



XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018

EMOFILIA ACQUISITA

Dr. Beniamino Susi

Policlinico Tor Vergata ROMA

Donna (29 anni) puerpera, parto spontaneo a termine il 31 luglio 2016

In data 11 agosto: metrorragia sottoposta a revisione uterina.

In data 21 agosto nuova importante metrorragia e successiva laparatomia con secondario grosso ematoma addossato alla parete uterina e shock emorragico.



CASO CLINICO

- Uomo , 78 aa
- Giunge per ematoma sottocutaneo scapolare dx ed anemizzazione
- FAC in TAO, INR 2.3
- Ricovero Medicina , trasfuse 4 sacche EC
- Alla dimissione sospesa TAO e si passa ad ASA
- Dopo 20 gg nuovo accesso al Ps per vasti ematomi sottocutanei addome e arti. INR 1.8,Hb 7.8, trasfuse 6 sacche EC e 2 plasma fresco congelato
- Ricovero, *a PTT allungato*

- EMOFILIA
ACQUISITA



DEFINIZIONE: eventi emorragici
alterazioni es laboratorio coagulazione
non precedenti personali o familiari di coagulopatie



XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018

EMOFILIA ACQUISITA TIPO A:

Incidenza: 1.4 casi/milione/anno

Adulti/anziani (55-78 aa)

Tende ad aumentare con l'età

Sicuramente sottostima

Non differenza per sesso

Anticorpi policlonali(IgG)
non fissanti il
Complemento



Si legano dominio C2, e meno
spesso al A2 del Fatt VIII

Picco III decade nelle donne,
collegato al post
partum(primipare entro 3-4 mesi)

PATOLOGIA AUTOIMMUNITARIA: Ac contro fattori coagulazione

Anticorpi inibitori: sviluppo spontaneo in individui con normale cascata coagulativa

TIPO A: Ac contro fatt I-II-V-VII-VIII

TIPO B: Ac contro fatt IX

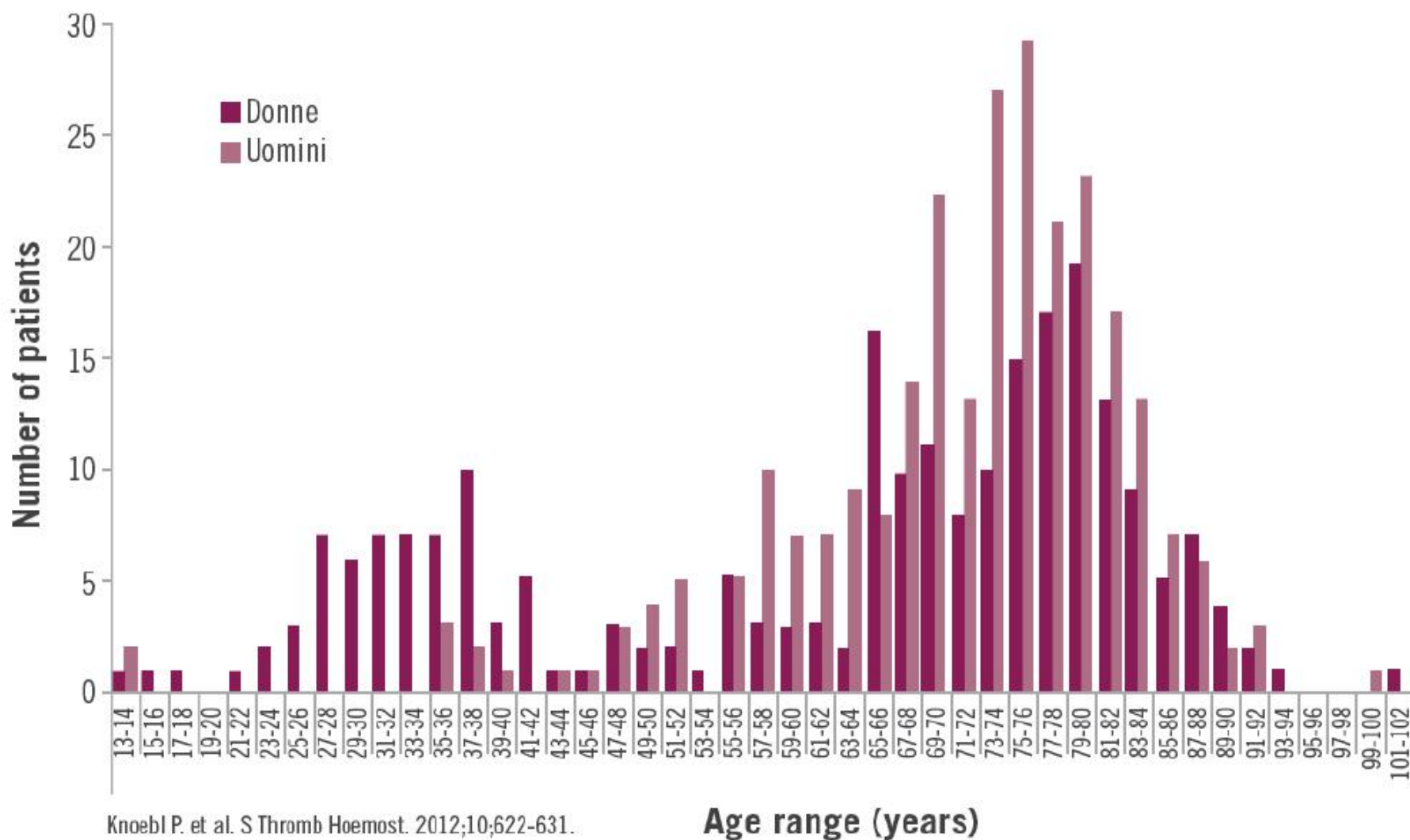
Ac contro fatt X-XI-XII

TIPO A più frequente: carenza fatt VIII e allungamento aPTT
(Tempo Tromboplastina Parziale attivato) 95%



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018





aPTT allungato e INR normale

EREDITARIE:

Deficit fatt VIII,IX,XI

Deficit fatt XII,
precallicreina, chininogeno ad
APM

ACQUISITE:

Somministrazione eparina

Inibitori VIII,IX,XI,XII

m.Von Willebrand

LAC(anticoagulante tipo lupus)

aPTT allungato per eparina, deficit coagulativo, inibitori

vn: fino 40''

Todaro: It J of Med 2009;381):47-49

CONDIZIONI LEGATE ALLO SVILUPPO AUTO Ac

Gravidanza

Malattie autoimmuni(artrite reumatoide, LES, sclerosi multipla)

Tumori solidi: polmone, prostata, rene, colon

Emopatie maligne: LLC, linfomi

Dermopatie: penfigo, psoriasi

Patologie tiroidee autoimmuni

Patologie infiammatorie intestinali

Post intervento chirurgico

Post farmaci: interferone, penicillina, clopidogrel, sulfamidici

50% tipo A: idiopatica

Emorragie su mucose, muscoli, tessuti molli: emorragie digestive, ecchimosi, ematomi, ematuria



Risoluzione spontanea circa 20% (da gravidanza o farmaci)

Clin Chim Acta 2008;395:14-8



Emorragie spesso gravi: nel 70-80% emostasi e trasfusione

Ematoma raro!

