

**LINEE GUIDA**  
**PER LA DIAGNOSI ED IL TRATTAMENTO DI**  
**PAZIENTI CON INIBITORI DEI FATTORI**  
**PLASMATICI DELLA COAGULAZIONE**

**Edite a cura di**  
**A. Gringeri**

**Versione Finale**  
**14 novembre 2004**

***Associazione Italiana dei Centri Emofilia***  
***A.I.C.E.***

## INDICE

|    |  |    |
|----|--|----|
| 1. | PREMESSA .....   | 3  |
| 2. | INTRODUZIONE .....   | 4  |
| 3. | DEFINIZIONE .....  | 4  |
|    | 3.1. Considerazioni generali .....   | 4  |
|    | 3.2. Iso/alloanticorpi inibitori .....                                       | 4  |
|    | 3.3. Autoanticorpi inibitori .....   | 5  |
|    | 3.4. Riferimenti bibliografici .....   | 6  |
| 4. | PREVALENZA E INCIDENZA CUMULATIVA .....                                      | 8  |
|    | 4.1. Considerazioni generali .....   | 8  |
|    | 4.2. Prevalenza .....  | 9  |
|    | 4.3. Incidenza cumulativa in emofilici mai esposti .....                     | 11 |
|    | 4.4. Incidenza cumulativa in emofilici già trattati .....                    | 12 |
|    | 4.5. Incidenza cumulativa in non emofilici .....                             | 12 |
|    | 4.6. Riferimenti bibliografici .....   | 14 |
| 5. | FATTORI DI RISCHIO .....   | 18 |
|    | 5.1. Fattori di rischio per lo sviluppo di iso/alloanticorpi inibitori ..... | 18 |
|    | 5.2. Fattori di rischio per lo sviluppo di autoanticorpi inibitori .....     | 19 |
|    | 5.3. Riferimenti bibliografici .....   | 19 |
| 6. | DIAGNOSI .....   | 22 |
|    | 6.1. Considerazioni generali .....   | 22 |
|    | 6.2. Diagnosi di alloanticorpi inibitori .....                               | 22 |
|    | 6.3. Diagnosi di autoanticorpi inibitori .....                               | 24 |
|    | 6.4. Frequenza del monitoraggio .....  | 25 |
|    | 6.5. Riferimenti bibliografici .....   | 28 |
| 7. | TRATTAMENTO DELL'INIBITORE .....   | 31 |
|    | 7.1. Immunotolleranza .....  | 31 |
|    | 7.2. Altri trattamenti per alloanticorpi inibitori .....                     | 33 |
|    | 7.3. Trattamento degli autoanticorpi inibitori .....                         | 33 |
|    | 7.4. Riferimenti bibliografici .....   | 36 |
| 8. | TRATTAMENTO E PREVENZIONE DELLE EMORRAGIE .....                              | 41 |
|    | 8.1. Trattamento delle emorragie .....                                       | 41 |
|    | 8.1.1. Considerazioni generali .....   | 41 |
|    | 8.1.2. Indicazioni .....   | 42 |
|    | 8.2. Profilassi degli interventi chirurgici .....                            | 46 |
|    | 8.3. Profilassi degli eventi emorragici .....                                | 48 |
|    | 8.4. Riferimenti bibliografici .....   | 49 |
| 9. | RINGRAZIAMENTI .....   | 57 |

## 1. PREMESSA

Nel 2004 l'AICE, l'Associazione Italiana dei Centri Emofilia, ha deciso di aggiornare le linee guida sul trattamento dei pazienti con inibitori della coagulazione, precedentemente elaborate nel 1994 e nel 1999. Tali linee guida dovevano essere conformi alla definizione adottata da altre società scientifiche italiane e straniere e pubblicate dall'Institute of Medicine in *Clinical Praxis guidelines: directions for a new program* (Washington DC; National Academic Press, 1990): "Clinical guidelines are systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions about appropriate health care for specific clinical circumstances". In base a questa definizione i requisiti delle linee guida cliniche devono essere: a) valide, cioè basate sull'evidenza, e b) di rilevanza pratica, cioè orientate alla pratica clinica corrente. Per questo fine, esse devono avere le seguenti caratteristiche: 1) essere aperte alle acquisizioni più recenti; 2) essere applicabili alla realtà italiana; 3) essere dinamiche; 4) essere comprensibili.

La metodologia seguita si è basata sull'identificazione di diversi livelli di evidenza clinica. Questa si è basata sui dati della letteratura riportati in modo sistematico dalla School of Health and Related Research, The University of Sheffield, UK, e pubblicati su *Haemophilia* 2003, 9:405-540, integrata da un'ulteriore ricerca bibliografica riferita in particolare agli anni 2003-2004.

I gradi di raccomandazione hanno seguito quelli adottati dalle Linee Guida Italiane per l'Ictus Cerebrale, e cioè caratterizzate da un peso e da una forza: il "peso" contraddistingue procedure diagnostiche o terapeutiche *indicate, non indicate, indicate solo in casi particolari, ottimali, cioè effettuabili solo in ambienti specifici, integrative e in sospeso*. La forza delle raccomandazioni si distingue in 1) grado A: con livello di evidenza I (studi clinici randomizzati controllati); 2) grado B: livelli di evidenza II e III (studi clinici non randomizzati, studi di coorte, studi caso controllo); 3) grado C: livelli di evidenza IV e V (serie aperte di casi clinici e consenso di esperti).

Lo sviluppo e l'aggiornamento di queste linee guida hanno seguito i seguenti processi: a) identificazione di aree problematiche maggiori; b) suddivisione in sotto-insiemi di problemi o di scenari; c) stesura di affermazioni singole con validità intrinseca; d) stesura delle sintesi dogmatiche e delle raccomandazioni.

Il raggiungimento del consenso è stato ottenuto per mezzo di una valutazione informale per via telematica con contributi personali dei medici dei centri emofilia italiani alla forma e al contenuto, con la possibilità di una discussione telematica del dissenso ragionato; l'integrazione nella seconda bozza dei contributi derivati dai precedenti processi; il consenso formale per via telematica finale, seguito dall'approvazione formale dell'Assemblea AICE.

Queste linee guida consistono di 6 aree maggiori (definizione di inibitore, epidemiologia, fattori di rischio, diagnosi, trattamento dell'inibitore, trattamento delle emorragie), 20 sotto-insiemi, 118 affermazioni. Data la numerosità dei riferimenti bibliografici, ogni area maggiore è accompagnata da una sezione bibliografica.

La prima bozza è stata elaborata tra febbraio e aprile 2004, la metodologia per il raggiungimento del consenso è stata approvata nel maggio 2004. La prima bozza è circolata per via elettronica tra il 1 e il 15 giugno. Il consenso formale per via telematica è stato ottenuto il 15 settembre 2004, mentre l'approvazione definitiva è stata affidata all'Assemblea dell'AICE, tenutasi a Palermo il 18 novembre 2004.

## 2. INTRODUZIONE

#1. La comparsa di anticorpi inibitori dei fattori della coagulazione è un evento raro nella pratica clinica comune e l'esperienza sul loro trattamento è limitata a centri specialistici per la cura dell'emofilia, che spesso affrontano questa difficile situazione con approcci molto diversi. La pratica attuale non si basa sempre su chiare evidenze offerte da studi controllati randomizzati, ma frequentemente solo su casi isolati, studi aperti non controllati o esperienze di un singolo centro o multicentriche, presentate come studi clinici.

#2. Ciò nonostante l'orientamento generale è chiaro e più volte espresso in congressi, seminari e conferenze di consenso. Alcuni problemi sul trattamento del paziente con inibitori restano aperti e saranno evidenziati in queste linee guida.

## 3. DEFINIZIONE

### 3.1. Considerazioni generali

#3. Si possono definire "alloanticorpi o isoanticorpi inibitori" quegli anticorpi che inibiscono l'attività procoagulante dei fattori della coagulazione in pazienti affetti da carenza congenita in seguito a terapia sostitutiva, e anticorpi "acquisiti" o "autoanticorpi inibitori" gli anticorpi inibitori dell'attività procoagulante dei fattori della coagulazione che insorgono in soggetti non affetti da carenze congenite di fattori della coagulazione<sup>1,2</sup>.

#4. Entrambi questi anticorpi possono avere una diversa affinità specie-specifica, cioè avere una diversa reattività crociata verso concentrati d'origine diversa (umana, bovina, porcina, ricombinante)<sup>3,4,5</sup>. Anche concentrati della stessa origine possono avere un'immunogenicità o un'antigenicità diversa.

### 3.2. Iso/alloanticorpi inibitori

#5. Si definiscono isoanticorpi o alloanticorpi inibitori dei fattori della coagulazione quelle immunoglobuline, più frequentemente con catena pesante di classe IgG<sub>4</sub> e IgG<sub>1</sub> e catena leggera k, che interferiscono con l'attività procoagulante dei fattori della coagulazione esogeni a cui vengono i pazienti carenti esposti a scopo terapeutico<sup>6,7</sup>. Più raramente sono di classe IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>3</sub> o di tipo IgA e IgM, non fissano il complemento. Fanno eccezione gli inibitori del VWF che seppur infrequentemente fissano il complemento dando luogo a reazioni di tipo anafilattoide<sup>8,9</sup> (vedi affermazioni #49, 60 e 92).

#### **Sintesi 3.1**

Si definiscono *alloanticorpi* o *isoanticorpi* gli anticorpi inibitori dell'attività procoagulante dei fattori della coagulazione in carenti congeniti, mentre *autoanticorpi* gli inibitori in soggetti senza carenze congenite.

#### **Sintesi 3.2**

Gli *iso/alloanticorpi* inibitori appartengono prevalentemente alla sottoclasse IgG<sub>4</sub> e non fissano il complemento. Fanno eccezione alcuni inibitori del VWF che fissano il complemento e possono indurre shock anafilattoide.

Reazioni simili sono osservate in alcuni pazienti con inibitori del FIX, anche se un coinvolgimento del sistema del complemento non è ancora stato dimostrato<sup>10</sup>. Questa definizione comprende quindi anche gli anticorpi che, indotti da una risposta immunitaria contro i fattori della coagulazione, possono interferire con la loro stabilità (e quindi il loro catabolismo), come ad esempio quegli anticorpi che inibiscono il legame tra FVIII e fattore di von Willebrand<sup>11</sup>, o che sono diretti contro il sito di legame del FVIII ai fosfolipidi o ad attività catabolica diretta.

#6. Gli alloanticorpi inibitori possono reagire con una gran varietà di determinanti antigenici: quelli più studiati, diretti contro il FVIII, reagiscono prevalentemente con epitopi delle regioni omologhe A2 e C2 e raramente della catena leggera all'esterno della regione C2. Gli anticorpi diretti contro la regione A2 inibiscono la normale funzione del complesso d'attivazione del fattore X, mentre quelli diretti contro la regione C2 prevengono il legame del FVIII ai fosfolipidi<sup>12</sup> e al fattore di von Willebrand<sup>13,14</sup> o al FIX<sup>15</sup>. È importante sottolineare che circa i due terzi dei pazienti presentano contemporaneamente diversi anticorpi diretti contro entrambe queste regioni. Più recentemente è stato proposto che alcuni inibitori del FVIII possano comportarsi come anticorpi catalitici, capaci di clivare il FVIII per idrolisi<sup>16,17</sup>. Altri alloanticorpi descritti più frequentemente sono diretti contro il FIX e il VWF, molto più raramente contro il FVII o altri fattori.

#### **Sintesi 3.3**

Gli *alloanticorpi* inibitori sono policlonali cioè diretti verso più epitopi localizzati in regioni diverse della proteina.

#7. Gli alloanticorpi hanno tipicamente, anche se non in modo esclusivo, una cinetica di reazione di primo ordine o lineare. In pratica, inattivano il fattore progressivamente e proporzionalmente al loro titolo<sup>18</sup>.

#### **Sintesi 3.4**

Gli *alloanticorpi* hanno tipicamente una cinetica di reazione di primo ordine o lineare.

### **3.3. Autoanticorpi inibitori**

#8. Anticorpi inibitori del fattore VIII, VWF, FXI, FVII, FV o di altri fattori della coagulazione possono insorgere in soggetti altrimenti sani o in portatori di altre patologie, autoimmunitarie e non.

#9. Gli autoanticorpi inibitori sono anticorpi più frequentemente di tipo IgG<sub>4</sub> diretti contro più epitopi funzionali dei fattori della coagulazione, non differentemente dagli alloanticorpi nei pazienti con coagulopatie congenite<sup>1,5,6</sup>.

