII post-infusione del 200%. Questa precauzione è suggerita per minimizzare il rischio di eventi tromboembolici, come sopra indicato, correlabile a livelli di FVIII notevolmente e persistentemente elevati [58].

Nel complesso, le esperienze disponibili, evidenziano che il susoctocog alfa risulta efficace nei sanguinamenti trattati (US PMCS, United States Post-marketing Commitments Study, 76.1%; EU-PASS, European Union Post-Authorization Safety Study, 77.3%) [59]. Pertanto, il susoctocog alfa rappresenta una valida opzione nel trattamento dei pazienti con EAA, tanto in seconda quanto in prima linea e, particolarmente, nei pazienti che presentino comorbidità ad elevato rischio di complicanze cardiovascolari e tromboemboliche da sconsigliare l'uso degli agenti bypassanti. È in ogni caso essenziale che vi sia la disponibilità di un laboratorio specialistico per la determinazione dei livelli di FVIII ai fini del monitoraggio dell'efficacia del trattamento.

Alcuni autori 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. Va però sottolineato come, nell'ambito del Registro prospettico della GTH, sia stata evidenziata una cross-reattività anti-rpFVIII nel 44% dei casi alla valutazione basale, cross-reattività che 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 [60]. Anche un altro studio conferma che nella grande maggioranza dei pazienti esiste una cross-reattività con presenza di anticorpi anti-rpFVIII se i livelli di inibitore anti-hFVIII sono maggiori di 100 UB/mL [61].

2.3. Terapia sostitutiva con FVIII umano o desmopressina

L'uso di concentrato di FVIII umano (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, in confronto agli agenti

bypassanti [7,41,62,63]. 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 [39]. 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, inoltre, considerato che l'utilizzo delle usuali formule cui si fa riferimento nell'emofilia congenita complicata da inibitore per il calcolo della dose neutralizzante¹ è fortemente limitato dall'inaccuratezza dei metodi di laboratorio per la titolazione dell'inibitore e dalla cinetica di inattivazione da parte 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. Si raccomanda, comunque, un controllo del livello di FVIII raggiunto a distanza di 15-30 minuti dall'infusione e di quello mantenuto a distanza dalle infusioni, allo scopo di valutare meglio l'intervallo tra le somministrazioni e l'adeguatezza della dose [7]. Tale monitoraggio consente, inoltre, di rilevare, precocemente, l'eventuale insorgenza di una risposta anamnesticca 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 [41]. Peraltro, in alcune casistiche i concentrati di FVIII sono stati utilizzati con successo in pazienti anziani e con elevato rischio cardiovascolare [62].

Nel complesso, come sottolineano però le raccomandazioni internazionali [10], l'uso dei concentrati di FVIII umano è oggi riservato ai casi in cui non siano disponibili gli altri approcci di trattamento emostatico dimostratisi più efficaci.

Si riporta, infine, 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 sefariosio legante la proteina A stafilococcica (Immunosorba®, Excorim AB, Lund, Svezia) [64-67]. Questa strategia può consentire di raggiungere temporaneamente livelli circolanti di FVIII sufficienti ad assicurare un'emostasi

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

adeguata in pazienti che necessitino di chirurgia in urgenza o in caso di emorragie gravi, non responsive alle usuali opzioni terapeutiche [7,8].

2.4 Misure locali e acido tranexamico

La gestione di alcune emorragie minori può giovare 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 controllo di emorragie mucose, quali gengivorragie, epistassi, metrorragie [7,68], salvo in 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 [69]. 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 comorbidità 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 [70,71].

3. Profilassi delle recidive emorragiche

È ben noto che una quota significativa di pazienti con EAA dopo il trattamento e risoluzione di un primo episodio emorragico, sin tanto che non si ottenga la risposta completa alla terapia eradicante (definibile come persistente negativizzazione dell'inibitore e livelli di FVIII nella norma), può andare incontro ad una recidiva di sanguinamento [3]. I dati disponibili sono piuttosto eterogenei, ma il registro prospettico GTH-AH 01/2010 ha rilevato recidive emorragiche dopo inizio della terapia immunosoppressiva nel 59% dei pazienti, stimando un'incidenza di 0,27 e 0,13 episodi per paziente-settimana, fino al conseguimento della risposta e complessivamente entro 12 settimane, rispettivamente [72].