Mortalità: 14-44% (anziani e nelle prime settimane dalla diagnosi), patologie sottostanti e terapie

Diagnosi precoce,
trattamento
aggressivo

PS

Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry

Francesco Baudo,¹ Peter Collins,² Angela Huth-Kühne,³ Hervé Lévesque,⁴ Pascual Marco,⁵ László Nemes,⁶ Fabio Pellegrini,⁷ Lilian Tengborn,⁸ and Paul Knoebl,⁹ on behalf of the EACH2 registry contributors

¹Thrombosis and Hemostasis Unit, Ospedale Niguarda, Milan, Italy; ²Arthur Bloom Haemophilia Centre, University Hospital of Wales, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, United Kingdom; ³SPH Kurplatzkrankenhaus Heidelberg GmbH and Hemophilia Center, Heidelberg, Germany; ⁴Department of Internal Medicine, Rouen University Hospital, Rouen Cedex, France; ⁵Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología, Hospital General Universitario, Alicante, Spain; ⁶National Hemophilia Center and Hemostasis Department, State Health Center, Budapest, Hungary; ⁷Unit of Biostatistics, Department of Clinical Pharmacology and Epidemiology, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (Chieti), Italy; ⁸Clinical Coagulation Research Unit, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden; and ⁹Medical University of Vienna, Department of Medicine 1, Division of Hematology and Hemostasis, Vienna, Austria

Acquired hemophilia A is a rare bleeding disorder caused by autoantibodies to coagulation FVIII. Bleeding episodes at presentation are spontaneous and severe in most cases. Optimal hemostatic therapy is controversial, and available data are from observational and retrospective studies only. The EACH2 registry, a multicenter, pan-European, Web-based database, reports current patient management. The aim was to assess the control of first bleeding episodes treated with a bypassing agent (rFVIIa or aPCC).

FVIII, or DDAVP among 501 registered patients. Of 482 patients with one or more bleeding episodes, 144 (30%) received no treatment for bleeding; 31 were treated with symptomatic therapy only. Among 307 patients treated with a first-line hemostatic agent, 174 (56.7%) received rFVIIa, 63 (20.5%) aPCC, 56 (18.2%) FVIII, and 14 (4.6%) DDAVP. Bleeding was controlled in 269 of 338 (79.6%) patients treated with a first-line hemostatic agent or ancillary therapy alone. Propensity score matching was applied to allow unbi-

ased comparison between treatment groups. Bleeding control was significantly higher in patients treated with bypassing agents versus FVIII/DDAVP (93.3% vs 68.3%; $P = .003$). Bleeding control was similar between rFVIIa and aPCC (93.0%; $P = 1$). Thrombotic events were reported in 3.6% of treated patients with a similar incidence between rFVIIa (2.9%) and aPCC (4.8%). (*Blood*. 2012;120(1):39-46)

Introduction

Acquired hemophilia A (AHA) is a hemorrhagic syndrome characterized by a deficiency of coagulation factor VIII (FVIII) secondary to autoantibodies targeting specific epitopes that cause neutralization and/or accelerated clearance of FVIII from the plasma.¹ The reported incidence of AHA varies between 0.1 and 1.5 cases per million² population, although a study in a defined population suggests an incidence of 1.5 per million.³ AHA is commonly associated with a variety of clinical conditions, including autoimmune disorders, solid tumors, lymphoproliferative diseases, and pregnancy; however, no underlying condition is identified in approximately 50% of the cases.¹⁻³

Hemorrhages occur in AHA patients without a family or personal history of bleeding and usually exhibit a sudden onset. Bleeding episodes are spontaneous in the majority of cases, although approximately 25% of cases occur after trauma or invasive procedures.⁴ Retroperitoneal and large intramuscular hematomas may compress nervous and vascular structures, leading to compartmental syndromes. Bleeding at presentation is usually severe (> 67% of the cases) but may be mild, and approximately 25% of patients do not require hemostatic treatment.^{1,3}

Observed clinical bleeding does not correlate with FVIII level or inhibitor titer and differs from hereditary hemophilia: skin, mucous membranes, muscles, and soft tissue bleeds are more

common, whereas hemarthroses are unusual. The mortality rate resulting from bleeding or otherwise related to AHA is high and reported to be between 7.9% and 22%.^{1,3,5,6}

The hemostatic agents most frequently used to control bleeding in AHA are bypassing agents, recombinant activated FVII (rFVIIa) or activated prothrombin complex concentrate (aPCC), or FVIII replacement therapy with concentrates or induction of FVIII release using 1-desamino-8-D-arginine-vasopressin (DDAVP).⁷ The optimal therapy is controversial, and available data are derived from observational and retrospective studies, including a limited number of patients with different primary clinical conditions.⁷⁻¹²

To address this problem, the European Acquired Hemophilia (EACH2) registry was established in 2003 to collect information on the current management of patients with AHA. No treatment protocol was provided, and patients were managed according to local clinical practice. This primary analysis focuses on the hemostatic treatment of bleeding episodes with rFVIIa, aPCC, FVIII, or DDAVP.

Methods

A total of 117 centers in 13 European countries participated in the Web-based registry. The contributing centers are listed in the supplemental

Submitted February 6, 2012; accepted May 8, 2012. Prepublished online as Blood First Edition paper, May 22, 2012; DOI 10.1182/blood-2012-02-408930.

The online version of this article contains a data supplement.

The publication costs of this article were defrayed in part by page charge payment; therefore, and solely to indicate this fact, this article is hereby marked "advertisement" in accordance with 18 USC section 1734.