#10. Gli autoanticorpi dei fattori della coagulazioni o "inibitori acquisiti" hanno usualmente una cinetica più complessa (di secondo ordine o esponenziale) con una rapida inattivazione iniziale, seguita da una fase più lenta o una fase d'equilibrio, in cui l'attività del fattore può ancora essere misurata<sup>19</sup>. Più raramente possono avere una cinetica di primo ordine.

#### **Sintesi 3.5**

Gli *autoanticorpi* hanno tipicamente, ma non unicamente, una cinetica di reazione di secondo ordine o esponenziale.

### 3.4. Riferimenti bibliografici

- <sup>1</sup> Fulcher CA. Immunochemistry of factor VIII:C inhibitor antibodies. *Am J Med* 1991; 91 (5A):6S-8S.
- <sup>2</sup> Lollar P. Pathogenic antibodies to coagulation factors. Part one: Factor VIII and Factor IX. *J Thromb Haemostas* 2004;2 (7):1082-1095.
- <sup>3</sup> Hay CR. Porcine factor VIII: current status and future developments. *Haemophilia* 2002; 8 (Suppl 1):24-7; discussion 28-32.
- <sup>4</sup> Scharrer I, Bray GL, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients--a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia* 1999; 5 (3):145-54.
- <sup>5</sup> Vermynen J. How do some haemophiliacs develop inhibitors? *Haemophilia* 1998;4 (4):538-42.
- <sup>6</sup> Lindgren A, Wadenvik H, Tengborn L. Characterization of inhibitors to FVIII with an ELISA in congenital and acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2002; 8 (5):644-8.
- <sup>7</sup> Reding MT, Lei S, Lei H, Green D, Gill J, Conti-Fine BM. Distribution of Th1- and Th2-induced anti-factor VIII IgG subclasses in congenital and acquired hemophilia patients. *Thromb Haemost* 2002; 88(4):568-75.
- <sup>8</sup> Mannucci PM, Tamaro G, Narchi G, Candotti G, Federici AB, Altieri D, Tedesco F. Life-threatening reaction to FVIII concentrate in a patient with severe vWD and alloantibodies to von Willebrand Factor, *Eur J Haematol* 1987; 39: 467-470.
- <sup>9</sup> Bergamaschini L, Mannucci PM, Federici AB, Coppola R, Guzzoni, S, Agostoni A. Posttransfusion anaphylactic reaction in a patient with severe von Willebrand disease: role of complement and alloantibodies to von Willebrand factor, *J Lab Clin Med* 1995; 125: 348-355.
- <sup>10</sup> Warrier I, Ewenstein BM, Koerper MA, Shapiro A, Key N, DiMichele D, Miller RT, Pasi J, Rivard GE, Sommer SS, Katz J, Bergmann F, Ljung R, Petrini P, Lusher JM. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(1):23-7.
- <sup>11</sup> Saenko EL, Shima M, Gilbert GB, Scandella D. Slowed release of thrombin-cleaved factor VIII from von Willebrand factor by a monoclonal and a human antibody is a novel mechanism for factor VIII inhibition. *J Biol Chem* 1996; 271:274424-274431.
- <sup>12</sup> Arai M, Scandella D, Hoyer LW. Molecular basis of factor VIII inhibition by human antibodies: antibodies that bind to the factor VIII light chain prevent the interaction of factor VIII with phospholipid. *J Clin Invest* 1989; 83:1978-1984.
- <sup>13</sup> Scandella DH, Nakai H, Felch M, Mondorf W, Scharrer I, Hoyer LW, Saenko EL. In hemophilia A and autoantibody inhibitor patients: the factor VIII A2 domain and light chain are most immunogenic. *Thromb Res* 2001;101(5):377-85.
- <sup>14</sup> Shima M, Scandella D, Yoshioka A, Nakai H, Tanaka I, Kamisue S, *et al.* A factor VIII neutralizing monoclonal antibody and a human inhibitor alloantibody recognizing epitopes in the C2 domain inhibit factor VIII binding to von Willebrand factor and to phosphatidylserine. *Thromb Haemost* 1993; 69:240-246.
- <sup>15</sup> Zhong D, Saenko EL, Shima M, Felch M, Scandella D. Some human inhibitor antibodies interfere with factor VIII binding to factor IX. *Blood* 1998; **92**:136-142.
- <sup>16</sup> Lacroix-Desmazes S, Moreau A, Sooryanarayana, Bonnemain C, Stieltjes N, Pashov A, *et al.* Catalytic activity of antibodies against factor VIII in patients with hemophilia A. *Nat Med* 1999; 5:1044-1047.
- <sup>17</sup> Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Catalytic antibodies to factor VIII in haemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14 (Suppl 1):S31-4.
- <sup>18</sup> Ling M, Duncan EM, Rodgers SE, Somogyi AA, Crabb GA, Street AM, Lloyd JV. Classification of the kinetics of factor VIII inhibitors in haemophilia A:

plasma dilution studies are more discriminatory than time-course studies. *Br J Haematol* 2001;114(4):861-7.

- <sup>19</sup> Matsumoto T, Shima M, Fukuda K, Nogami K, Giddings JC, Murakami T, Tanaka I, Yoshioka A. Immunological characterization of factor VIII autoantibodies in patients with acquired hemophilia A in the presence or absence of underlying disease. *Thromb Res* 2001;104(6):381-8.

## 4. PREVALENZA E INCIDENZA CUMULATIVA

### 4.1. Considerazioni generali

#11. Si parla di **prevalenza** quando ci si riferisce a una proporzione di soggetti di una popolazione ben definita che hanno una malattia in un determinato momento. Nel nostro caso è la proporzione di soggetti appartenenti al gruppo di emofilici osservato che hanno l'inibitore in un dato momento (valutazione trasversale). Si parla di **incidenza cumulativa** o di rischio cumulativo quando ci si riferisce alla proporzione di soggetti di una popolazione definita che sviluppa una malattia in un periodo di osservazione relativamente lungo, aggiustando per il reale tempo di osservazione di ogni singolo soggetto con o senza quella malattia. Nel nostro caso è la proporzione di emofilici che sviluppano l'inibitore in un dato periodo di tempo, riferendosi al tempo reale di osservazione di ogni singolo emofilico osservato (valutazione prospettica). Si parla di **tasso di incidenza** quando si riferisce al numero di soggetti di una popolazione ben definita che sviluppa una malattia in un determinato intervallo di tempo (per esempio un anno).

#12. La valutazione dell'incidenza cumulativa e della prevalenza è complicata dalle differenze tra le varie casistiche considerate (per esempio, in alcuni studi sono stati inclusi sia emofilici d'età adulta, già largamente trattati con FVIII, che bambini mai trattati precedentemente, così come, talvolta, pazienti con emofilia moderata o lieve sono stati analizzati insieme a pazienti con emofilia grave, cioè a volte emofilici gravi con FVIII<1% e altre emofilici con FVIII<2%). Inoltre la frequenza di monitoraggio della comparsa di inibitore variava da 3 mesi a 12 mesi, la dimensione della coorte osservata era estremamente variabile e lo stesso periodo di follow-up variava grandemente da studio a studio.

#13. L'incidenza cumulativa dovrebbe essere calcolata in base a gruppi omogenei di rischio (emofilici gravi, moderati e lievi) sul reale periodo di osservazione. In altre parole, essendo i pazienti esposti per un numero diverso di giorni di esposizione, l'incidenza complessiva non deve essere rappresentata dal numero dei pazienti che hanno sviluppato l'inibitore in rapporto a tutti i pazienti osservati, ma ogni paziente che ha sviluppato l'inibitore va riferito a tutti i pazienti esposti per lo stesso numero di giorni (rischio cumulativo).

#14. L'esposizione al fattore VIII o ad altri fattori in pazienti carenti di tali fattori può indurre un mancato riconoscimento da parte del sistema immunitario del fattore infuso come proteina "self" e quindi indurre una risposta anticorpale specifica. Si parla in questo caso di immunogenicità del fattore infuso.

#### Sintesi 4.1

Si parla di immunogenicità di un fattore la sua capacità di indurre una risposta anticorpale in soggetti precedentemente mai esposti.

#15. In pazienti già precedentemente trattati (“previously treated patients”, PTPs) e quindi esposti più volte ai fattori della coagulazione, il fattore infuso ha già avuto un riconoscimento da parte del sistema immunitario o ha già sviluppato una tolleranza immunologica verso di esso. L’esposizione a fattori diversi da quelli già riconosciuti e/o tollerati può ristimolare una risposta anticorpale rivolta verso quel concentrato di fattore o più comunemente verso tutti i concentrati di quel fattore. Si parla in questo caso di antigenicità.

**Sintesi 4.2**

Si parla di antigenicità di un fattore la sua capacità di indurre una risposta anticorpale in soggetti già precedentemente esposti.

#16. Si definiscono “giorni di esposizione” i giorni nei quali il paziente è stato esposto ai prodotti di fattori della coagulazione, cioè i giorni in cui il paziente è stato infuso con tali prodotti, indipendentemente dal numero di infusioni ricevute in tali giorni.

**Sintesi 4.3**

Si definiscono “giorni di esposizione” i giorni in cui il paziente è stato effettivamente infuso indipendentemente dal numero di infusioni ricevute.

## 4.2. Prevalenza

#17. La prevalenza degli alloanticorpi inibitori più frequenti, quelli diretti contro il FVIII, nella popolazione emofilica globale<sup>1</sup> varia tra 3.6<sup>2</sup> e 27.0%<sup>3</sup> mentre nei pazienti con emofilia grave (FVIII<1% e <2%) varia tra il 10<sup>4</sup> e il 44%<sup>5</sup>. Tale variabilità è attribuibile alla dimensione dei campioni, in alcuni casi di solo poche decine di pazienti, e alle loro peculiari caratteristiche (alcuni sono centri solo pediatrici). Considerando solo casistiche con oltre 200 pazienti, la prevalenza varia dal 8.2<sup>4</sup> al 12.8%<sup>6</sup>.

**Sintesi 4.2**

Prevalenza nei pazienti affetti da emofilia A: 8.2-12.8%.

#18. Nei pazienti con emofilia A lieve o moderata l’inibitore compare generalmente in età adulta [mediana: 33 anni; range: 7-71) con una prevalenza variabile dal 3 al 13% e più frequentemente in soggetti con mutazioni Arg<sup>593</sup>-Cys e Trp<sup>2209</sup>-Cys, rispettivamente nei domini A2 e C2, le quali inducono mutamenti conformazionali della molecola tali da renderla antigenicamente diversa dalla molecola normale<sup>7</sup>.

**Sintesi 4.3**

Prevalenza nei pazienti affetti da emofilia A lieve o moderata: 3-13%.

#19. La prevalenza di inibitore negli emofilici B è molto meno documentata, e varia tra 1 e 4%<sup>8</sup>. Non è stata ancora spiegata la ragione per cui l’incidenza/prevalenza di anticorpi inibitori negli emofilici B sia così differente da quella degli emofilici A. Né la diversa prevalenza di emofilici gravi, né la natura in sé della mutazione spiega completamente la minore incidenza di inibitore in questi pazienti. Un ruolo può essere giocato dai più elevati livelli di proteina (5 µg/ml di FIX contro i 100 ng/ml di FVIII) o la struttura del FIX stesso, che condivide ampie porzioni della sequenza aminoacidica con altri fattori vitamina K-dipendenti (fattori II, VII e X), che possono in qualche modo conferire una qualche tollerabilità immunologica al FIX.

**Sintesi 4.4**

Prevalenza nei pazienti affetti da emofilia B: 1-4%.

#20. La comparsa di alloanticorpi diretti contro il fattore von Willebrand costituisce una rara complicanza del trattamento sostitutivo in pazienti con malattia di von Willebrand di tipo 3<sup>9</sup>. Tali anticorpi si trovano più frequentemente associati alla presenza di grandi delezioni del gene del fattore di von Willbrand. Dalla prima volta in cui è stata riportata nel 1974 oltre 20 casi sono stati segnalati in letteratura. Sorveglianze condotte su pazienti con questa rara malattia avrebbero messo in evidenza una prevalenza oscillante tra il 7.5 e il 9.5%<sup>10</sup>.

**Sintesi 4.5**

Prevalenza nei pazienti affetti da malattia di von Willebrand: 7.5-9.5%.

#21. La comparsa di inibitori verso altri fattori della coagulazione è un evento ~~estremamente~~ raro.