Non possono definirsi raccomandazioni basate su evidenze per la profilassi routinaria nei pazienti con EAA; tuttavia due studi avevano già evidenziato una riduzione dell'incidenza di recidive di sanguinamento nei pazienti che ricevevano una profilassi a breve termine con aPCC [70, 71]. L'importanza di un approccio di profilassi è stata di recente ampiamente confermata a seguito

della disponibilità di emicizumab nei pazienti con emofilia A congenita con inibitore, che ha indotto a valutarne l'efficacia anche nella prevenzione dei sanguinamenti nei pazienti con EAA. *Emicizumab* è un anticorpo monoclonale umanizzato bispecifico che mima la funzione di cofattore del FVIII attivato legando il FIXa ed il FX. Emicizumab non è influenzato dagli inibitori del FVIII grazie alla sua particolare struttura molecolare ed è somministrato per via sottocutanea ogni 7, 14 o 28 giorni. Il farmaco è risultato efficace e sicuro ed è stato approvato per la prevenzione degli episodi emorragici nei pazienti con emofilia A congenita, sia con che senza inibitori [73–79]. Diversi studi ne hanno di recente valutato l'utilizzo in EAA [80–83].

Lo studio AGEHA (84) è stato disegnato come studio prospettico di fase III per valutare il profilo rischio-beneficio di emicizumab con un regime posologico e criteri di sospensione specifici nei pazienti con EAA. Il farmaco è stato somministrato per via sottocutanea a una dose di 6 mg/kg il giorno 1 e 3 mg/kg il giorno 2, seguiti da 1,5 mg/kg una volta a settimana a partire dal giorno 8. Quale criterio predefinito per la conclusione del trattamento si considerava un'attività del FVIII >50%. Alla data di cutoff, erano stati arruolati 12 pazienti in terapia immunosoppressiva e 11 di essi (91,7%) avevano completato il trattamento con emicizumab. La concentrazione plasmatica di emicizumab ha rapidamente raggiunto lo steady state (>30 µg/mL in 1 settimana), a livelli riconosciuti di efficacia nei pazienti con emofilia A congenita. Prima dell'inizio del trattamento con emicizumab, 7 pazienti (58,3%) avevano presentato 77 sanguinamenti maggiori. Durante il trattamento con emicizumab, nessuno dei pazienti ha manifestato sanguinamenti maggiori. Non sono stati riportati decessi dovuti a sanguinamento o infezione né eventi avversi gravi correlati al trattamento in studio. È stata rilevata una trombosi venosa profonda asintomatica e non grave, senza evidenze di laboratorio indicative di una tendenza all'ipercoagulabilità. Questi risultati suggeriscono che la profilassi con emicizumab, con il regime posologico e i criteri di sospensione testati, possa avere un profilo rischio-beneficio favorevole nei pazienti con EAA.

Lo stesso regime di trattamento è stato proposto in uno studio del gruppo del Registro GTH-AH, in cui si è anche valutato (85) se la terapia con emicizumab, proteggendo i pazienti con EAA dal sanguinamento, consenta di rinviare l'immunosoppressione durante le prime 12 settimane dalla diagnosi. Perciò, i 47 pazienti adulti con EAA arruolati hanno ricevuto emicizumab per via sottocutanea (6 e 3 mg/kg nei giorni 1 e 2, poi 1,5 mg/kg settimanali fino alla settimana 12), senza immunosoppressione. Il 70% dei pazienti (33/47) non ha presentato eventi emorragici, con un tasso medio di sanguinamento intercorrente di 0,04 episodi per paziente-settimana.

Gli autori hanno confrontato i risultati ottenuti in questo studio con quelli del registro GTH-AH 01/2010, in cui i pazienti venivano sottoposti ad immunosoppressione secondo il protocollo a tre step sequenziali già riportato [5]. Nei pazienti trattati con il solo emicizumab si è evidenziata una riduzione del 68% del tasso di sanguinamenti per settimana [86].

Sono stati riportati pochi eventi avversi di grado ≥ 3 ($n=5$), tra i quali un caso di ictus. Dei 4 decessi (due per sanguinamento, uno per COVID-19 e uno per arresto cardiaco), nessuno è stato ritenuto correlato a emicizumab.

In un terzo studio, condotto negli Stati Uniti [87], i pazienti con EAA hanno ricevuto emicizumab ancora con lo stesso regime di carico (6 mg/kg il giorno 1 e 3 mg/kg il giorno 2), seguito da 1,5 mg/kg a settimana. L'immunosoppressione è stata utilizzata o meno a seconda del giudizio dello sperimentatore. Emicizumab ha fornito una profilassi emostatica efficace nella maggior parte dei pazienti, senza sanguinamenti intercorrenti nell'87,1% dei casi. Gli eventi avversi sono stati rari nonostante l'elevata presenza di comorbidità. In particolare, a fronte di fattori di rischio o comorbidità vascolari nel 63% della coorte, solo 2 pazienti hanno sviluppato eventi trombotici durante il trattamento con emicizumab, nessuno dei quali attribuito al farmaco.