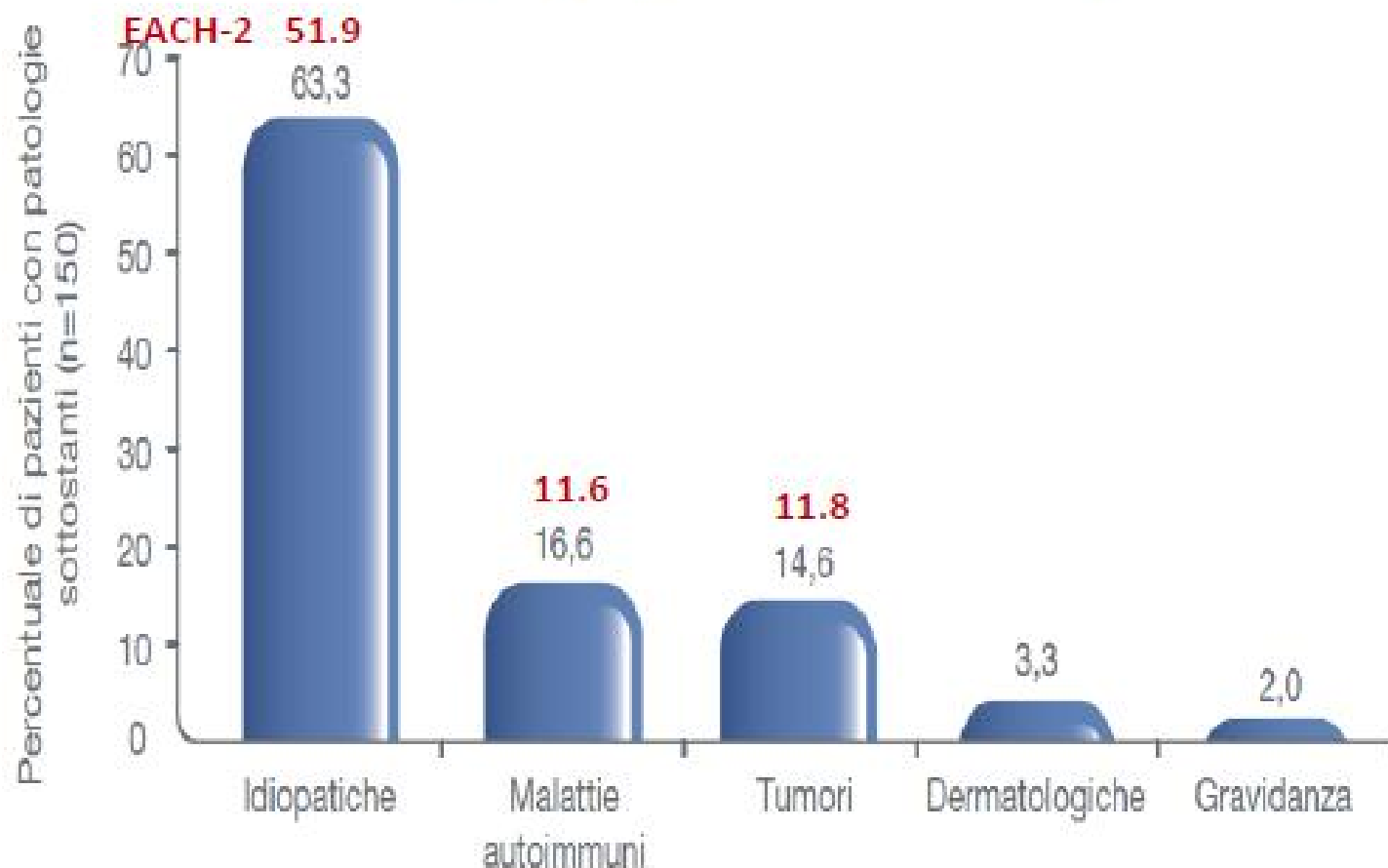
© 2012 by The American Society of Hematology

EACH2

- 117 centri in 13 nazioni europee
- 2003-2008
- Sanguinamenti dopo traumi o procedure 25%
- Sanguinamento severo 67%
- 25% non necessita trattamento
- 511 paz,19 senza sanguinamento ,482 con sanguinamento
- 482 sanguinamenti 47.7% D., 52.3% U.
- Mediana età: 74 (61-80)
- Inibitore F VIII: 14(5-42) BU/mL

Emofilia A Acquisita

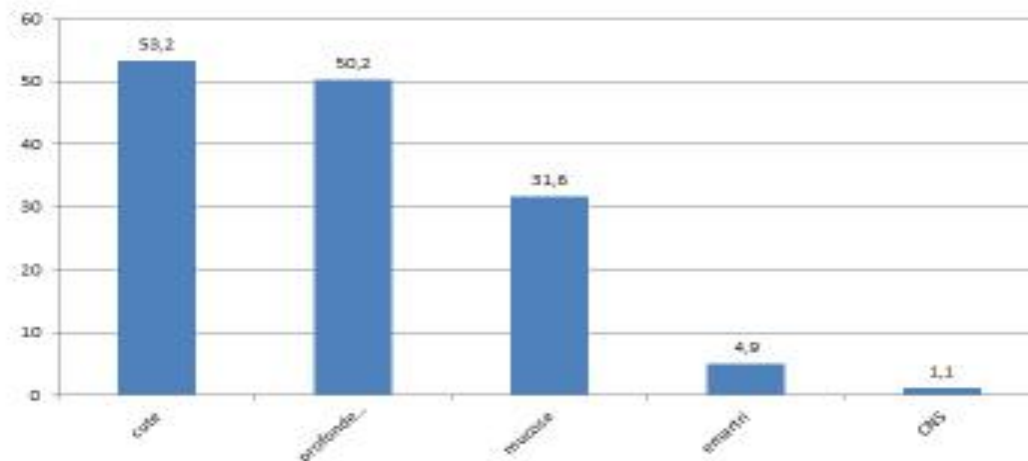
Principali patologie associate all'emofilia A acquisita



LOCALIZZAZIONE

- Sottocutanea presente nell'88% dei casi e nel 33% è unica
- Cercare eventuali altri sedi

DISTRIBUZIONE % SITI EMORRAGICI



Dati registro EACH2 (n= 474 sanguinamenti totali osservati in 501 pazienti inclusi nel registro dal 2003 al 2008)⁴. Le emorragie sono state la causa primaria di morte nel 4,5% dei pazienti.