### 4.3. Incidenza cumulativa in emofilici mai esposti

#22. Studi sull'incidenza di inibitore in soggetti mai esposti precedentemente ("previously untreated patients", PUPs) dimostrano che il rischio maggiore si verifica nei primi giorni di esposizione ed è massimo nei primi 20 giorni di esposizione, per raggiungere un sostanziale "plateau" dopo i primi 40 giorni di esposizione, con una mediana tra 9 e 36 giorni di esposizione<sup>1,11,12,13,14,15</sup>. Esiste, comunque, una residua possibilità di sviluppo di inibitore anche dopo 100 giorni di esposizione allo stesso concentrato<sup>16</sup>.

#### Sintesi 4.7

Il rischio di sviluppo di inibitori è massimo nei primi 20 giorni, raggiunge un plateau a 40 giorni di esposizione.

#23. In base alle affermazioni #11-13, il rischio cumulativo di sviluppare l'inibitore in emofilici A varia tra 0<sup>17</sup> e 38.7%<sup>15</sup>, con un'incidenza cruda tra 0<sup>17</sup> e 33%<sup>18</sup>. La variazione è spiegabile dalla diversa gravità di malattia dei pazienti osservati (media pesata: 23.1% in emofilici gravi e 7.9% in emofilici moderati)<sup>1</sup>, ma anche dalla diversa frequenza del monitoraggio, che potrebbe aver consentito di rilevare inibitori transitori

#### Sintesi 4.8

Il rischio cumulativo medio di sviluppo di inibitori è del 23% in emofilici A gravi e del 8% in emofilici moderati.

#24. Un modo per risolvere questo problema è quello di considerare solo l'incidenza di inibitori ad alto titolo, che quindi non possono essere sfuggiti all'osservazione, sebbene la definizione di alto titolo è a sua volta estremamente variabile. Considerando solo tali pazienti l'incidenza si riduce, ma la variabilità rimane alta (0-26.4%)<sup>1</sup>.

#25. L'influenza dei diversi concentrati sul rischio di sviluppare l'inibitore rimane un problema ancora aperto. Il rischio cumulativo nei pazienti trattati con diversi tipi di prodotti plasma-derivati a bassa o intermedia purezza oscilla tra 20.3<sup>19</sup> e 33.0%<sup>13</sup>, con una media pesata del 25.9%<sup>1</sup>. Al contrario, nei pazienti trattati con un singolo plasma-derivato, il rischio cumulativo oscilla tra 0<sup>17</sup> e 12.4%<sup>14</sup>, con una media pesata del 6.8%<sup>1</sup>. I pazienti trattati con un singolo fattore VIII ricombinante hanno un rischio cumulativo tra 36.0<sup>12</sup> e 38.7%<sup>11</sup>, con una media pesata del 37.5%<sup>1</sup>. Questi dati contrastanti e non interpretabili univocamente dimostrerebbero comunque un'influenza del tipo di concentrato utilizzato, confermato dall'analisi di regressione lineare, che considerava la diversa gravità ed il numero dei pazienti arruolati e la frequenza del monitoraggio<sup>1</sup>. Non c'è accordo se l'incidenza di inibitori sia maggiore con i prodotti ricombinanti<sup>20,21</sup>: le maggiori obiezioni si basano sulla eterogeneità delle casistiche e dei pazienti arruolati, oltre a quella dei prodotti utilizzati.

#### Sintesi 4.9

Il rischio cumulativo medio di sviluppo di inibitori in pazienti trattati con diversi tipi di plasma-derivati è del 26%, con un solo plasma-derivato del 7%, con un prodotto ricombinante del 37%.

#### 4.4. Incidenza cumulativa in emofilici già trattati

#26. Non c'è consenso per definire un PTP. Sono stati scelti in diversi studi pazienti con oltre 50, 100 o 150 giorni di esposizione. Sebbene, come riportato nell'affermazione #16, siano stati riportati inibitori anche dopo oltre 100 giorni di esposizione<sup>16</sup>, è ragionevole considerare "tolleranti" i pazienti con almeno 150 giorni di esposizione<sup>22</sup>.

##### Raccomandazione 4.1

###### Grado B

Sono da considerare PTP e quindi a minore rischio di sviluppo di inibitore solo i pazienti con almeno 150 giorni di esposizione.

#27. Certi prodotti sono stati associati ad una incidenza di sviluppo di inibitore particolarmente elevata, strettamente correlata al prodotto, che hanno portato al loro ritiro dal commercio<sup>23,24,25</sup>. Questa aumentata antigenicità era verosimilmente dovuta a modificazioni strutturali o conformazionali della proteina, che hanno indotto la risposta del sistema immunitario.

#28. L'incidenza cumulativa cruda dello sviluppo di inibitori, riportata negli studi disponibili<sup>1</sup> senza considerare la gravità dell'emofilia, varia dallo 0<sup>26</sup> al 18%<sup>27</sup>, in rapporto alla gravità del difetto di FVIII, alla durata del follow-up, al prodotto utilizzato, al titolo di inibitore ed alle dimensioni della coorte considerata. Escludendo i pazienti trattati con prodotti con un'elevata antigenicità (vd. affermazione #27) e considerando solo gli studi con almeno 50 pazienti, l'incidenza cruda oscilla tra 0<sup>28,29</sup> e 5.7%<sup>30,31,32,33,34,35</sup>, negli emofilici gravi tra 0<sup>28,29</sup> e 1.3%<sup>33</sup>. Questa apparente contraddizione (minore incidenza in emofilici gravi che non in una popolazione mista di gravi, moderati e lievi) può essere spiegata dalla diversa natura degli studi, molto spesso retrospettivi, che tendono a raccogliere casi di inibitore più frequentemente dei casi senza inibitori, soprattutto negli emofilici lievi.

##### Sintesi 4.11

L'incidenza cumulativa nei PTP con emofilia A grave varia tra 0 e 1.3%.

#29. In base alle considerazioni precedenti (cfr. #26-28) il rischio di inibitore deve essere tenuto in considerazione in tutti i pazienti, indipendentemente dalla gravità del loro difetto coagulativo, dalla durata della loro esposizione ai concentrati del fattore carente e dal fatto di avere o meno cambiato prodotto.

##### Raccomandazione 4.2

###### Grado B

Tutti i pazienti sono da considerare a rischio di inibitore indipendentemente dalla gravità del difetto, dalla precedente esposizione e dal tipo di concentrato utilizzato.

#### 4.5. Incidenza cumulativa in non emofilici

#30. L'emofilia A acquisita è una malattia rara con un tasso di incidenza nella popolazione generale tra 0.2 e 1.0 per milione di abitanti/anno<sup>36,37,38,39</sup>. La sua frequenza aumenta con l'età; nel 50-60% dei casi i pazienti hanno un'età maggiore di 50 anni. L'incidenza cumulativa è maggiore negli uomini, sebbene in età giovanile sia maggiore nelle donne, probabilmente correlata ai casi secondari alla gravidanza<sup>40</sup>.

##### Sintesi 4.12

L'incidenza cumulativa di autoanticorpi anti-FVIII è tra 0.2 e 1.0 per milione di abitanti per anno.

Un registro europeo di questi casi è stato creato con lo scopo di raccogliere informazioni sulle caratteristiche cliniche, gli algoritmi diagnostici e le strategie terapeutiche nei diversi paesi europei per standardizzare il trattamento di questi pazienti (European Acquired Hemophilia registry, EACH)<sup>41</sup>.

#31. Sono stati descritti<sup>42,43</sup>, anche se molto raramente, inibitori acquisiti del fattore XII<sup>44</sup>, XI<sup>45,46</sup>, IX<sup>47,48,49</sup>, VII<sup>50,51,52,53</sup>, X<sup>54</sup>, V<sup>55,56,57,58,59,60</sup>, II<sup>61</sup> e XIII<sup>62,63,64,65,66,67</sup> sia in bambini che in adulti, con o senza patologie associate, queste prevalentemente gastro-intestinali.

**Sintesi 4.13**

Sono stati descritti inibitori acquisiti contro altri fattori della coagulazione, ma rappresentano un'evenienza estremamente rara.

#32. Forme acquisite di malattia di von Willebrand sono rare e clinicamente simili alle forme congenite, essendo caratterizzata da un tempo di emorragia allungato e da bassi livelli di FVIII/VWF nel plasma<sup>37,68,69</sup>. Di difficile diagnosi, sono usualmente riportate in soggetti adulti senza storia emorragica familiare con un pattern elettroforetico simile alla malattia congenita di tipo 2. Il Registro Internazionale della sindrome di von Willebrand acquisita, tenuto dal sottocomitato per il fattore di von Willebrand della International Society on Thrombosis and Hemostasis, ha riportato finora 184 casi da 50 Centri nel mondo, equamente distribuiti fra maschi e femmine, di età media intorno ai 56 anni. Mancano finora studi prospettici che indichino la reale incidenza di questa rara forma.

**Sintesi 4.14**

Forme acquisite di malattia di von Willebrand sono rare, con un quadro diagnostico di laboratorio simile al tipo 2.

## 4.6. Riferimenti bibliografici

- <sup>1</sup> Wight, J. & Paisley, S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003, 9 (4), 418-435.
- <sup>2</sup> Yee TT, Pasi KJ, Lilley PA, Lee CA. Factor VIII inhibitors in haemophiliacs: a single-centre experience over 34 years, 1964-97. *Br J Haematol* 1999; 104: 909-14.
- <sup>3</sup> Oren H, Yaprak I, Irken G. Factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A. *Acta Haematol* 1999; 102: 42-6.
- <sup>4</sup> Ghosh K, Shetty S, Kulkarni B, Nair S, Pawar A, Khare A *et al.* Development of inhibitors in patients with haemophilia from India. *Haemophilia* 2001; 7: 273-8.
- <sup>5</sup> Izquierdo RJ, Contreras-Mulato EL, Sotelo HE, I, Marin PT, Duenas-Gonzalez MT, Benitez AH. Incidence of inhibitors in children with hemophilia A. *Boletin Medico del Hospital Infantil de Mexico* 1988; 45: 578-82.
- <sup>6</sup> Sultan Y. Prevalence of inhibitors in a population of 3435 hemophilia patients in France. French Hemophilia Study Group. *Thromb Haemost* 1992; 67: 600-2.
- <sup>7</sup> Hay CRM. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998, 4 (4), 558-563.
- <sup>8</sup> Briet E, Reisner HM, Roberts HR: Inhibitors in Christmas disease. *Prog Clin Biol Res* 1984; 150:123.
- <sup>9</sup> Mannucci PM, Federici AB. In: LM Aledort, LW Hoyer, JM Lusher, HM Reisner and GC White (eds.): *Inhibitors to Coagulation Factors*. Plenum Press, New York, 1995, 87-92.
- <sup>10</sup> Sarji KE, Stratton RD, Wagner RH, Brinkhous KM. Nature of von Willebrand factor. A new assay and a specific inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;72:2937.
- <sup>11</sup> Rothschild C, Laurian Y, Satre EP *et al.* French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII : incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thromb Haemost* 1998; 80: 779-83.
- <sup>12</sup> Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 453-9.
- <sup>13</sup> Addiego JE, Kasper C, Abildgaard C, Hilgartner M, Lusher J, Glader B, Aledort L. Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low-purity factor VIII. *Lancet* 1993; 342: 462-4.
- <sup>14</sup> Guerois C, Laurian Y, Rothschild C *et al.* Incidence of factor VIII inhibitor development in severe hemophilia A patients treated only with one brand of highly purified plasma-derived concentrate. *Thromb Haemost* 1995; 73: 215-8.
- <sup>15</sup> Bray GL, Gomperts ED, Courter SG. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients. *Blood* 1997; 83: 2428-35.
- <sup>16</sup> de Biasi R, Rocino A, Papa ML, Salerno E, Mastrullo L, De Blasi D. Incidence of factor VIII inhibitor development in hemophilia A patients treated with less pure plasma derived concentrates. *Thromb Haemost* 1994; 71: 544-7.
- <sup>17</sup> Schimpf K, Schwarz P, Kunschak M. Zero incidence of inhibitors in previously untreated patients who received intermediate purity factor VIII concentrate or factor IX complex. *Thromb Haemost* 1995; 73: 553-5.
- <sup>18</sup> Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I *et al.* Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 594-8.
- <sup>19</sup> Lorenzo JI, Garcia R, Molina R. Factor VIII and Factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 1550-1.
- <sup>20</sup> Aledort LM. Is the incidence and prevalence of inhibitors greater with recombinant products? Yes. *J Thromb Haemost* 2004;2:861-2.
- <sup>21</sup> Lusher JM. Is the incidence and prevalence of inhibitors greater with recombinant products? No. *J Thromb Haemost* 2004;2:863-5.