Relativamente agli episodi emorragici intercorrenti durante il trattamento con emicizumab, essi sono stati trattati con rFVIIa o rFVIII. [85,86] Ad oggi le evidenze riguardo alla modalità di gestione degli episodi emorragici intercorrenti in corso di profilassi con emicizumab in pazienti con EAA sono ancora scarse, pertanto appare ragionevole seguire le indicazioni adottate in pazienti con emofilia A congenita con inibitore in profilassi con emicizumab. [88]

Tre studi ed alcune evidenze di pratica clinica [85-89] evidenziano che la profilassi con emicizumab previene il sanguinamento nei pazienti con EAA e suggeriscono altri vantaggi nella loro gestione quali: 1) la possibilità di dimissioni ospedaliere più precoci e passaggio ad una gestione ambulatoriale; 2) la possibilità di rinviare l'immunosoppressione in pazienti particolarmente fragili; 3) una profilassi a lungo termine in pazienti con EAA cronica resistente ad immunosoppressione 4) tempo più breve per la risoluzione di una emorragia acuta; 5) minor consumo di farmaci bypassanti.

A seguito di questi studi alcuni gruppi hanno proposto nuovi algoritmi di trattamento. Nell'algoritmo di Hannover, una volta trattato l'eventuale episodio emorragico acuto, si inizia la terapia immunosoppressiva oppure, se le condizioni generali del paziente siano compromesse, la profilassi con emicizumab, posticipando l'immunosoppressione a quando il quadro clinico lo permetta [90]. Nell'algoritmo dell'University of North Carolina, in presenza di sanguinamento e

con la possibilità di dosare il FVIII, si utilizza il trattamento con susotocog alfa; in assenza di sanguinamento si inizia la profilassi con emicizumab. Se non vi sono controindicazioni, inoltre, viene avviata l'immunosoppressione prediligendo, a seconda del titolo inibitore e dei livelli di FVIII, il rituximab in prima linea [91].

Ad ogni buon conto nel valutare l'utilizzo di emicizumab inEAA si deve tener conto dei seguenti aspetti, come alcuni autori hanno recentemente sottolineato [92]:

1) Emicizumab può essere utile principalmente nella prevenzione a lungo termine piuttosto che come trattamento degli episodi emorragici acuti. Ciò nonostante, la somministrazione di dosi di carico più elevate si è dimostrata in grado di agevolare una rapida efficacia emostatica.

2) Studi inizialmente condotti in vitro analizzando la generazione di trombina, hanno dimostrato che emicizumab mima un'attività del FVIII pari a circa 10–15%. Più recentemente, dati clinici prospettici hanno confermato che, pur migliorando significativamente la capacità di generare trombina, emicizumab non ripristina completamente il potenziale emostatico in tutti i pazienti con emofilia acquisita A. In particolare, il test di generazione della trombina attivato con FXIa (FXIa-TGA) si è dimostrato correlato al rischio di sanguinamenti intercorrenti durante la profilassi con emicizumab: valori più elevati di trombina generata sono associati a un minor rischio di sanguinamenti intercorrenti, mentre i soli livelli plasmatici di emicizumab o l'attività residua del FVIII non risultano sufficientemente predittivi. Questi dati confermano che, sebbene emicizumab riduca in modo sostanziale il rischio emorragico, esso non lo elimina completamente e rimane pertanto necessario ricorrere a un trattamento emostatico aggiuntivo (ad esempio rFVIIa o rpFVIII) in caso di emorragie clinicamente rilevanti o procedure invasive ad elevato rischio di sanguinamento [4,93]. Inoltre, a differenza delle persone con emofilia congenita che imparano a convivere con il rischio emorragico fin dalla prima infanzia, le persone con EAA necessitano di un'educazione specifica per riconoscere e prevenire i sanguinamenti a domicilio.

3) L'utilizzo di emicizumab richiede competenze di laboratorio specialistiche a causa della sua interferenza con i test di coagulazione standard. Si rende, infatti, necessario l'impiego di reagenti cromogenici di origine bovina per una valutazione accurata dell'attività del FVIII e del titolo degli inibitori. Per monitorare correttamente tale terapia è pertanto necessario avvalersi di un laboratorio in grado di effettuare (idealmente anche in urgenza) il dosaggio del Fattore VIII mediante saggio con substrato cromogenico (CSA).