DIAGNOSI

- storia personale e familiare esente da coagulopatie
- allungamento aPTT(* escludere presenza eparina)
- assenza fenomeno LAC
- carenza F VIII
- dosaggio inibitore F. VIII(metodo Bethesda)(UB) *1 UB/ml inibisce 50% attività F VIII*

Haemofilia 2010;16:102-6

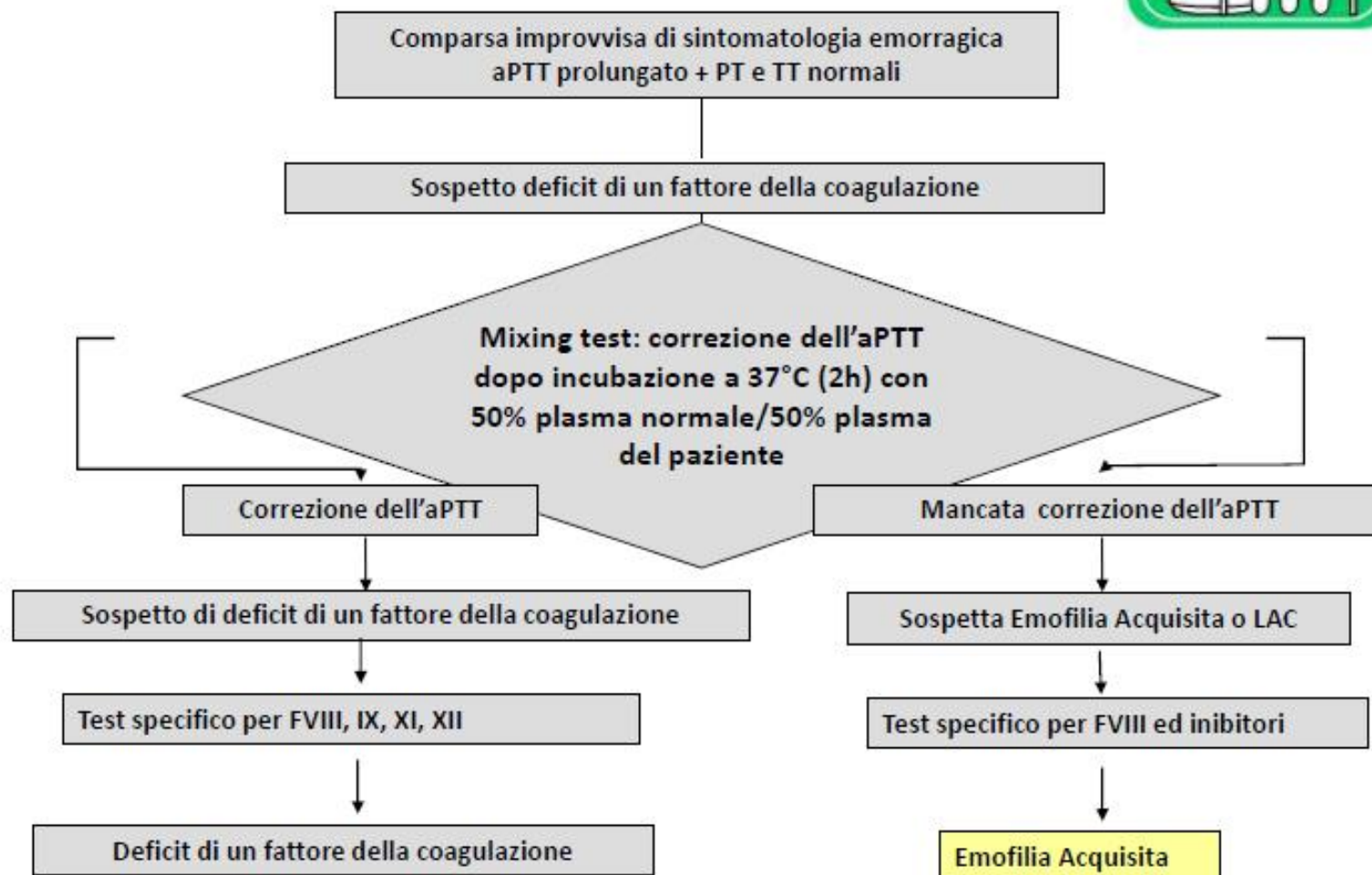
Livello FVIII e
inibitore VIII
non correlano
con la clinica

Cercare patologia
sottostante

Rara la diagnosi
casuale



Diagnosi di laboratorio



STRATEGIA TERAPUTICA:

A)Blocco emorragia

B)Eradicazione inibitore

C)Trattamento malattia
sottostante



A) BLOCCO EMORRAGIA

- Emorragia non grave, inibitore a basso titolo(< 5 BU/mL):

DESMOPRESSINA (DDAVP) *

Blood Trasfus 2011;9:377-82

DOSI ELEVATE CONCENTRATI F VIII

* 1-deamino-8-D-arginin vasopressina, analogo sintetico della vasopressina, ad azione antidiuretica ed emostatica

- Emorragia Grave, inibitore alto titolo:

Agenti bypassanti : **APCC**(Complesso Protrombinico Concentrato Attivato)(**FEIBA***)

fornisce F II, IX, X attivati, superando l'effetto inibitorio

50-100 UI/Kg ev ogni 8-12 ore

rF VII a (NOVO SEVEN *) agisce su sede lesione vascolare, dove c'è FT
e dove ci sono piastrine attivate, si formano piccole quantità trombina; ad
alte dosi attiva direttamente il FX sulla superficie piastrinica, anche senza
FVIII a e IX a

90 mcg/Kg ev ogni 3 ore

Raccomandazioni internazionali per il trattamento dell'emorragia nell'EA

Trattamento o profilassi (manovre invasive, chirurgia)

- **rFVII** 90 µg/Kg ogni 2-3 ore fino ad arresto dell'emorragia o a presenza di rischio emorragico. Risposta completa o parziale 75-100%.

Complicanze trombotiche <1:10.000

- **aPCC** 50-100 UI/Kg ogni 8-12 ore per un max di 200 UI/kg al dì. Risposta completa o parziale 85-100%.