- 
- <sup>22</sup> White GC, DiMichele D, Mertens K *et al.* for the ISTH subcommittee. Utilization of previously treated patients (PTPs), noninfected patients (NIPs), and previously untreated patients (PUPs) in the evaluation of new factor VIII and factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 1999; 81: 462.
- <sup>23</sup> Rosendaal FR, Nieuwenhuis HK, van den Berg HM *et al.* A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused hemophilia A patients in The Netherlands. Dutch Hemophilia Study Group. *Blood* 1993; 81: 2180-6.
- <sup>24</sup> Peerlinck K, Arnout J, Di Giambattista M *et al.* Factor VIII inhibitors in previously treated haemophilia A patients with a double virus-inactivated plasma derived factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1997; 77: 80-6.
- <sup>25</sup> Peerlinck K, Arnout J, Gilles JG, Saint-Remy JM, Vermeylen J. A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1993; 69: 115-8.
- <sup>26</sup> Aznar JA, Lorenzo JI, Molina R, Haya S, Querol F, Dasi MA. Zero incidence of inhibitor development in previously treated haemophilia A, HIV-negative patients upon exposure to a plasma-derived high-purity and double viral inactivated factor VIII concentrate. *Haemophilia* 1998; 4: 21-4.
- <sup>27</sup> Aygoren-Pursun E, Scharrer I, German Kogenate Study Group. A multicenter pharmacovigilance study for the evaluation of the efficacy and safety of recombinant factor VIII in the treatment of patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1352-6.
- <sup>28</sup> Seremetis S, Lusher JM, Abildgaard CF, Kasper CK, Allred R, Hurst D. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of haemophilia A: conclusions of a 5-year study of home therapy. The KOGENATE Study Group. *Haemophilia* 1999, 5: 9-16.
- <sup>29</sup> Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I, Hoots K, Gazengel C, Powell JS, et al. Sucrose-formulated recombinant antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of haemophilia A in home therapy. International Kogenate-FS Study Group. *Thromb Haemostas* 2000, 83: 811-816.
- <sup>30</sup> White GC, Courter S, Bray GL, Gomperts ED. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with haemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. *Thromb Haemostas* 1997; 77:660-7.
- <sup>31</sup> Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, Arkin S, Bloom AL, Brackmann HH, Brettler DB, Fukui H, Hilgartner MW, Inwood MJ, Kasper CK, Kasper PBA, Levine PH, Lusher JM, Mannucci PM, Scharrer I, MacKenzie MA, Pancham N, Kuo HS, Allred RU, and the Recombinant Factor VIII Study Group. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of haemophilia A. Recombinant Factor VIII Study Group. *N Eng J Med* 1990, 323: 1800-1805.
- <sup>32</sup> Courter SG, Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously treated patients. *Semin Haematol* 2001, 38 (Suppl 4): S44-S51.
- <sup>33</sup> Giles AR, Rivard GE, Teitel J, Walker I. Surveillance for factor VIII inhibitor development in the Canadian Haemophilia A population following the widespread introduction of recombinant factor VIII replacement therapy. *Transfus Sci* 1998, 19: 139-148.
- <sup>34</sup> Rousel-Robert V, Torchet M-F, Legrand F, Rothschild C, Stieltjes N. () Factor VIII inhibitors development following introduction of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) in 4 haemophilia A previously treated patients. *J Thromb Haemostas* 2003, 1: 2450-2451.
- <sup>35</sup> Gringeri A, Tagliaferri A, Tagariello G, Morfini M, Santagostino E, Mannucci PM and the ReFacto-AICE Study Group. Efficacy and inhibitor development in previously treated patients with haemophilia A switched to a B domain-deleted recombinant factor VIII. *Br Med J* 2004; 126:398-404.
- <sup>36</sup> Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45: 200-3.

- 
- <sup>37</sup> Ludlam CA, Morrison AE, Kessler C. Treatment of acquired hemophilia. *Semin Hematol* 1994; 31 (suppl 4): 16-9.
- <sup>38</sup> Morrison AE, Ludlam CA. Acquired haemophilia and its treatment. *Brit J Haematol* 1995; 89: 231-6.
- <sup>39</sup> Bossi P, Cabane J, Ninet J, Dhote R, Hanslik T, Chosidow O, et al. Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. *Am J Med* 1998; 105: 400-408.
- <sup>40</sup> Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol* 2001; 5(4):389-404.
- <sup>41</sup> [www.each.org](http://www.each.org)
- <sup>42</sup> Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Passam FH, Foundouli K, Matalliotakis E, Koutroubakis IE, Kourelis TV, Chalkiadakis G, Manoussos ON. Acquired inhibitors to coagulation factors in patients with gastrointestinal diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(12):1383-7.
- <sup>43</sup> Green D. Spontaneous inhibitors to coagulation factors. *Clin Lab Haematol* 2000;22 (Suppl 1):21-5; discussion 30-2.
- <sup>44</sup> Chalkiadakis G, Kyriakou D, Oekonomaki E, Tsiaoussis J, Alexandrakis M, Vasilakis S, Kouroumalis E. Acquired inhibitors to the coagulation factor XII associated with liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(9):2551-3.
- <sup>45</sup> Goodrick M, et al. Acquired factor XI inhibitor in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Path* 45: 352-353, 1992.
- <sup>46</sup> Reece E, et al. Spontaneous factor XI inhibitors. Seven additional cases and a review of the literature. *Arch Int Med* 114: 525-529, 1984.
- <sup>47</sup> George JN, Miller GM, Breckenridge RT. Studies on Christmas disease: investigation and treatment of a familial acquired inhibitor of factor IX. *Br J Haematol* 1971;21(3):333-42.
- <sup>48</sup> Collins HW, Gonzalez MF. Acquired factor IX inhibitor in a patient with adenocarcinoma of the colon. *Acta Haematol* 1984;71(1):49-52.
- <sup>49</sup> Mazzucconi MG, Peraino M, Bizzoni L, Bernasconi S, Luciani M, Rossi GD. Acquired inhibitor against factor IX in a child: successful treatment with high-dose immunoglobulin and dexamethasone. *Haemophilia* 1999;5(2):132-4.
- <sup>50</sup> Kamikubo Y, et al. Purification and characterization of factor VII inhibitor found in a patient with life threatening bleeding. *Thromb Haemost* 83: 60-64, 2000.
- <sup>51</sup> Weisdorf D, Hasegawa D, Fair D. Acquired factor VII deficiency associated with aplastic anaemia: correction with bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 71: 409-413, 1989.
- <sup>52</sup> Delmer A, Horellou MH, Andreu G, Lecompte T, Rossi F, Kazatchkine MD, et al. Life-threatening intracranial bleeding associated with the presence of an antifactor VII autoantibody. *Blood* 1989;74(1):229-32.
- <sup>53</sup> Brunod M, Chatot-Henry C, Mehdaoui H, Richer C, Fonteau C. Acquired anti-factor VII (proconvertin) inhibitor: hemorrhage and thrombosis. *Thromb Haemost* 1998;79(5):1065-6.
- <sup>54</sup> Matsunaga AT, Shafer FE. An acquired inhibitor to factor X in a pediatric patient with extensive burns. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18(2):223-6.
- <sup>55</sup> Nesheim ME, Nichols WL, Cole TL, Houston JG, Schenk RB, Mann KG, et al. Isolation and study of an acquired inhibitor of human coagulation factor V. *J Clin Invest* 1986;77(2):405-15.
- <sup>56</sup> Ortel TL, Charles LA, Keller FG, Marcom PK, Oldham HN, Jr., Kane WH, et al. Topical thrombin and acquired coagulation factor inhibitors: clinical spectrum and laboratory diagnosis. *Am J Hematol* 1994;45(2):128-35.
- <sup>57</sup> Banninger H, Hardegger T, Tobler A, Barth A, Schupbach P, Reinhart W, et al. Fibrin glue in surgery: frequent development of inhibitors of bovine thrombin and human factor V. *Br J Haematol* 1993;85(3):528-32.
- <sup>58</sup> Lane T, Shapiro S, Burka E. Factor V antibody and disseminated intravascular coagulation. *Ann Intern Med* 89: 182-185, 1978.
- <sup>59</sup> Leroy-Matheron C, Mallat A, Duvoux C, Metreau JM, Cherqui D, Dhumeaux D, et al. Inhibitor against coagulation factor V after liver transplantation. *Transplantation* 1999;68(7):1054-6.

- 
- <sup>60</sup> Knobi P & Lechner K. Acquired factor V inhibitors. *Bailliers Clin Haematol* 11: 305-318, 1998.
- <sup>61</sup> Giovannini L, Appert A, Monpoux F, Fischer F, Boutte P, Sirvent N. Successful use of recombinant factor VIIa for management of severe menorrhagia in an adolescent with an acquired inhibitor of human thrombin. *Acta Paediatr.* 2004;93(6):841-3.
- <sup>62</sup> Daly H, Carson P, Smith J. Intracerebral haemorrhage due to acquired factor XIII inhibitor - successful response to factor XIII concentrate. *Blood Coag Fibrinol* 2: 507-514, 1991.
- <sup>63</sup> Lorand L, *et al.* Haemorrhagic syndrome of autoimmune origin with a specific inhibitor against fibrin stabilizing factor (factor XIII). *Br J Haematol* 23: 17-27, 1972.
- <sup>64</sup> Fear JD, Miloszewski KJ, Losowsky MS. An acquired inhibitor of factor XIII with a qualitative abnormality of fibrin cross-linking. *Acta Haematol.* 1984; 71(5):304-9.
- <sup>65</sup> Nakamura S, Kato A, Sakata Y, Aoki N. Bleeding tendency caused by IgG inhibitor to factor XIII, treated successfully by cyclophosphamide. *Br J Haematol.* 1988;68(3):313-9.
- <sup>66</sup> Krumdieck R, Shaw DR, Huang ST, Poon MC, Rustagi PK. Hemorrhagic disorder due to an isoniazid-associated acquired factor XIII inhibitor in a patient with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Med.* 1991;90(5):639-45.
- <sup>67</sup> Tosetto A, Rodeghiero F, Gatto E, Manotti C, Poli T. An acquired hemorrhagic disorder of fibrin crosslinking due to IgG antibodies to FXIII, successfully treated with FXIII replacement and cyclophosphamide. *Am J Hematol* 1995;48(1):34-9.
- <sup>68</sup> Federici A.B., Rand J.H., Bucciarelli P, Budde U, van Genderen P.J.J., Mohri H., Meyer D., Rodeghiero F, Sadler J.E, Subcommittee on von Willebrand Factor Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thrombosis and Haemostasis* 2000; 84 (2): 345-349.
- <sup>69</sup> Federici A.B., Rand J. H., Mannucci P.M. Acquired von Willebrand syndrome: an important bleeding complication to be considered in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *The Hematology Journal* 2 (6): 358-362, 2001.

## 5. FATTORI DI RISCHIO

### 5.1. Fattori di rischio per lo sviluppo di iso/alloanticorpi inibitori

#33. Possono essere divisi in fattori associati al paziente o alla terapia. Molti fattori hanno numerosi studi a supporto, altri sono stati semplicemente segnalati da alcuni autori o suggeriti da alcuni esperti senza ancora una chiara evidenza<sup>1,2</sup>. E' comunque ragionevole inserire la valutazione di tali ipotetici fattori di rischio in studi di coorte prospettici o in studi caso-controllo o nei registri di pazienti al fine di ottenere una maggiore evidenza clinica.

#34. Sono stati indicati come fattori associati allo sviluppo di inibitore la gravità del difetto emostatico e il tipo di mutazione genica<sup>3</sup>. Pazienti con difetti molecolari gravi, cosiddette "null-mutations" con totale mancanza della proteina, quali grandi delezioni, mutazioni non-senso e inversioni dell'introne 22 mostrano una prevalenza di inibitore pari a circa il 30%. I pazienti con piccole delezioni, mutazioni "missense" and "split site" mostrano una perdita completa dell'attività ma non una completa assenza della proteina e una prevalenza nettamente inferiore<sup>4,5</sup> (10%). Questi fattori hanno raggiunta una chiara evidenza della loro correlazione con un maggiore rischio di sviluppo di inibitore. Delezioni geniche ampie o parziali responsabili di malattia di Willebrand tipo3 sono state associate anche ad un maggior rischio di alloanticorpi contro il VWF<sup>6</sup>

#### Sintesi 5.1

Mutazioni geniche che comportano la pressoché totale mancanza della proteina sono associate ad una più elevata prevalenza di inibitore.