4) La somministrazione di emicizumab non è attualmente raccomandata nelle donne in gravidanza e in allattamento.

5) Il potenziale rischio trombotico associato all'uso concomitante di agenti bypassanti richiede un'attenta valutazione. Va sottolineato, in particolare, il rischio di eventi tromboembolici osservato nei pazienti con emofilia A congenita con inibitori in profilassi con emicizumab trattati per episodi emorragici intercorrenti con aPCC a dosi >100 U/Kg/die per più di 24 ore.

Attualmente in Italia, emicizumab, che non è registrato per il trattamento di pazienti con EAA, può essere usato in tali pazienti secondo le disposizioni della Legge 648/1996 che disciplina l'impiego di farmaci innovativi non ancora approvati o registrati per una specifica condizione, ma ritenuti potenzialmente utili in casi particolari. Più precisamente, la determina AIFA del 15 dicembre 2025 [94] definisce indicazioni e modalità di trattamento con emicizumab nei pazienti con EEA come segue:

Criteri di inclusione	Pazienti con diagnosi di emofilia acquisita con sintomatologia emorragica
Criteri di esclusione	Elevato rischio di microangiopatia trombotica Recenti eventi tromboembolici
Schema posologico	6 mg/Kg giorno 1 3 mg/Kg giorno 2 1,5 mg/Kg una volta a settimana dal giorno 8
Durata del trattamento	Fino al raggiungimento di livelli di FVIII di almeno 50% con terapia immunosoppressiva
Monitoraggio clinico	Dosaggio FVIII e inibitore del FVIII misurati con metodo cromogenico ogni 7 giorni; emocromo a cadenza almeno settimanale; Visita ematologica/internistica settimanale per il monitoraggio clinico di segni di sanguinamento

4. Conclusioni

Negli ultimi anni, grazie ai registri nazionali ed internazionali, si è ottenuto un notevole progresso nella conoscenza della storia naturale, delle modalità di trattamento e della prognosi dell'EAA favorendo così l'approccio diagnostico e terapeutico anche da parte di specialisti in branche mediche e chirurgiche diverse dall'ematologia ma alla cui osservazione possono spesso giungere 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, 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.

Sintesi dei principi di gestione e delle raccomandazioni

Si riporta di seguito la sintesi dei principi di gestione e delle raccomandazioni di trattamento nei pazienti con EAA che emergono dai paragrafi precedenti, includendo quelli relativi alla diagnosi, non trattati in questo aggiornamento, in quanto risulta confermato quanto definito nel documento di consenso già pubblicato.

Tali raccomandazioni sono state definite e calibrate, ove possibile, in stretta relazione ai dati e alle evidenze attualmente disponibili in letteratura [11].

A. Diagnosi	Forza della raccomand.
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 <i>in loco</i> 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 va considerato un pronto inizio della terapia immunosoppressiva per l'eradicazione dell'inibitore, compatibilmente con il quadro clinico del paziente (condizioni generali, patologie e terapie concomitanti).	1B
Possono far eccezione all'inizio immediato della terapia eradicante casi pediatrici, post-partum o casi 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 evidenzino una rapida riduzione del titolo di inibitore o si manifestino sintomi emorragici.	2B
In pazienti in condizioni critiche e/o con gravi comorbidità, si può considerare di posticipare il trattamento eradicante, per evitarne i potenziali eventi avversi in una fase di fragilità, e di adottare un regime di profilassi antiemorragica con emicizumab, in modo da intraprenderlo non appena le condizioni cliniche generali risultino permissive.	
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 <i>in loco</i> 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 condizioni in cui sia garantito il monitoraggio di laboratorio necessario, in primo luogo il dosaggio del FVIII con standard specifico.	1B
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.	1B
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.	1B
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.	1B
È consigliabile che il trattamento con susoctocog alfa sia intrapreso in pazienti in cui sia stata preliminarmente rilevata bassa cross-reattività anti-pFVIII dell'inibitore anti-FVIII umano. In mancanza di questo dato, va considerato il rischio di cross-reattività e mancata/inadeguata	