Complicanze trombotiche 4-8 per 100.000 infusioni

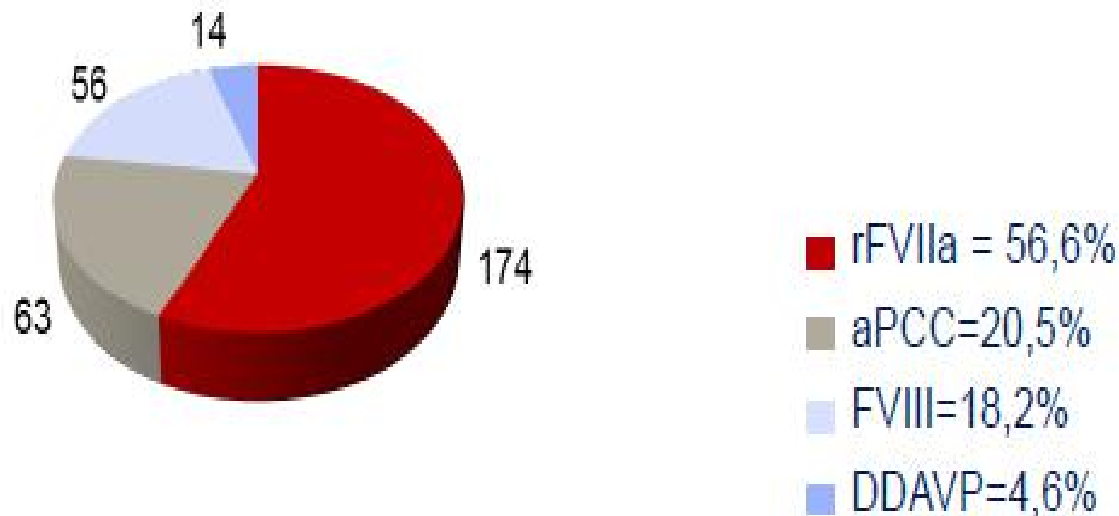
Durata del trattamento in base alla risposta clinica, non monitorabile con usuali test di laboratorio

Terapia emostatica della EA

riportata nello studio osservazionale EACH2

- Registro multicentrico istituito nel 2003 per valutare la reale gestione clinica dell'emofilia acquisita con particolare riferimento al trattamento dei primi episodi emorragici in tutti i pazienti di nuova diagnosi, giunti all'osservazione nel periodo di studio tra Gennaio 2003 e Dicembre 2008.
- I dati raccolti su 501 pazienti diagnosticati, di cui solo 307 sottoposti a trattamento emostatico, hanno evidenziato l'uso in prima linea dei seguenti agenti

Totale pazienti trattati (n=307)



EVENTI TROMBOTICI EACH2

- 13 (2.7%) su 482 sanguinamenti(5 IMA,1 Stroke, 5 TVP)
- 2 su 144 non trattati
- 11 su 307 trattati(3.6%) : 5/174(2.9% rFVII a)
3/63(4.8% aPCCC)
0/70 FVIII e DDVPA
3(trattamento non noto)

BAX 801 (OBI-1): FVIII porcino ricombinante

- **FVIII porcino ricombinante** (rpFVIII), privo del dominio B, prodotto in cellule renali di criceto (BHK) e sottoposto a due inattivazioni virali (solvente/detergente e nanofiltrazione)
- Rispetto all'Hyate:C (purezza di ~1%), OBI-1 è **puro >99%** riducendo rischio degli eventi avversi (**trombocitopenia e reazioni allergiche**) associati all'uso del Hyate:C
-
- Il FVIII porcino è sufficientemente differente da essere significativamente meno cross-reattivo con gli anticorpi anti FVIII umano
- La possibilità di **dosare i livelli di FVIII** fornisce una misura surrogata obiettiva di efficacia e sicurezza emostatica

glicoproteina

LEGGE 648

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO - DETERMINA 6 agosto 2015

Inserimento del medicinale «Fattore VIII porcino ricombinante depleto del dominio B (Obizur)» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento degli episodi di sanguinamento nei pazienti con emofilia A acquisita non responsivi alla terapia con agenti bypassanti. (Determina n. 1078/2015). (15A06282) (GU Serie Generale n.188 del 14-8-2015).



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 6 agosto 2015

Inserimento del medicinale «Fattore VIII porcino ricombinante depleto del dominio B (Obizur)» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento degli episodi di sanguinamento nei pazienti con emofilia A acquisita non responsivi alla terapia con agenti bypassanti. (Determina n. 1078/2015). (15A06282) (GU Serie Generale n.188 del 14-8-2015)

Articoli

- 1
- 2
- 3

Allegati

Allegato 1

Allegato 1

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003 n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco ed in particolare il comma 13;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20



ORIGINAL ARTICLE *Clinical haemophilia*

Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A

R. KRUSE-JARRES,* J. ST-LOUIS,† A. GREIST,‡ A. SHAPIRO,‡ H. SMITH,§ P. CHOWDARY,¶
A. DREBES,¶ E. GOMPERTS,** C. BOURGEOIS,†† M. MO,‡‡ A. NOVACK,‡‡ H. FARIN‡‡ and
B. EWENSTEIN‡‡

Summary. Acquired haemophilia A (AHA) is a rare bleeding disorder caused by autoantibodies against human factor VIII (hFVIII). OBI-1 is an investigational, B-domain deleted, recombinant FVIII, porcine sequence, with low cross-reactivity to anti-hFVIII antibodies. Efficacy can be monitored with FVIII activity levels in addition to clinical assessments. This prospective, open label, phase 2/3 study was designed to evaluate the efficacy of OBI-1 treatment for bleeding episodes in subjects with AHA. After an initial dose of 200 U kg^{-1} , OBI-1 was titrated to maintain target FVIII activity levels, in correlation with clinical assessments, throughout the treatment phase. All 28 subjects with AHA had a positive response to OBI-1 treatment 24 h after initiation

despite inhibition of FVIII activity levels immediately after infusion in 10 subjects with baseline anti-porcine FVIII inhibitors. Control of the qualifying bleed was ultimately achieved in 24 of 28 subjects. No related serious adverse events, thrombotic events, allergic reactions or thrombocytopenia occurred. The results of this study indicate that OBI-1 is safe and effective in treating bleeding episodes in subjects with AHA. The ability to safely and effectively titrate dosing based on FVIII activity levels in this study demonstrates that OBI-1 fulfils the unmet medical need to monitor the key coagulation parameter in AHA patients.

Keywords: acquired haemophilia A, bleeding episodes, recombinant FVIII porcine sequence, replacement therapy

OBI-1-301:

Fase II/III Studi di Efficacia e Sicurezza in AHA

- **Disegno dello Studio**

- Prospettico, non-randomizzato, multicentrico, in aperto, coorte singola, Fase II/ III
- Lo studio include 28 episodi di sanguinamento in un minimo di 28 soggetti maschi o femmine con emofilia acquisita che hanno sviluppato anticorpi verso fattore VIII umano con età ≥ 18.