#35. Altri fattori di rischio per una maggiore prevalenza di inibitore non hanno ancora raggiunto una definitiva evidenza, quali il genotipo della classe I e II del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) (in particolare gli alleli A3, B7, C7, DQA0102, DQB0602 e DR15 identificerebbero i pazienti a rischio, mentre quelli C2, DQA0103, DQB0603 e DR13 sarebbero protettivi)<sup>7,8,9,10</sup>, la razza nera e l'etnia araba<sup>11,12</sup>.

#### Sintesi 5.2

Diversi genotipi delle classi I/II del MHC e la razza nera sembrano associate ad un maggiore rischio di inibitore.

#36. Fattori di rischio ancora più incerti sono la storia familiare positiva per inibitore<sup>13,14,15</sup>, l'età precoce al primo trattamento<sup>16,17</sup>, l'allattamento al seno<sup>18,19</sup>, la presenza o meno di fattore di von Willebrand nel concentrato<sup>20,21,22,23,24,25</sup>, il trattamento in condizioni di intensa stimolazione del sistema immunitario (infezioni, vaccinazioni, fuoriuscita di concentrato nel sottocute, trasfusioni di sangue precedenti l'esposizione ai concentrati di FVIII, trattamenti intensivi e interventi chirurgici)<sup>26,27</sup>, trattamenti concomitanti (per esempio, interferone<sup>28,29,30,31</sup>), trattamento a domanda o come profilassi, il cambiamento stesso di concentrato<sup>1,32</sup>.

#### Sintesi 5.3

Altri fattori cosiddetti "ambientali" sembrano poter essere associati con un maggior rischio di inibitore, ma non si è raggiunto ancora una chiara evidenza o un generale consenso.

#37. Non è possibile fare sicure raccomandazioni al fine di ridurre il rischio di inibitore in assenza di evidenze più forti. A scopo cautelativo, vale la pena di suggerire di non esporre i pazienti a cambiamenti di prodotto se non altamente motivati, di evitare, ove possibile, di trattare il paziente in occasioni di vaccinazioni ed infezioni, di evitare al massimo lo stravasato di concentrati nel sottocute, di non iniziare la profilassi nei primissimi mesi di vita, valutando sempre il rapporto rischio-beneficio.

**Raccomandazione 5.1**  
**Grado C.**

In mancanza di chiare evidenze, si suggerisce di evitare ove possibile fattori di rischio potenziali quali i cambiamenti di concentrato, il trattamento profilattico troppo precoce e/o per vaccinazioni.

## 5.2. Fattori di rischio per lo sviluppo di autoanticorpi inibitori

#38. L'emofilia A acquisita può essere associata a malattie autoimmuni (11.7-18.0%, in particolare artrite reumatoide e LES), neoplasie (6.7-14.7%), farmaci (2.9-5.6%), gravidanza (7.3-11.0%), malattie dermatologiche (3.0-5.8%); nel 46.1-55.0% dei casi è idiopatica<sup>33,34,35,36</sup>.

**Sintesi 5.4**

Autoanticorpi anti-FVIII e VWF, così come contro altri fattori della coagulazione, compaiono in corso di malattia acute e croniche, ematologiche e non, nel post-partum, ma anche in soggetti altrimenti sani.

#39. A partire dalla descrizione del primo caso di sindrome di von Willebrand acquisita associata a lupus eritematoso sistemico, il Registro Internazionale e altri Autori riportano come il 47% di queste forme siano associate a malattie linfoproliferative ed il 19% a malattie mieloproliferative, a cui si aggiungono un 13% con malattie cardiovascolari e un 7% con neoplasie solide<sup>37,38,39,40,41,42</sup> e molto più raramente post-partum<sup>43</sup>.

## 5.3. Riferimenti bibliografici

- <sup>1</sup> Wight, J. & Paisley, S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003, 9 (4), 418-435.
- <sup>2</sup> Scharrer I, Bray GL, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients - a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia* 1999; 5: 145-54.
- <sup>3</sup> Oldenburg, J., El-Maarri, O. & Schwaab, R. Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes. *Haemophilia* 2002; 8 (s2), 23-29.
- <sup>4</sup> Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C *et al.* Haemophilia A. mutation type determines risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1402-6.
- <sup>5</sup> Oldenburg J, Brackmann HH, Schwaab R. Risk factors for inhibitor development in haemophilia A. *Haematologica* 2000; 85 (10 Suppl.): 7-13.
- <sup>6</sup> Shelton-Inloes BB, Chehab FF, Mannucci PM, Federici AB, Sadler JE. Gene deletions correlate with the development of alloantibodies in von Willebrand disease. *J Clin Invest* 1987;79(5):1459-65.
- <sup>7</sup> Frommel D, Allain JP, Saint-Paul E *et al.* HLA antigens and factor VIII antibody in classic haemophilia. European study group of factor VIII antibody. *Thromb Haemost* 1981; 46: 687-9.
- <sup>8</sup> Mayr WR, Lechner K, Niessner H, Pabinger-Fasching I. HLA-DR. Factor VIII antibodies in haemophilia A. *Thromb Haemost* 1984; 51: 293.

- 
- <sup>9</sup> Lippert LE, Fisher LM, Schook LB. Relationship of major histocompatibility complex class II genes to inhibitor antibody formation in haemophilia A. *Thromb Haemost* 1990; 64: 564-8.
- <sup>10</sup> Aly AM, Aledort LM, Lee TD, Hoyer LW. Histocompatibility antigen patterns in haemophilic patients with factor VIII antibodies. *Br J Haematol* 1990; 76: 238-41.
- <sup>11</sup> Addiego J, Kasper C, Abildgaard C. Increased frequency of inhibitors in African American haemophilia A patients. ASH Nashville. *Blood* 1994; (Suppl.): 239.
- <sup>12</sup> Scharrer I, Bray GL, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients - a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia* 1999; 5: 145-54.
- <sup>13</sup> Cox Gill J. The role of Genetics in Inhibitor Formation. *Thromb Haemost* 1999; 82: 500-4.
- <sup>14</sup> Astermark J, Berntorp E, White GC, et al. The Malmö International Brother Study (MIBS): Further support for genetic predisposition to inhibitor development in hemophilia patients. *Haemophilia* 2001;76:238-241.
- <sup>15</sup> European Study Group of Factor VIII Antibody. Development of factor VIII antibody in haemophilic monozygotic twins. *Scand J Haematol* 1979;23(1):64-8.
- <sup>16</sup> Lorenzo JI, Lopez A, Altisent C, Aznar JA. Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age. *Br J Haematol* 2001; 113(3): 600-3.
- <sup>17</sup> van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, van den Berg HM. Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia. *Thromb Haemost* 2003;89(3):475-9.
- <sup>18</sup> Knobe KE, Tengborn LI, Petrini P, Ljung RC. Breastfeeding does not influence the development of inhibitors in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(5):657-9.
- <sup>19</sup> Yee TT, Lee CA. Oral immune tolerance induction to factor VIII via breast milk, a possibility? *Haemophilia* 2000;6(5):591.
- <sup>20</sup> Gensana M, Altisent C, Aznar JA, Casana P, Hernandez F, Jorquera JI, Magallon M, Massot M, Puig L. Influence of von Willebrand factor on the reactivity of human factor VIII inhibitors with factor VIII. *Haemophilia* 2001; 7(4):369-74.
- <sup>21</sup> Kallas A, Talpsep T. von Willebrand factor in factor VIII concentrates protects against neutralization by factor VIII antibodies of haemophilia A patients. *Haemophilia* 2001;7(4):375-80.
- <sup>22</sup> Berntorp E. Variation in factor VIII inhibitor reactivity with different commercial factor VIII preparations: is it of clinical importance? *Haematologica* 2003; 88(6):EREPO3.
- <sup>23</sup> Kreuz W, Ettingshausen CE, Zyschka A, Oldenburg J, Sagner IM, Ehrenforth S, Klingebiel T. Inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: a prospective long-term follow-up comparing plasma-derived and recombinant products. *Semin Thromb Hemost* 2002;28(3):285-90.
- <sup>24</sup> Auerswald G, Spranger T, Brackmann HH. The role of plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates in the treatment of hemophilia A patients. *Haematologica* 2003;88(6):EREPO5.
- <sup>25</sup> Kreuz W, Ettingshausen CE, Auerswald G, Sagner IM, Becker S, Funk M, Heller C, Klarmann D, Klingebiel T; GTH PUP Study Group. Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. *Haematologica* 2003; 88(6): EREP04.
- <sup>26</sup> Mannucci PM. Effects of factor VIII concentrates on the immune system of patients with hemophilia. *Thromb Haemost* 1995;74(1):437-9.
- <sup>27</sup> Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, Kern M, Leggo J, Stain AM, Brooker L, Carcao MD. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003;1(6):1228-36.

- 
- <sup>28</sup> Castenskiold EC, Colvin BT, Kelsey SM. Acquired factor VIII inhibitor associated with chronic interferon-alpha therapy in a patient with haemophilia A. *Br J Haematol* 1994;87(2):434-6.
- <sup>29</sup> Stricker RB. Interferon-alpha treatment and formation of factor VIII antibodies. *Ann Intern Med* 1997;126(10):829
- <sup>30</sup> Mauser-Bunschoten EP, Damen M, Reesink HW, Roosendaal G, Chamuleau RA, van den Berg HM. Formation of antibodies to factor VIII in patients with hemophilia A who are treated with interferon for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996;125(4):297-9.
- <sup>31</sup> Makris M, Preston FE. Interferon-alpha treatment and formation of factor VIII antibodies. *Ann Intern Med* 1997;126(10):829; author reply 829-30.
- <sup>32</sup> Scharrer I, Ehrlich HJ. Lack of evidence for increased inhibitor incidence in patients switched from plasma-derived to recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2001;7(4):346-8.
- <sup>33</sup> Yee TT, Taher A, Pasi KJ, Lee CA. A survey of patients with acquired haemophilia in a haemophilia centre over a 28-year period. *Clin Lab Haematol* 2000;22(5):275-8.
- <sup>34</sup> Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9(2):331-54.
- <sup>35</sup> Bouvry P, Recloux P. Acquired hemophilia. *Haematologica* 1994;79(6):550-6.
- <sup>36</sup> Moraca RJ, Ragni MV. Acquired anti-FVIII inhibitors in children. *Haemophilia* 2002;8(1):28-32.
- <sup>37</sup> Rinder MR, Richard RE, Rinder HM. Acquired von Willebrand's disease: a concise review. *Am J Hematol* 1997;54:139.
- <sup>38</sup> Federici A.B., Rand J.H., Bucciarelli P, Budde U, van Genderen P.J.J., Mohri H., Meyer D., Rodeghiero F, Sadler J.E, Subcommittee on von Willebrand Factor Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thrombosis and Haemostasis* 2000; 84 (2): 345-349.
- <sup>39</sup> Mohri H, Motomura S, Kanamori H, Matsuzaki M, Watanabe S, Maruta A, et al. Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 1998;91(10):3623-9.
- <sup>40</sup> Stewart AK, Glynn MF. Acquired von Willebrand disease associated with free lambda light chain monoclonal gammopathy, normal bleeding time and response to prednisone. *Postgrad Med J* 1990;66(777):560-2.
- <sup>41</sup> van Genderen PJ, Leenknecht H, Michiels JJ, Budde U. Acquired von Willebrand disease in myeloproliferative disorders. *Leuk Lymphoma* 1996;22 Suppl 1:79-82.
- <sup>42</sup> Jakway JL. Acquired von Willebrand's disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6(6):1409-19.
- <sup>43</sup> Jackson N, Hashim ZA, Zainal NA, Jamaluddin N. Puerperal acquired factor VIII inhibitor causing a von Willebrand-like syndrome in a patient with anti-DNA antibodies. *Singapore Med J* 1995;36(2):230-1.

## 6. DIAGNOSI

### 6.1. Considerazioni generali

#40. La conferma della presenza di attività anticorpale inibitoria si ottiene con il dosaggio dei livelli di inibitore secondo il metodo Bethesda<sup>1,2</sup> con la sua modificazione secondo Nijmegen<sup>3,4</sup>. Metodi quali l'Oxford<sup>5</sup> ed i Malmö<sup>6</sup> non sono raccomandati.

#### Raccomandazione 6.1

##### Grado B

La presenza di inibitore deve essere confermata con la titolazione dell'attività inibitoria con il metodo Bethesda modificato secondo Nijmegen.

#41. I pazienti emofilici con inibitore manifestano dopo esposizione a concentrati di FVIII/IX, ma anche ad altri emoderivati, contenenti quantità anche minime di FVIII/IX (plasma fresco congelato, emazie concentrate non lavate) una risposta anamnesticca, cioè un aumento dei livelli di anticorpi inibitori. L'entità di tale risposta anamnesticca consente di definire i pazienti come "*High responders*" o ad alta risposta anamnesticca, con picchi di risposta anticorpali con titoli superiori a 5 BU/ml, e "*Low responders*" o a bassa risposta anamnesticca, con titoli inferiori a 5 BU/ml<sup>7,8</sup>.