risposta al trattamento in presenza di elevati titoli di inibitore anti-FVIII umano, in particolare >100 UB/mL	
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 comorbidità 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 comorbidità 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 comorbidità ad elevato rischio tromboembolico.	2C
Ai fini di prevenire le recidive dopo un episodio di sanguinamento, si può considerare un regime di profilassi a breve termine con concentrato di complesso protrombinico attivato. Allo stesso scopo, si può intraprendere profilassi con emicizumab, da proseguire fino al raggiungimento di livelli di FVIII >50%.	
La profilassi con emicizumab va presa in considerazione subito dopo la risoluzione di un primo episodio emorragico, in regime di ricovero, in modo da favorire, quando le condizioni cliniche lo permettano, la dimissione del paziente e il suo monitoraggio ambulatoriale. La profilassi va proseguita sino al raggiungimento di livelli di FVIII > 50%	
C. Trattamento immunosoppressivo	
La terapia immunosoppressiva in prima linea prevede l'utilizzo di corticosteroide da solo o in associazione a ciclofosfamide; in caso di insuccesso o risposta incompleta, andrà considerata l'aggiunta di rituximab.	1B
In pazienti con fattori prognostici sfavorevoli (FVIII <1% e titolo di inibitore > 20 UB/mL) va considerata da subito la terapia corticosteroidea associata a ciclofosfamide o rituximab	1C

In caso di mancata risposta alle terapie combinate prednisone + ciclofosfamide o rituximab, possono essere utilizzati in seconda linea altri farmaci immunosoppressivi: il micofenolato mofetile, l'azatioprina, gli inibitori della calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), vincristina o bortezomib.	
L'uso di ciclofosfamide e di altri agenti chemioterapici va considerato con cautela in donne in età fertile.	
La risposta completa alla terapia eradicante richiede il riscontro persistente di negativizzazione dell'inibitore (<0,6 UB/mL) e di livelli normali di FVIII (>70%)	
Nei pazienti con fattori di rischio tromboembolico va considerata la tromboprolifassi meccanica e/o farmacologica, in particolare in caso di livelli di FVIII elevati in corso/al termine della terapia eradicante.	

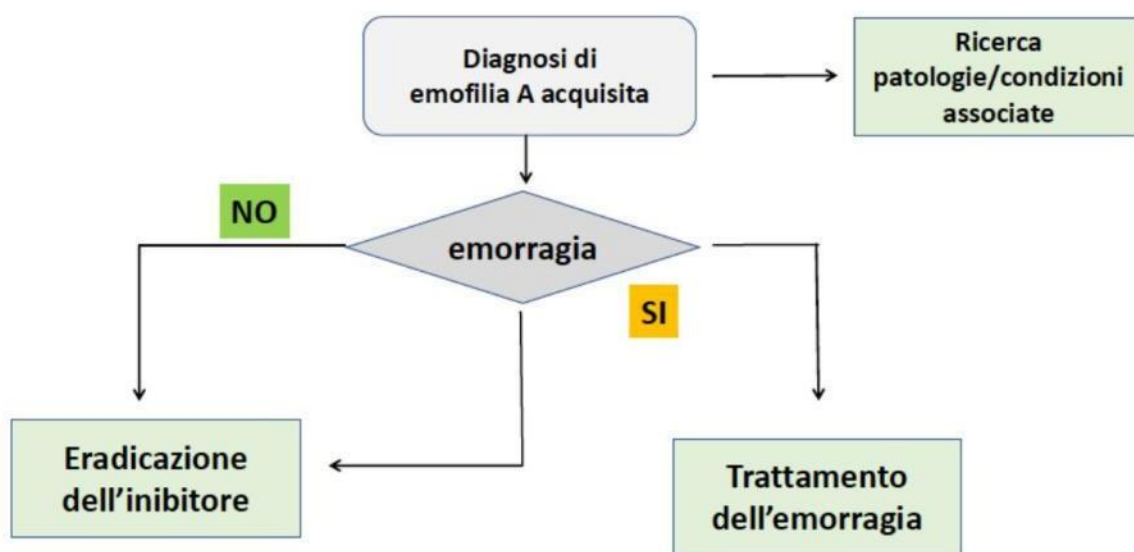
Tabella 1: Vantaggi e limiti dei diversi approcci disponibili per il trattamento delle emorragie nei pazienti con EAA

APPROCCIO TERAPEUTICO	DOSAGGIO RACCOMANDATO	VANTAGGI	LIMITI
Agenti Bypassanti			
Concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC)	50-100 UF/Kg ogni 8-12h. Non superare le 200 UI/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
Fattore VII ricombinante attivato (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 (2-3h)
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 <5UB 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
FVIII porcino ricombinante (rpFVIII)	Dose iniziale di 100-200 UI/Kg, dosi successive in relazione a risposta clinica e ai livelli di FVIII, in genere infusioni ogni 4-12 h	Efficacia comprovata in diversi studi Monitoraggio di laboratorio (FVIII one-stage con opportuno calibratore)	Possibile presenza o sviluppo di anticorpi anti-rpFVIII, con riduzione o perdita dell'efficacia Necessità di laboratorio H24

°In questo ambito rientra anche l'utilizzo della DDAVP, riportato in pazienti con basso titolo di inibitore, 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 comorbidità.