- **Popolazione**

- 29 soggetti arruolati / 28 valutati

- **Obiettivo Primario**

- Valutare l'**efficacia** di OBI-1 nel trattamento di gravi episodi di sanguinamento in soggetti con AHA, utilizzando una scala a **4-punti ben definita**

- **Endpoint Primario**

- **Quantità di gravi episodi di sanguinamento che rispondono alla terapia con OBI-1 nelle 24 ore dopo l'inizio del trattamento**

29 arruolati,19 maschi,10 femmine

Inclusione: emorragia potenzialmente fatale

19 caucasici,6 neri,4 asiatici

Età media 70 aa

13 p con comorbidità: 6 tumori, 3 pat autoimmuni,3 infezioni,1 tumore + autoim

F VIII (0-30%) mediana 3%

11 erano stati trattati in prima battuta con altri farmaci: 7 con FVIIIr,3 con aPCC,3 ac tranexanico

Tutti con terapia eradicante:cortisone+ immunosoppressivi

10 avevano titolo basale anticorpo anti FVIII r porcino(mediana 4)

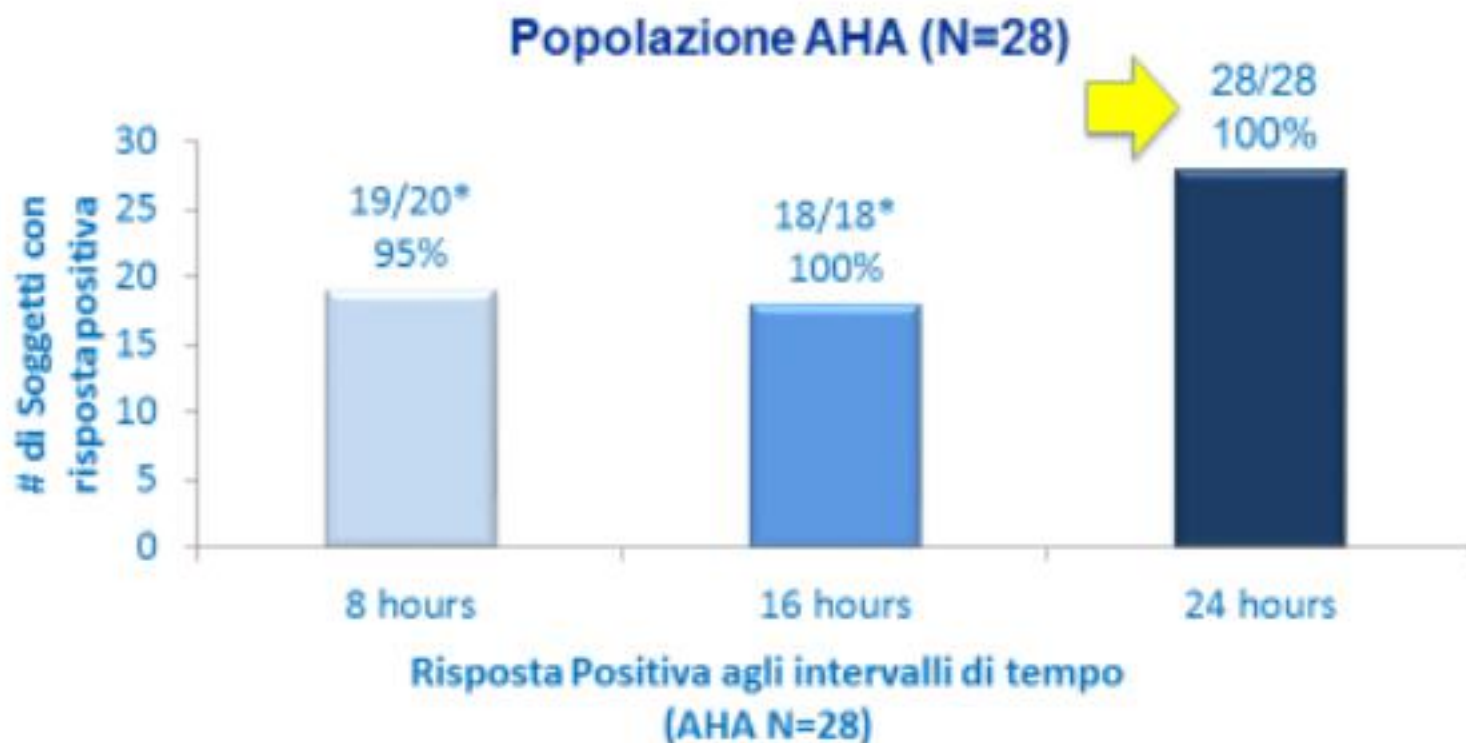
Patient Disposition



- **Tutti i 10 soggetti hanno interrotto dopo che l'endpoint primario era stato raggiunto** ma prima della fine dei 90gg di follow up
- Ragioni per interruzione
 - Inib. Anti-pFVIII. (2)
 - Morte
 - ICH (2)
 - Sepsis (2)
 - Insuff. Renale(1)
 - Perdita di efficacia (1)
 - Perdita di follow-up (1)
 - Paziente non compliant (1)