#### Sintesi 6.1

Picchi di risposta anamnesticca del titolo di inibitore di  $\leq 5$  BU/ml definiscono i "*low responders*", mentre quelli  $>5$  BU/ml definiscono gli "*high responders*".

#42. Sono definiti transitori gli inibitori che scompaiono spontaneamente con la prosecuzione del trattamento sostitutivo specifico plasma-derivato o ricombinante, senza dar luogo ad alcuna risposta anamnesticca in seguito a riesposizione al fattore carente<sup>9</sup>. Pertanto, per poter effettuare una corretta diagnosi differenziale tra inibitore transitorio ed inibitore a bassa risposta anamnesticca è necessario che sia eseguito un attento monitoraggio dei livelli anticorpali raggiunti in seguito a ulteriori infusioni di FVIII/IX.

#### Sintesi 6.2

Si definiscono inibitori transitori bassi titoli di inibitore che scompaiono spontaneamente con la prosecuzione del trattamento sostitutivo.

### 6.2. Diagnosi di alloanticorpi inibitori

#43. Data la frequenza della comparsa di anticorpi inibitori nei pazienti emofilici ogni paziente è da ritenere a rischio (vedi affermazione #28 e precedenti)<sup>10</sup>.

#### Raccomandazione 6.2

##### Grado B

Tutti i pazienti emofilici sono da considerare a rischio di sviluppo di inibitore.

#44. Nell'emofilico, l'inibitore deve essere immediatamente sospettato nel momento in cui il trattamento sostitutivo con il fattore carente diventa meno efficace o inefficace<sup>4</sup>. In questi casi il sospetto clinico può essere confermato dal tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) su una miscela 1:1 del plasma del paziente con un pool di plasmi normali. Se il titolo è basso, si potrà osservare un'iniziale correzione, alla quale seguirà in ogni caso un significativo prolungamento dell'APTT dopo incubazione della miscela a 37°C per almeno 2 ore<sup>4</sup>.

#### Sintesi 6.3

Il test di miscela dell'APTT può essere utile per confermare un sospetto clinico di sviluppo di inibitore.

#45. In caso di bassissimi livelli d'inibitore o in casi dubbi è fortemente raccomandata l'esecuzione di un test di "recupero in vivo" dell'attività del fattore carente dopo somministrazione in bolo

#### Raccomandazione 6.3

##### Grado C

La valutazione del recupero in vivo dell'attività del fattore infuso è raccomandata in caso di dubbio.

(non oltre 10 minuti) di una dose singola di 50-100 U/Kg di fattore VIII o IX. Si intende per recupero in vivo il massimo livello d'attività coagulante (picco) rilevabile nel plasma del paziente dopo tale somministrazione. Considerata la variabilità del momento del picco massimo d'attività coagulante, è consigliabile eseguire i dosaggi del fattore VIII o IX ai seguenti tempi: 15, 30 e 60 min. dopo la fine dell'infusione.

La formula per il calcolo percentuale del recupero in vivo (*in vivo recovery, IVR*) è qui mostrata:

$$\text{IVR percentuale (\%)} = \frac{\text{Incremento FVIII (U/dl)} \times \text{Vol. plasma}}{\text{Dose somministrata (U)}} \times 100$$

dove per Incremento si intende: *Conc. massima - Conc. basale*

Il volume plasmatico è calcolato approssimativamente dal peso corporeo con la correzione per l'ematocrito (Ht), secondo la formula proposta da Nilsson<sup>11</sup>.

$$\text{Volume plasmatico} = \text{Peso corporeo} \times 41 \times \frac{(100 - \text{Ht})}{(100 - 47)}$$

Al fine di limitare gli errori dovuti alla variabilità del volume plasmatico, è stato recentemente proposto un calcolo diverso indipendente dal volume plasmatico<sup>12</sup>.

$$\text{IVR incrementale (dl/kg)} = \frac{\text{Picco di attività in circolo (U/dl)}}{\text{Dose somministrata (U/Kg)}}$$

Il valore teorico del IVR è 2 per il FVIII e 1.5 per il FIX. In presenza d'inibitori circolanti il recupero in vivo sarà ridotto e si evidenzierà un'attività coagulante del FVIII/IX significativamente inferiore all'incremento aspettato (<60% dell'incremento aspettato), cioè con un IVR inferiore a 1.2 e 0.9 per FVIII e FIX rispettivamente.

#46. Molto più attendibile è invece l'analisi farmacocinetica modello-indipendente dell'andamento della concentrazione del FVIII o FIX dopo somministrazione di una dose singola<sup>13,14</sup>. Se si prolunga la raccolta dei campioni oltre la prima ora fino a che l'attività in circolo ha di nuovo raggiunto i valori basali, si può costruire una curva concentrazione/tempo che rappresenta il decadimento *in vivo* del fattore infuso nel paziente. In genere sono sufficienti 4 punti nell'intervallo di 1-12 ore e ancora 4-5 punti nelle successive 12 ore. Per il FIX è bene prolungare la raccolta dei campioni fino alla 48<sup>a</sup> o 72<sup>a</sup> ora. E' buona norma eseguire la cinetica di dose singola dopo un periodo di *wash-out* (cioè senza trattamento) di almeno 3 giorni negli emofilici A e di 5 giorni negli emofilici B. I parametri più importanti forniti dall'analisi modello-indipendente sono i seguenti: la Clearance, il Mean Residence Time e il Volume di Distribuzione. Quest'ultimo ha lo stesso significato del IVR, ma essendo derivato dal calcolo dell'intera curva è molto meno influenzato dalla variabilità del picco massimo e dagli errori di calcolo del volume plasmatico. Tuttavia, anche i parametri della farmacocinetica presentano un'ampia variabilità fra i

#### Sintesi 6.4

L'analisi farmacocinetica è un metodo molto attendibile per valutare la presenza di bassi livelli di inibitore.

pazienti e anche nello stesso paziente in tempi diversi così come, ovviamente, secondo il concentrato usato.

#47. L'analisi farmacocinetica dovrebbe essere eseguita in ciascun emofilico all'inizio del trattamento sostitutivo e ripetuta periodicamente, allo scopo di poter valutare le modificazioni dei parametri farmacocinetici. Qualora sia presente un inibitore, anche a basso titolo, le alterazioni della farmacocinetica sono molto evidenti e non lasciano adito a dubbi<sup>15,16,17,18</sup>. Nei casi di inibitore oltre 2-3 BU/ml non si riesce a dosare l'attività coagulante dopo 30-60 minuti dall'infusione.

**Raccomandazione 6.4**

**Grado C**

Si suggerisce che l'analisi farmacocinetica sia idealmente eseguita in ogni emofilico all'inizio del trattamento sostitutivo e ripetuta periodicamente.

#48. Nei pazienti con emofilia A lieve o moderata la presenza di inibitore deve essere sempre sospettata qualora si verificano episodi emorragici simili a quelli che generalmente si osservano nei pazienti con emofilia A grave<sup>19</sup>. In questi casi il dosaggio dell'attività FVIII:C potrà evidenziare valori inferiori all'1%, ma talvolta si riscontrano valori non inferiori a quelli storici del paziente, mentre risulta ridotto il recupero *in vivo* e accorciata l'emivita del FVIII infuso.

#49. Negli emofilici B esiste il rischio che l'inibitore abbia la caratteristica di formare immunocomplessi, con conseguente rischio di reazioni di tipo anafilattoidi e/o di sindrome nefrosica per deposito di immunocomplessi<sup>20,21,22</sup>. Tale caratteristica sembra maggiormente associarsi a grandi delezioni del gene con completa assenza della proteina. Pertanto si suggerisce di testare ogni emofilico B, ed in particolare quelli con inibitore, per il genotipo al più presto possibile, onde individuare soggetti a rischio di reazione gravi e prevenire l'adozione di scelte terapeutiche rischiose (vedi anche affermazioni #5, 60 e 92). # 49bis. Anche nei pazienti con VWD tipo 3 esiste il rischio che l'inibitore abbia la caratteristica di formare immunocomplessi, con conseguente rischio di reazioni di tipo anafilattoidi e/o di sindrome nefrosica per deposito di immunocomplessi. Per questo sarebbe utile valutare il genotipo di questi pazienti ed escludere la presenza di delezioni del gene del VWF<sup>23,24</sup> (vedi affermazioni #32 e 34 e riferimenti).

**Raccomandazione 6.5**

**Grado C**

Si suggerisce che ogni emofilico B e in particolare quelli con inibitore siano testati per la presenza di grandi delezioni geniche, che sono state associate a sviluppo di inibitori e di reazioni gravi quando riesposti al FIX. Stesso discorso per i pazienti con malattia di von Willebrand di tipo 3

### 6.3. Diagnosi di autoanticorpi inibitori

#50. Un inibitore anti-FVIII/IX acquisito (autoanticorpo) deve essere sospettato in presenza di emorragie ad inizio improvviso spesso gravi, che possono insorgere spontaneamente o dopo traumi minori o dopo procedure invasive (posizionamento di cateteri venosi, indagini endoscopiche, prelievi arteriosi, iniezioni intramuscolari) o interventi chirurgici in pazienti con una storia personale e familiare negativa per emorragie<sup>4</sup>. Sede frequenti di manifestazioni emorragiche sono la cute (vaste ecchimosi), le mucose (epistassi, gengivorragia, metrorragia), i muscoli; gli emartri sono rari;

**Raccomandazione 6.6**

**Grado B**

La presenza di autoanticorpi deve essere sospettata in presenza di emorragie improvvise e gravi in pazienti con storia personale e familiare negativa.

emorragie retroperitoneali si presentano nel 20% dei casi ed sono spesso fatali. Quando il sanguinamento avviene in punti critici, possono insorgere sintomi da compressione (laringe, nervi, vasi). L'emorragie sono in genere più gravi rispetto a quelle osservate nei pazienti con emofilia congenita (con o senza inibitore)<sup>25,26</sup>.

#51. Il tempo di tromboplastina parziale attivato (APTT) allungato, non corretto dal plasma normale (test di miscela), con tempo di protrombina normale, sono i cardini diagnostici di laboratorio<sup>4,27,28</sup>. L'APTT della miscela del plasma del paziente con il plasma normale deve essere eseguita prima e dopo incubazione a 37°C per 2 ore perchè l'inattivazione del fattore VIII è correlata al tempo ed alla temperatura (questo metodo potrebbe però non evidenziare la presenza d'inibitori di tipo II con cinetica complessa o "lenti", tempo-dipendenti, dato il breve tempo d'incubazione, oppure inibitori presenti a titolo molto basso, inferiore alla sensibilità del metodo). Deve essere esclusa la presenza di eparina e dell'inibitore di tipo lupico. La presenza dell'eparina è suggerita dall'allungamento del tempo di trombina con normale tempo di reptilase<sup>29,30</sup>. Valori di APTT della miscela plasma paziente/plasma normale sovrapponibili al tempo 0 e dopo incubazione sono indicativi di lupus anticoagulante (la diagnosi sarà confermata dai test specifici: tempo del veleno di vipera Russel diluito, tempo di coagulazione con caolino, neutralizzazione con le piastrine)<sup>31,32,33,34,35</sup>. La diagnosi di inibitore sarà confermata dal dosaggio specifico del fattore e dell'inibitore eseguito secondo il metodo Bethesda<sup>1</sup> modificato secondo Nijmegen<sup>3</sup>. Non essendo più per il momento disponibile il concentrato di FVIII porcino, non è raccomandato la ricerca dell'inibitore verso il fattore VIII porcino. Inoltre, il dosaggio di fattori, quali il FIX, FXI, FXII potrebbe dare risultati inferiori a quelli realmente presentati dal paziente<sup>4</sup>. Per quanto riguarda la Malattia di Willebrand acquisita, la presenza di inibitori va documentata sempre eseguendo la valutazione delle attività del VWF dopo l'incubazione di due ore a 37°C del campione di plasma in esame con un plasma normale (prove di miscela a concentrazioni diverse)<sup>36</sup>.

#### **Sintesi 6.6**

L'APTT allungato, non corretto nel test di miscela, con PT normale sono i cardini diagnostici di laboratorio. Il dosaggio dell'inibitore con metodo Bethesda, modificato Nijmegen, ne confermerà la presenza.