Figura 1: Algoritmi di gestione del paziente con emofilia A acquisita, secondo l'approccio tradizionale (A) e secondo le recenti acquisizioni che ne stanno suggerendo una revisione (B).

A



B

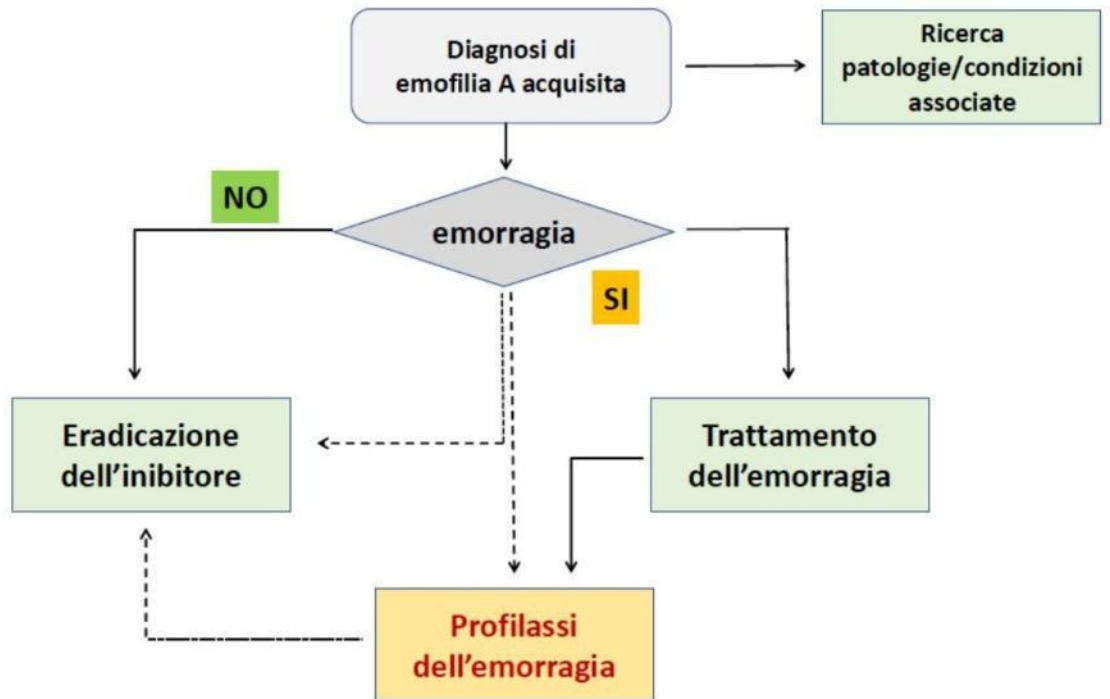
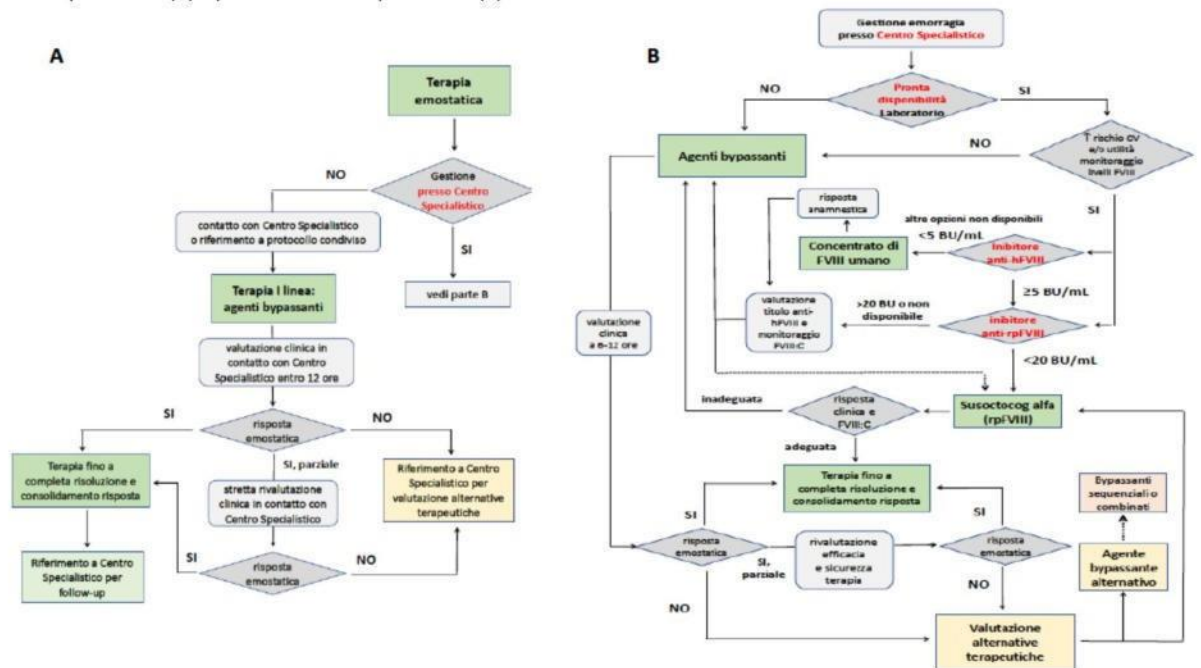