* Stato di completamento dello studio non verificabile

OBI-1-301: Endpoint Primario - Risposta nelle 24 h

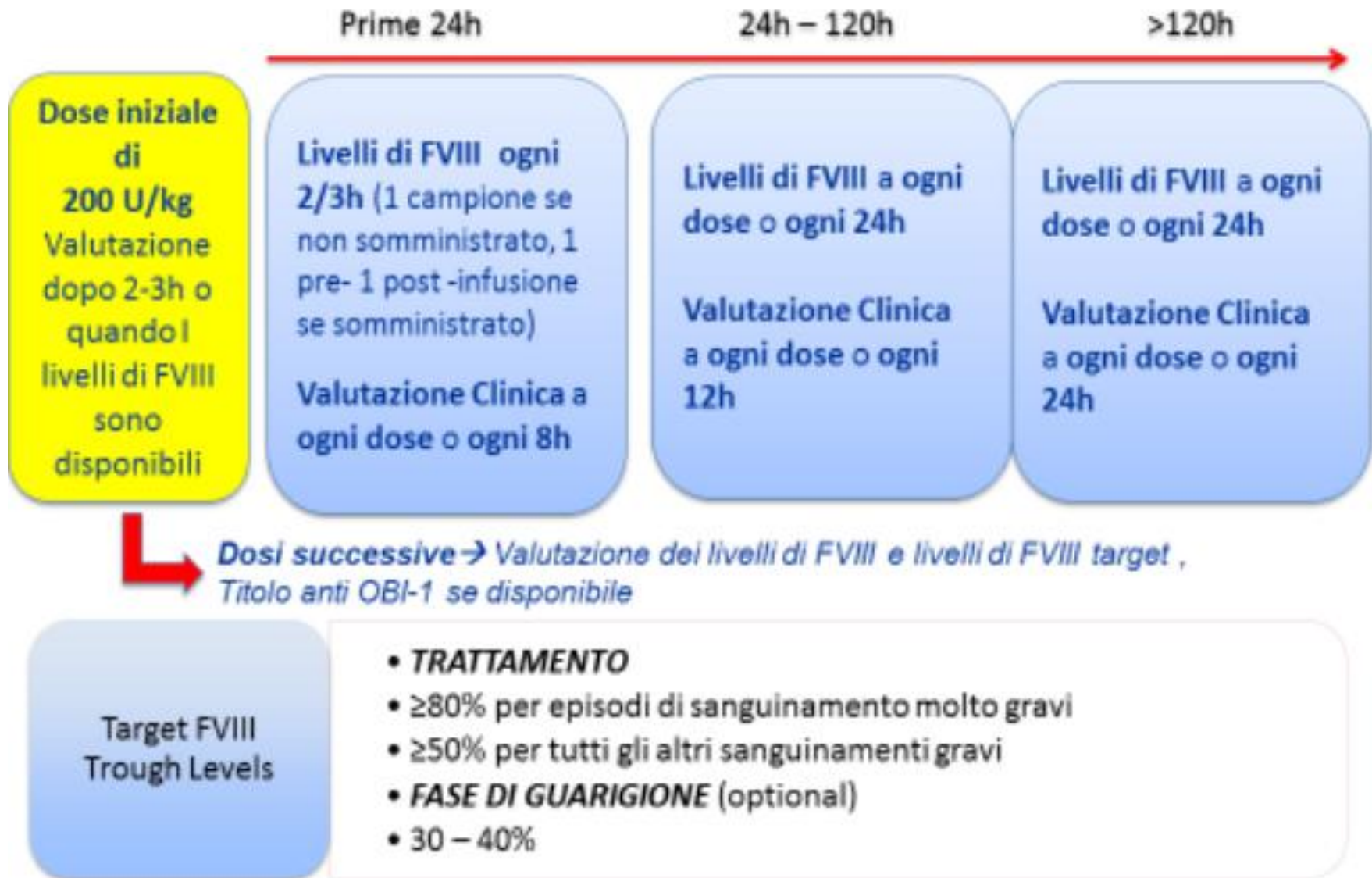


- 100% dei soggetti trattati mostrano una risposta positiva a 24 ore
 - efficacia clinica 24 / efficacia parziale 4

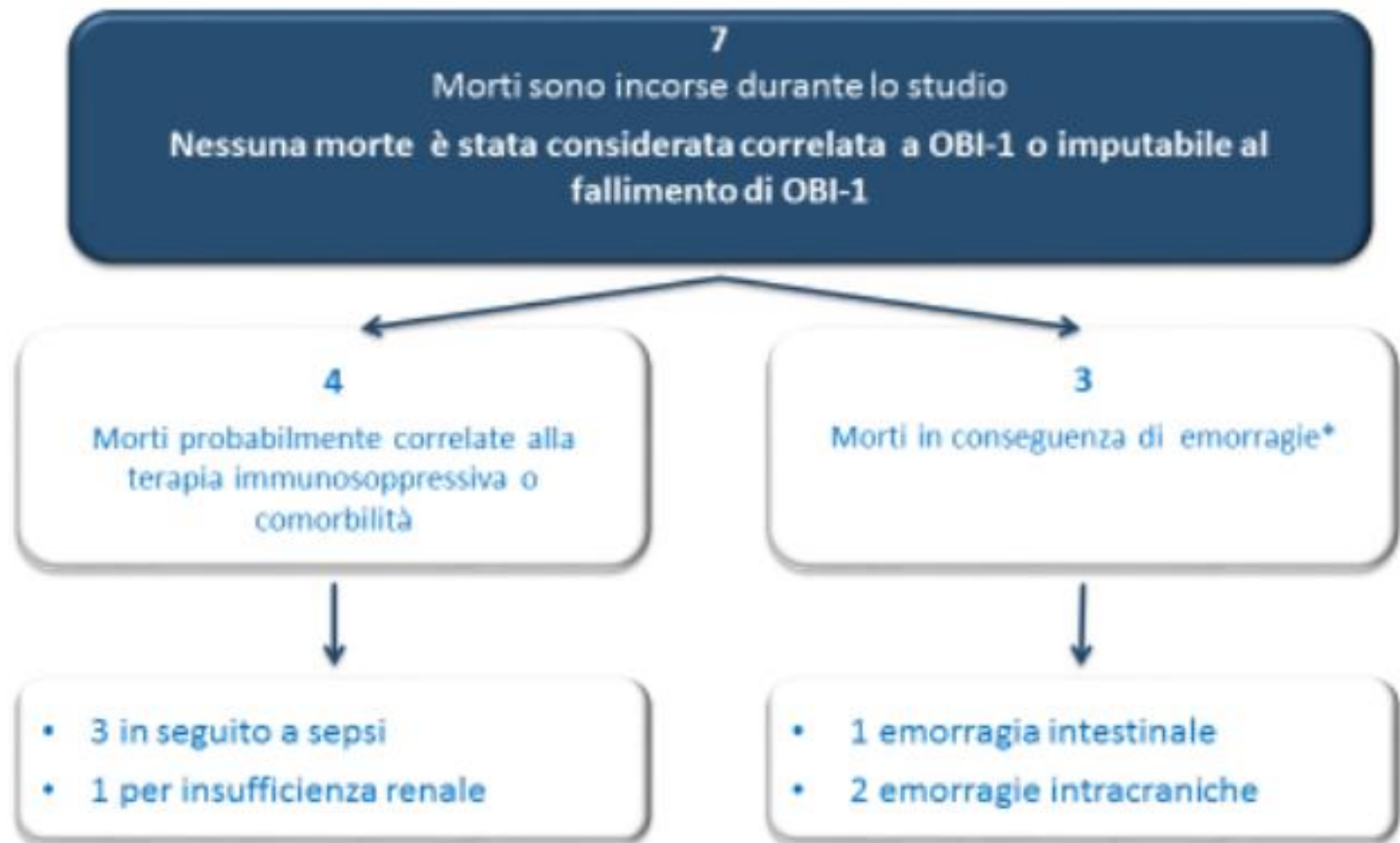
* Non tutti i soggetti sono stati valutati agli stessi intervalli di tempo

ITT – Intent to Treat

OBI-1-301: Dosaggi e Valutazioni Cliniche



SICUREZZA – Morti incorse durante lo Studio



* 2/3 soggetti hanno ricevuto un altro trattamento emostatico diverso da OBI-1 al momento del decesso. Al terzo è stato interrotto il trattamento prima della morte.