## **6.4. Frequenza del monitoraggio**

#52. Poiché il rischio massimo di sviluppo di inibitore in emofilici mai precedentemente esposti a concentrati di FVIII/FIX (PUPs) si verifica a seguito delle prime esposizioni ai concentrati di FVIII/FIX, un attento monitoraggio deve essere eseguito nel corso dei primi 150 giorni di esposizione<sup>8,37</sup>. La raccomandazione è di eseguire un test di dosaggio dell'inibitore ogni 3-5 giorni di esposizione, nel corso dei primi 20-25 giorni di esposizione e successivamente, ogni 10 giorni di esposizione, fino al raggiungimento dei 50 giorni di esposizione, con controlli successivi ogni 3 mesi sino ai 150 giorni

#### **Raccomandazione 6.7**

##### **Grado B**

L'inibitore deve essere testato ogni 3-5 giorni di esposizione (ED) nel corso dei primi 20-25 ED, ogni 10 ED nei successivi 25-30 ED, ogni 3 mesi sino ai 150 ED, ogni 6-12 mesi successivamente.

di esposizione. Oltre tale limite, un dosaggio dell'inibitore ogni 6-12 mesi può essere considerato sufficiente<sup>8,34,38</sup>.

#53. I pazienti già intensamente esposti a concentrati di FVIII/IX (PTPs) sono generalmente considerati a basso rischio di sviluppo di inibitori. Tuttavia, il recente riscontro di inibitori in popolazioni di pazienti già precedentemente trattati a seguito dell'introduzione di concentrati di FVIII preparati con nuove metodiche di purificazione e/o di inattivazione virale ha evidenziato la possibilità che concentrati di fattori VIII o IX diversi abbiano differenti rischi di comparsa di inibitore. Queste osservazioni suggeriscono un attento monitoraggio degli inibitori nel caso che pazienti precedentemente trattati siano trattati con concentrati di nuova produzione e comunque diversi da quelli precedentemente utilizzati. La nostra raccomandazione è quella di eseguire un test di dosaggio degli inibitori ogni 3-5 giorni di esposizione a un nuovo concentrato FVIII o IX per i primi 20-30 giorni di esposizione<sup>34,35</sup>.

**Raccomandazione 6.8**

**Grado B**

L'inibitore deve essere testato ogni 3-5 giorni di esposizione (ED) nel corso dei primi 20-30 ED, nei pazienti esposti a concentrati di nuova produzione o comunque diversi da quelli usati in precedenza.

#54. Negli emofilici lievi e moderati l'inibitore può interagire sia con il fattore infuso di cui riduce il recupero e l'emivita, sia con il fattore del paziente riducendone i livelli plasmatici basali<sup>19</sup>. Questa estrema variabilità di comportamento e la relativa frequenza con cui gli inibitori insorgono in pazienti con emofilia A lieve o moderata suggerisce quindi un attento monitoraggio. La raccomandazione è quella di eseguire in particolare una determinazione del recupero *in vivo* e dell'emivita del fattore infuso nel corso di un trattamento intensivo e prolungato, per esempio per intervento chirurgico o grave trauma<sup>39,40,41</sup>.

**Raccomandazione 6.9**

**Grado B**

Si raccomanda di eseguire una determinazione del recupero *in vivo* e dell'emivita del fattore infuso nel corso di un trattamento intensivo e prolungato.

#55. Sia nei pazienti precedentemente non esposti (PUPs) che nei pazienti pretrattati (PTPs) la ricerca e il dosaggio dell'inibitore deve essere eseguita a distanza di 7-15 giorni dall'inizio dell'ultimo ciclo di trattamento, intervallo di tempo entro il quale si sviluppa la massima risposta anamnesticca con il massimo livello di inibitore. In ogni caso, nella eventualità che esigenze cliniche indifferibili richiedano una più precoce esecuzione del test di dosaggio, è consigliabile che almeno 3 giorni siano trascorsi dall'ultima infusione di FVIII o IX<sup>4,8</sup>.

#56. L'esecuzione di un test di dosaggio dell'inibitore, o un test di recupero *in vivo*, o meglio ancora uno studio farmacocinetico sono sempre raccomandati prima degli interventi chirurgici maggiori, nei pazienti che non hanno precedentemente dimostrato sviluppo di inibitori<sup>8,42</sup>.

**Raccomandazione 6.10**

**Grado B**

Si raccomanda di eseguire una ricerca di inibitori prima di ogni intervento chirurgico maggiore in tutti i pazienti.

#57. Nei pazienti che abbiano sviluppato l'inibitore, è consigliabile eseguire il dosaggio almeno ogni 3 mesi, affinché in casi di emergenza si possa disporre di una titolazione recente sulla quale orientare le scelte terapeutiche<sup>43</sup>.

**Raccomandazione 6.11**

**Grado C**

Si raccomanda di eseguire un dosaggio di inibitori ogni 3 mesi in pazienti con inibitore

#58. La valutazione del titolo di inibitore in corso di trattamento di immunotolleranza dovrebbe essere eseguito almeno mensilmente, nel corso dei primi mesi di trattamento e a distanza di almeno 24 ore dall'ultima infusione di FVIII/IX, sino alla sua scomparsa. Un ulteriore test di conferma di scomparsa dell'inibitore è consigliabile dopo interruzione del trattamento per almeno 3 giorni (periodo di wash-out)<sup>40,44</sup>.

**Raccomandazione 6.12**

**Grado C**

Si raccomanda di eseguire un dosaggio dell'inibitore durante l'immunotolleranza almeno 24 ore dall'infusione, idealmente 72 ore.

## 6.5. Riferimenti bibliografici

- <sup>1</sup> Kasper CK, Aledort LM, Counts RB, et al.: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 34: 869.
- <sup>2</sup> Austen DEG, Lechner K, Rizza CR, et al.: A comparison of the Bethesda and new Oxford methods of factor VIII inhibitor assay. *Thromb Haemost* 1982; 47: 72.
- <sup>3</sup> Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunshoten E: The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995; 73(2):247.
- <sup>4</sup> Sahud MA. Factor VIII inhibitors. Laboratory diagnosis of inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2000;26(2):195-203.
- <sup>5</sup> Biggs R. Antibodies to factor VIII clotting activity (VIII. C). In: Biggs R, Rizza CR, eds. *Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis* (3rd edn). Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1984: 205-41.
- <sup>6</sup> Nilsson IM, Hedner U. Immunosuppressive treatment in haemophiliacs with inhibitors to factor VIII and factor IX. *Scand J Haematol* 1976; 16: 369-82.
- <sup>7</sup> White G, Rosendaal F, Aledort L et al. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 560.
- <sup>8</sup> DiMichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia* 2002; 8 (3), 280-287.
- <sup>9</sup> Rothschild C, Gil J, Scharrer I, Bray G. Transient inhibitors in the Recombinate PuP study. *Thromb Haemost* 2000; 84(1): 145-6.
- <sup>10</sup> Wight, J. & Paisley, S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003, 9 (4), 418-435.
- <sup>11</sup> Nilsson IM, Hedner U – Characteristics of various factor VIII concentrates used in treatment of hemophilia A. *Br J Haematol* 1977;37:543-557.
- <sup>12</sup> Nilsson IM, Kirkwood TBL, Barrowcliffe TW. In vivo recovery of factor VIII: a comparison of one-stage and two-stage assay methods. *Thromb Haemost* 1979; 42:1230-9.
- <sup>13</sup> Matucci M, Messori A, Donati-Gori G, Longo G, Vannini S, Morfini M, Tendi E, Rossi Ferrini P. Kinetic evaluation of four Factor VIII concentrates by model independent methods. *Scand J Haemat* 1985;34:22-28.
- <sup>14</sup> Longo G, Matucci M, Messori A, Morfini M, Rossi Ferrini P. Pharmacokinetics of a new heat-treated concentrate of factor VIII estimated by model-independent methods. *Thromb Res* 1986;42:471-476.
- <sup>15</sup> Messori A, Longo G, Matucci M, Morfini M, Rossi Ferrini P. Clinical pharmacokinetics of Factor VIII in patients with Classic Haemophilia. *Clinical Pharmacol* 1987;13:365-380.
- <sup>16</sup> Messori A, Longo G, Morfini M, Cinotti S, Filimberti E, Giustarini G, Rossi Ferrini P. Multivariate Analysis of Factors governing the pharmacokinetics of exogenous Factor VIII in Haemophiliacs. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:663-668.
- <sup>17</sup> Longo G, Messori A, Morfini M, Baudo F, Ciavarella N, Cinotti S, Filimberti E, Giustarini G, Molinari A.C, Rossi Ferrini P. Evaluation of Factor VIII pharmacokinetics in hemophilia A subjects undergoing surgery and description of a nomogram for dosing calculations. *Amer J Haematol* 1989;30:140-149,.
- <sup>18</sup> Morfini M, Lee M, Messori A. The design and analysis of half-life and recovery studies for factor VIII and factor IX. *Thromb Haemost* 1991;66:384-386.
- <sup>19</sup> Hay CRM. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998; 4: 558-63.
- <sup>20</sup> Warrier I, Ewenstein BM, Koerper MA, Shapiro A, Key N, DiMichele D, et al. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(1):23-7.
- <sup>21</sup> Warrier I. Factor IX antibody and immune tolerance. *Vox Sang* 1999;77 Suppl 1:70-1.

- 
- <sup>22</sup> Warrier I, Lusher JM. Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9 Suppl 1:S125-8.
- <sup>23</sup> Shelton-Inloes B.B., Chehab F.F., Mannucci P.M., Federici A.B., Sadler J.E. Gene deletions correlate with the development of alloantibodies in von Willebrand disease. *J Clin Invest* 1987; 79 (5): 1459-1465,
- <sup>24</sup> Bergamaschini L., Mannucci P.M., Federici A.B., Coppola R., Guzzoni S., Agostoni A. Posttransfusion anaphylactic reaction in a patient with severe von Willebrand disease: role of complement and alloantibodies to von Willebrand factor. *J Lab Clin Med* 1995, 125 (3): 348-355.
- <sup>25</sup> Hay CR. Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11(2):287-303.
- <sup>26</sup> Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol* 2001; 5(4):389-404.
- <sup>27</sup> Sohngen D, Specker C, Bach D, Kuntz BM, Burk M, Aul C, et al. Acquired factor VIII inhibitors in nonhemophilic patients. *Ann Hematol* 1997;74(2):89-93.
- <sup>28</sup> Zakarija A, Green D. Acquired hemophilia: diagnosis and management. *Curr Hematol Rep* 2002;1(1):27-33.
- <sup>29</sup> Kantor R, Mayan H, Puritz L, Varon D, Farfel Z. Acquired hemophilia masked by warfarin therapy. *Am J Med Sci* 2000;319(3):197-201.
- <sup>30</sup> Uggla B, Linder O, Schulman S. Acquired hemophilia masked by warfarin therapy: report on two cases. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14(8):769-72.
- <sup>31</sup> Kazmi MA, Pickering W, Smith MP, Holland LJ, Savidge GF. Acquired haemophilia A: errors in the diagnosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9(7):623-8.
- <sup>32</sup> Taher A, Abiad R, Uthman I. Coexistence of lupus anticoagulant and acquired haemophilia in a patient with monoclonal gammopathy of unknown significance. *Lupus* 2003;12(11):854-6.
- <sup>33</sup> Saxena R, Mishra DK, Kashyap R, Choudhry VP, Mahapatra M, Bhargava M. Acquired haemophilia - a study of ten cases. *Haemophilia* 2000;6(2):78-83.
- <sup>34</sup> Blanco AN, Cardozo MA, Candela M, Santarelli MT, Perez Bianco R, Lazzari MA. Anti-factor VIII inhibitors and lupus anticoagulants in haemophilia A patients. *Thromb Haemost* 1997;77(4):656-9.
- <sup>35</sup> Blanco AN, Lazzari MA. Simultaneous occurrence of lupus anticoagulant and factor VIII inhibitors in hemophilia. *Am J Hematol* 1998;58(3):248.
- <sup>36</sup> Mannucci, P.M., Federici A.B. Antibodies to von Willebrand factor in von Willebrand disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1995; 386: 87-92,
- <sup>37</sup> Gringeri A, Tagliaferri A, Tagariello G, Morfini M, Santagostino E, Mannucci PM and the ReFacto-AICE Study Group. Efficacy and inhibitor development in previously treated patients with haemophilia A switched to a B domain-deleted recombinant factor VIII. *Br Med J* 2004; 126:398-404.
- <sup>38</sup> Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Martinez-Saguer *et al.* Epidemiology of inhibitor development in haemophilia A patients treated with virus-inactivated plasma-derived clotting factor concentrates. *Vox Sang* 1999; 77 (Suppl. 1):3-8.
- <sup>39</sup> Suzuki T, Arai M, Miyasaka S, Watanabe J, Sugimura D, Amano K, et al. Factor VIII inhibitor developed in a 60-year-old patient with mild hemophilia A after surgery for colon cancer. *Int J Hematol* 1995;62(2):127-32.
- <sup>40</sup> Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, Kern M, Leggo J, Stain AM, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003;1(6):1228-36.
- <sup>41</sup> Carcao MD. More on: intensive factor VIII exposure and inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2004;2(4):677.
- <sup>42</sup> Hay CR. The 2000 United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) inhibitor guidelines. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32 Suppl 1:19-21.
- <sup>43</sup> Kulkarni R, Aledort LM, Berntorp E, Brackman HH, Brown D, Cohen AR, et al. Therapeutic choices for patients with hemophilia and high-titer inhibitors. *Am J Hematol* 2001;67(4):240-6.