Figura 2: Algoritmi di gestione del trattamento emostatico nel paziente con emofilia A acquisita, a seconda che venga seguito al di fuori di un Centro Specialistico (A) o presso un Centro Specialistico (B)



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. *British Journal of Haematology* 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;
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-Mondhry 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, Odnoczek 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. Leveque H., Viallard JF, HOuivet E. et al Cyclophosphamide vs rituximab for eradicating inhibitors in acquired hemophilia A: A randomized trial in 108 patients *Thrombosis Research* 2024; **237**: 79-87
31. Wang P., Zhou R., Xue F, et al. Single-dose rituximab plus glucocorticoid versus cyclophosphamide plus glucocorticoid in patients with newly diagnosed acquired hemophilia A: A multicenter, open-label, randomized noninferiority trial *Am J Hematol.* 2024;**99**:28–37.
32. Simon B, Cegledi A, Golgos J et al. Combined Immunosuppression for acquired hemophilia A: CyDri is a highly effective low-toxicity regimen *Blood* 2022; **140**:1983-1992
33. Obajis, Rayment R, Collins PW Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy in acquired haemophilia A *Haemophilia*. 2019 ;25:e59-e65
34. Pardos-Gea J, Altisent C, Parra R et al Acquired haemophilia A. First line treatment with calcineurin inhibitors and steroid pulses: a 10-year follow-up study *Haemophilia* 2012; **18**:789-793
35. Fu Y, Chen S, Wang A, Luo J, Li Q et al. Combining Low-dose Rituximab and Bortezomib as Immunosuppressive Therapy for acquired hemophilia A :6 case series *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2023 ; **26**:40:1-4.
36. Tay L., Duncan E., Singhal D. et al Twelve years of experience of acquired hemophilia A: trials and tribulations in South Australia *Semin Thromb Hemost* 2009; **35**(8): 769-777
37. Turecek PL, Váradi K, Gritsch H, Schwarz HP. FEIBA: mode of action. *Haemophilia* 2004; **10 (Suppl 2)**: 3-9.
38. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia* 2004; **10**: 169–73.

39. 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
40. Franchini M, Lippi G. Recombinant activated factor VII: mechanisms of action and current indications. *Semin Thromb Hemost* 2010; **36**: 485-92.
41. Franchini M, Coppola A, Tagliaferri A, Lippi G. FEIBA versus NovoSeven in hemophilia patients with inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2013; **39**: 772-8.
42. 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.
43. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, et al. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia* 2007; **13**: 451-61.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Nogami K. The utility of thromboelastography in inherited and acquired bleeding disorders. *Br J Haematol* 2016; **174**: 503-14.
48. Ingerslev J, Sørensen B. Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review. *Br J Haematol* 2011; **155**: 256-62.
49. 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.
50. Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 1993; **81**: 1513-20.
51. Mannucci PM, Franchini M. Porcine recombinant factor VIII: an additional weapon to handle anti-factor VIII antibodies. *Blood Transfus*. 2017; **15**: 365-8.