dosaggio

- Fase iniziale: 200 U/Kg ev, previo dosaggio FVIII e valutazione clinica 30' prima e 3 ore dopo
- Formula dose iniziale: dose iniziale/concentrazione flaconcino x peso in KG
- $(200 \text{ U/Kg} / 500 \text{ U flac} \times 70 \text{ Kg} = 28 \text{ flac})$
- Dose e frequenza delle somministrazioni successive (4-12 ore) in relazione all'attività del FVIII (mantenere su 30-40%, non deve superare 200%) e sulla risposta clinica ottenuta

DOSAGGIO

La dose iniziale raccomandata è di 200 U per chilogrammo di peso corporeo, somministrata per iniezione endovenosa

Fase iniziale Tipo di emorragia	Attività minima desiderata del fattore VIII (unità per dl oppure % del valore normale)	Dose iniziale (unità per kg)	Dose successiva	Frequenza e durata della somministrazione successiva
Sanguinamento da lieve a moderato dai muscoli superficiali/ assenza di compromissione neurovascolare e di emorragia articolare	> 50%	200	Determinare le dosi successive sulla base della risposta clinica e in modo da mantenere l'attività minima desiderata del fattore VIII	Somministrare ogni 4-12 ore, regolando la frequenza sulla base della risposta clinica e dell'attività misurata del fattore VIII
Emorragia intramuscolare, retroperitoneale, gastrointestinale, intracranica, da moderata importante a severa	> 80%			

- Anticorpi inibitori del fat VIII porcino sono stati rilevati prima e dopo l'esposizione a susoctocog. Titoli fino a 29 UB sono stati registrati al basale in soggetti che comunque hanno risposto positivamente

Raccomandazioni per il trattamento delle emorragie

Sintesi della raccomandazione	Grado
'Wait and watch' nei pazienti senza manifestazioni emorragiche di rilievo	2C
Rimozione ove possibile della verosimile condizione scatenante approccio prioritario	2C
Acido tranexamico per emorragie mucose non gravi	2B
Agenti bypassanti trattamento di prima linea in pazienti con emofilia A acquisita ed emorragie clinicamente significative	1B
FVIII e DDAVP da riservare in paziente con FVIII misurabile e bassi titoli anticorpali. Monitoraggio assiduo livelli FVIII raggiunti e risposta anamnestica	2C
Switch precoce ad agente bypassante alternativo in caso di insuccesso	2C
Plasmaferesi e immunoadsorbimento da considerare in pazienti con emorragie gravi, non responsive ai bypassanti o per procedure invasive urgenti	2B
Diagnosi e trattamento degli inibitori acquisiti dei fattori della coagulazione.	
Raccomandazioni AICE 2014	

B) ERADICAZIONE INIBITORE



TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

Prednisone 1-2 mg/Kg /die per 4-6 sett

Steroidi + citotossici(ciclofosfamide 1-2 mg/Kg die,azotiopirina, vincristina)



Remissioni,ma aumento mortalità per cause infettive

RITUXIMAB:antitumorale(AC monoclonali),se altri inefficaci e alto rischio di sepsi,375 mg/m² 1 volta a sett,per 4 settimane

Effetti collaterali della terapia eradicante

- Facilità alle infezioni in soggetti talora già immunodepressi per la patologia di base
- Effetti della terapia steroidea a dosi elevate a medio termine (pazienti spesso anziani e/o con co-morbidità): diabete, grave osteopenia...
- Possibili effetti tardivi Rituximab (EMF...)

Raccomandazioni per la terapia eradicante: AHA

Sintesi della raccomandazione	Grado
La terapia immunosoppressiva deve essere iniziata non appena possibile, idealmente appena formulata la diagnosi di emofilia A acquisita	1B
Prednisone (1-2 mg/Kg os) in monoterapia o in combinazione con ciclofosfamide (1-2 mg/Kg os) trattamento di prima linea	1B
Rituximab in monoterapia o in combinazione con altri agenti terapia di seconda linea in caso di mancata risposta a ter. di I linea entro 8-12 settimane	2B
Rituximab può essere indicato come agente di prima linea in pazienti con controindicazioni all'uso di farmaci immunosoppressori	2B
Associazione di più farmaci immunosoppressori (inclusa ciclosporina) e regimi di immunotolleranza ulteriori alternative in caso di mancata risposta	2C
HDIg non indicate come trattamento eradicante	1B
Risposta completa: persistente riscontro di inibitore negativo e FVIII >70%	2B
Tromboprofilassi nei pazienti con fattori di rischio tromboembolico, specie in caso di livelli di FVIII elevato in corso/al termine di terapia eradicante	2C
Diagnosi e trattamento degli inibitori acquisiti dei fattori della coagulazione. Raccomandazioni AICE 2014	

RECIDIVE nel 25%

Huth-Kuhne A. Haematologica 2009; 120:566-75

Proseguire trattamento fino ad
azzeramento inibitore del F VIII e
risalita F VIII oltre 30%,
normalizzazione Hb

Una recidiva potrebbe essere la spia
di recidiva della neoplasia
sottostante o riattivazione patologia
autoimmune

Rischio di recidiva nell'emofilia acquisita

- Relapse in circa 20 % dopo una mediana di 7.5 mesi (Collins, 2007); maggior rischio se IgA (Tiede et al, 2016)
- EACH-2 : 18 % con steroidi,
12 % steroidi + ciclofosfamide,
1 % con rituximab
dopo una mediana di 4 mesi (Collins, 2012)
- 70 % ottengono una nuova remissione
- Rituximab: probabilmente non accelera la risposta, ma potrebbe influire su risposte più durature

GUARIGIONE

- F VIII oltre 50 IU/dl
- Inibitore negativizzato
- In 45 gg circa

Blood 2012 ;120:39-46

Follow-up after inhibitor eradication

- Follow-up after a complete sustained response using aPTT and monitoring of FVIII:C is recommended¹
 - Monthly during the first 6 months
 - Every 2-3 months up to 12 months
 - Every 6 months during the second year and beyond
- The median time to relapse is 7-9 months after cessation of immunosuppressive therapy^{2,3}

1. Huth-Kuhn A, et al. Haematologica 2009;94:566-72.
2. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7.

CONCLUSIONI

- Malattia rara,grave,con mortalità precoce
- Effetto confondente
- Diagnosi tardiva
- Ruolo strategico del Ps(diagnosi,ricerca altri sanguinamenti e malattie sottostanti)
- Ruolo del laboratorio
- Gestione centri specializzati
- Formazione operatori emergenza
- Farmaci
- Fare rete:urgentisti,laboratoristi,ematologi



VI RINGRAZIO PER L'ATTENZIONE