52. EMA. Obizur. Summary of Product characteristics.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/obizur-epar-product-information_en.pdf
53. 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.
54. 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.
55. 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]
56. Zanon E, Pasca S, Borchellini 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.
57. Ellsworth P, Chen SL, Kasthuri RS, et al. Recombinant porcine FVIII for bleed treatment in acquired hemophilia A: findings from a single-center, 18-patient cohort *Blood Adv* 2020; **22**:6240-49
58. 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.
59. Miesbach W, Curry N., Knobl P et al. Real-world use of recombinant porcine sequence factor VIII in the treatment of acquired Hemophilia A: EU PASS Ther Adv Hematol 2024 Se 2:15
60. 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.
61. Bowyer A , Shepherd F, Platton S et al. et al.,Cross-reacting recombinant porcine FVIII inhibitors in patients with acquired haemophilia A *Haemophilia*. 2020. **26**(6):1181-1186

62. 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.
63. Franchini M, Lippi G. The use of desmopressin in acquired haemophilia A: a systematic review. *Blood Transfus* 2011; **9**: 377-82.
64. 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.
65. Negrier C, Dechavanne M, Alfonsi F, et al. Successful treatment of acquired factor VIII antibody by extracorporeal immunoadsorption. *Acta Haematol* 1991; **85**: 107–10.
66. 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.
67. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Panek D, et al. Extracorporeal treatment for the acute and long-term outcome of patients with life-threatening acquired hemophilia. *Transfus Med Hemother* 2012; **39**: 264-7
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Mingot-Castellano ME, García-Candel F, Benítez-Hidalgo O, et al Activated prothrombin complex concentrate to treat bleeding events in acquired hemophilia A: BAHAS study. *Eur J Haematol*. 2022 Dec;109(6):686-695.

72. Holstein K, Liu X, Smith A, et al. Bleeding and response to hemostatic therapy in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2020;136(3):279-87.
73. Sampei Z, Igawa T, Soeda T, Okuyama-Nishida Y, Moriyama C, Wakabayashi T et al. Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PLoS One*. 2013; 8, e57479.
74. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017; 377:809-818
75. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019; 134:2127-2138
76. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018; 379:811-822
77. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019; 6:e295-e305
78. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2019; 25:979-987
79. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021; 137:2231-2242].
80. Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T et al. Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation. *J Thromb Haemost*. 2014; 12:206-213
81. Takeyama M, Nogam K, Matsumoto T, Noguchi-Sasaki M, Kitazawa T, Shima M. An anti-factor IXa/factor X bispecific antibody, emicizumab, improves ex vivo coagulant

potentials in plasma from patients with acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:825-833

82. Takeyama M, Furukawa S, Yada K, Ogiwara K, Shimonishi N, Nakajima Y et al. Ex vivo prediction of comprehensive coagulation potential using simulated blood concentrations of emicizumab in patients with acquired hemophilia A. *Thromb Haemost.* 2021; 121:1289-1298
83. Yoneyama K, Tokuda K, Soeda T, Saito T, Shima M. A healthy volunteer-derived, factor VIII-neutralized, acquired hemophilia A-mimetic plasma produces similar pharmacodynamic responses of emicizumab to those in patients with congenital hemophilia A with or without inhibitors. *Blood.* 2021; 138:3190].
84. Shima M, Amano K, Ogawa Y, Yoneyama K, Ozaki R, Kobayashi R et al. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2023; 21: 534-545
85. Tiede A, Hart C, Knöbl P, Greil R, Oldenburg J, Sachs UJ et al. Emicizumab prophylaxis in patients with acquired haemophilia A (GTH-AHA-EMI): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2023; 11: e913 – e921)
86. Hart C ,Klamroth R,Sachs UJ et al. Emicizumab versus immunosuppressive therapy for the management of acquired haemophilia *J Thromb Haemost.* 2024;22:2692–2701
87. Poston JN, Bryan C, von Drygalski A, Al Banaa K, Zhou JY, Parnes A et al. Real-world impact of emicizumab and immunosuppression on acquired hemophilia A: a multicenter US cohort. *Blood Adv* 2024 Nov 26;8(22):5896-5905.
88. Castaman G., Santoro C., Coppola A. et al
Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and SISET *Blood Transfus*2020 Mar;18(2):143-151
89. Calcaterra I, De Luca C, D’Errico G. et al. Emicizumab in Acquired Hemophilia A: A Real-World Case Series with Patient-Level Outcome Analysis. et al. *Semin Thromb Hemost.* 2026 Apr;52(3):349-358
90. Tiede A. Immunotherapy of acquired hemophilia A *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2023; 8: 19-23

91. Ellsworth P.J. Acquired hemophilia A: a narrative review and management approach in the emicizumab era *Thromb Haemost.* 2025; 23:824–835
92. Larossi M, Hermans C. Emicizumab as first-line therapy in acquired hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024 May 13;8(4):102438
93. Pelzer FJ, Lingberg A., Knobl P et al.
Thrombin generation to predict breakthrough bleeding in patients with acquired hemophilia A under emicizumab prophylaxis *Haematologica* 2025 Nov 13;111(4):1334–1343
94. Determina n.1755/2025 (25A06893) GU Serie Generale n 296 del 22-12-2025