---

<sup>44</sup> Brackmann HH, Lenk H, Scharrer I, Auerswald G, Kreuz W. German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies. *Haemophilia* 1999;5(3):203-6.

## 7. TRATTAMENTO DELL'INIBITORE

### 7.1. Immunotolleranza

#59. L'induzione dell'immunotolleranza al fattore infuso costituisce attualmente l'unico metodo efficace per eliminare o ridurre l'attività anticorpale inibitoria nei pazienti affetti da emofilia. Si basa sulla somministrazione ripetuta di alte dosi di FVIII o FIX per un lungo periodo di tempo. Si tratta del trattamento di prima scelta raccomandato in tutti gli emofilici, soprattutto nella prima infanzia<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>.

**Raccomandazione 7.1**  
**Grado B**

L'immunotolleranza è il trattamento di prima scelta negli emofilici con inibitore per eliminare o almeno ridurre l'attività anticorpale inibitoria

#60. Fanno eccezione quegli emofilici B che presentano anticorpi inibitori che sono associati gravi reazioni avverse (shock anafilattoide) con l'esposizione al FIX infuso, nonostante il trattamento preventivo con antistaminici e corticosteroidi, e a rischio di sindrome nefrosica per deposizione di immunocomplessi (glomerulonefrite membranosa) resistente a steroidi e ciclofosfamide<sup>10,11,12,13</sup> (vedi anche affermazioni #5, 49 e 92).

**Raccomandazione 7.2**  
**Grado C**

L'immunotolleranza deve essere evitata negli emofilici B con inibitori associate a rischio di shock anafilattico e/o di sindrome nefrosica.

#61. Diversi regimi di induzione dell'immunotolleranza sono stati fino ad oggi proposti ed adottati da quando Brackmann nel 1977 mostrò l'efficacia di trattamenti giornalieri con FVIII ad alte dosi<sup>14</sup>. Le dosi utilizzate variano da 25 unità di FVIII per Kg di peso corporeo due volte alla settimana o a giorni alterni proposto dagli olandesi della Van Creveld Clinic<sup>15,16,17</sup> a 300 U/Kg al giorno (più FEIBA 100 U/Kg) dei pediatri tedeschi<sup>18</sup>, con percentuali di successo variabili dal 50 al 80%, in un periodo di tempo assai differente (da 1 a 24 mesi)<sup>19,20,21,22,23,24,25,26</sup>.

**Sintesi 7.1**

L'immunotolleranza indotta con dosaggi variabili da 25 U/Kg 2 volte alla settimana a 300 U/Kg die è stata ottenuta nel 50-80% dei casi.

#62. Pubblicazioni con pochi casi sono segnalate con l'impiego di regimi a bassissime dosi, quali 3.0-100 U/Kg alla settimana<sup>27,28,29</sup>. Non ci sono ulteriori evidenze della loro reale efficacia e non sono per il momento raccomandate.

#63. Diversi rapporti pubblicati suggeriscono l'efficacia del protocollo di Malmö: con l'impiego di immunoassorbimento extracorporeo del plasma del paziente alla proteina A stafilococcica, per ridurre il titolo iniziale di inibitore a livelli inferiori a 10 BU/ml, seguito dalla ciclofosfamide (12-15 mg/Kg per i primi 2 giorni, 2-3 mg/Kg per altri 8 giorni), e immunoglobuline e.v. 0.4 g/Kg die per 2-5 giorni. Contemporaneamente, viene effettuato il trattamento con FVIII/FIX al fine di elevare i livelli plasmatici al 30-100%, seguita da dosi di mantenimento ogni 8-12 ore per mantenere il FVIII tra 30 e 80%. Il dosaggio andrà aumentato con il salire del titolo di inibitore, in genere dopo una settimana, per la risposta anamnestic<sup>30,31,32,33</sup>. Questo approccio non rappresenta un trattamento di scelta per i rischi connessi all'uso di ciclofosfamide, per la difficoltà di effettuare l'immunoassorbimento extracorporeo soprattutto nei bambini e per gli elevati costi.

**Raccomandazione 7.3**  
**Grado C**

Il protocollo di Malmö è indicato solo in casi ad alto rischio di insuccesso o resistenti, dati i rischi dell'uso di ciclofosfamide, la difficoltà di effettuare l'immunoassorbimento extracorporeo e gli elevati costi.

#64. Molti problemi rimangono aperti: quando iniziare l'immunotolleranza, con quale dose, con quale frequenza di infusione, fino a quando continuare. Diversi registri nazionali e internazionali<sup>34,35,36,37,38</sup> avrebbero individuato quali fattori prognostici favorevoli: a) un inibitore all'inizio del trattamento di immunotolleranza inferiore o uguale a 10 B.U./ml; b) un picco storico massimo inferiore a 500 B.U./ml; c) l'inizio precoce del trattamento entro i due anni dalla diagnosi (ma non è univocamente indicato come tale); d) regimi superiori alle 100 U/Kg die (più precisamente, il Registro Nordamericano mostrava un più rapido ottenimento dell'immunotolleranza con i dosaggi più alti; in particolare dosaggi  $\geq 50$  U/Kg die inducevano immunotolleranza in 6.4-6.5 mesi (pazienti con inibitore pre-induzione  $< 10$  BU/ml) rispetto ai 18.8 mesi nei pazienti trattati con  $< 50$  U/Kg die.

#65. Sulla base dell'affermazione #64, non ci sono ancora sufficienti evidenze che bassi dosaggi siano diversamente efficaci degli alti dosaggi. E' in corso uno studio internazionale controllato che confronta il regime ad alto dosaggio (200 U/Kg die) con quello a basso dosaggio (50 U/Kg 3 volte alla settimana)<sup>39</sup>.

#66. Sulla base dell'affermazione #64, il trattamento di induzione dell'immunotolleranza dovrebbe essere idealmente instaurato entro 12 mesi dalla diagnosi e con titolo di inibitore inferiore alle 10 B.U./ml.

#67. E' pratica comune quella di instaurare un regime di induzione dell'immunotolleranza con lo stesso prodotto che ha indotto la comparsa di inibitore. Alcuni Autori suggeriscono un possibile ruolo dei concentrati contenenti fattore di von Willebrand come trattamento di salvataggio in caso di insuccesso con concentrati privi di fattore di von Willebrand, o come trattamento di prima linea, in pazienti con alto rischio di insuccesso<sup>40,41</sup>. Non ci sono ancora sufficienti evidenze in letteratura a sostegno di queste tesi. Uno studio internazionale è stato disegnato per verificare questa ipotesi.

#68. Il trattamento di immunotolleranza deve essere protratto fino a scomparsa dell'inibitore e normalizzazione del recupero *in vivo* e dell'emivita del FVIII infuso. In particolare dopo un mese dal primo riscontro di inibitore assente, si raccomanda di eseguire nuovamente la ricerca dell'inibitore e valutare il recupero *in vivo* del FVIII. In caso di recupero *in vivo* nell'ambito della norma, dopo un ulteriore mese è necessario valutare l'emivita del FVIII infuso, e in caso di normalità si può passare gradualmente ad un regime tipo profilassi per alcuni mesi, scalando dosaggi e frequenza di somministrazione, per poi adottare il regime terapeutico desiderato (a domanda o profilassi).

#69. In assenza di una risposta anche parziale al trattamento non vi è ragione di proseguire oltre i due anni di trattamento (vedi anche rif. 34-38).

#### Sintesi 7.2

Fattori prognostici favorevoli dell'immunotolleranza sono: a) un inibitore all'inizio dell'immunotolleranza  $\leq 10$  BU; b) un picco storico massimo  $< 500$  B.U./ml; c) l'inizio dell'immunotolleranza entro i due anni dalla diagnosi; d) regimi superiori 50-100 U/Kg die.

#### Raccomandazione 7.4

##### Grado B

L'immunotolleranza dovrebbe essere idealmente instaurata entro 12 mesi dalla diagnosi e con un titolo di inibitore  $< 10$  BU.

#### Sintesi 7.3

Non ci sono evidenze sufficienti per indicare quale prodotto sia da utilizzare nell'immunotolleranza, lo stesso prodotto che ha indotto la comparsa di inibitore o un prodotto contenente VWF.

#### Raccomandazione 7.5

##### Grado C

L'immunotolleranza deve essere protratta protratto fino a scomparsa dell'inibitore e normalizzazione del recupero *in vivo* e dell'emivita del FVIII infuso, per poi gradualmente scalare il dosaggio e la frequenza di somministrazione.

#### Raccomandazione 7.6

##### Grado C

In assenza di risposta seppur parziale all'immunotolleranza non è indicato proseguire oltre i 2 anni.

#70. L'utilizzo di protocolli di immunotolleranza in pazienti con bassa risposta anamnesticca (<5 BU/ml) dovrebbe essere attentamente valutato ed instaurato solo per poter eseguire un precoce trattamento profilattico, data la possibilità che questi inibitori siano transitori, cioè possano scomparire con il semplice trattamento a domanda, e data la possibilità comunque di trattare gli episodi emorragici utilizzando dosaggi maggiori.

**Raccomandazione 7.7**  
**Grado C**

L'immunotolleranza in "low responders" è indicata solo in casi particolari.

#71. L'induzione dell'immunotolleranza in pazienti con picchi storici di inibitore anti-FVIII superiori a 500 BU/ml dovrebbe essere attentamente valutata, data l'elevata probabilità di insuccesso, l'alto costo del protocollo di trattamento e la disponibilità di trattamenti alternativi.

**Raccomandazione 7.8**  
**Grado C**

L'immunotolleranza in "high responders" con risposta anamnesticca >500BU deve essere considerata solo in casi particolari.

#72. Esiste la possibilità di ricomparsa dell'inibitore in pazienti in cui l'immunotolleranza aveva avuto successo, con un'incidenza cumulativa di ricadute del 15% a 15 anni.

**Sintesi 7.4**

Possibilità di ricaduta dopo immunotolleranza fino al 15% in 15 anni.

## 7.2. Altri trattamenti per alloanticorpi inibitori

#73. Altri trattamenti sono stati proposti in alternativa o in associazione al trattamento di induzione dell'immunotolleranza o come terapia di salvataggio, tutti basati sull'azione immunosoppressiva. I farmaci più utilizzati sono gli steroidi e la ciclofosfamide, senza una chiara evidenza di efficacia, per cui non sono raccomandati<sup>42,43,44,45,46,47,48</sup>.

**Raccomandazione 7.8**  
**Grado B**

La terapia immunosoppressiva non è indicata, in quanto inefficace.

#74. Molto recentemente sono state riportate alcune esperienze con anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab), ma i dati disponibili sono ancora troppo limitati<sup>49</sup>.

#75. Le immunoglobuline endovena ad alte dosi sono state sporadicamente utilizzate in casi resistenti all'induzione dell'immunotolleranza<sup>50,51</sup>. I dati riportati in lettura non permettono di identificare con chiarezza la loro efficacia.

**Raccomandazione 7.9**  
**Grado C**

Le Ig ev ad alte dosi non sono indicate in quanto mancano dati sulla loro efficacia.

## 7.3. Trattamento degli autoanticorpi inibitori

#76. La presenza di autoanticorpi contro i fattori della coagulazione è una situazione ad alto rischio emorragico e quindi necessita di un intervento immediato allo scopo di eradicare tale autoanticorpo<sup>52,53,54,55,56,57</sup>.

**Raccomandazione 7.10**  
**Grado B**

Dato l'alto rischio emorragico delle forme acquisite di deficit della coagulazione, la terapia indicata è volta a eradicare l'autoanticorpo.

#77. Presupposto per l'eradicazione dell'inibitore e per una corretta diagnosi del paziente è la ricerca di una patologia primitiva associata, la valutazione dell'assunzione acuta o cronica di farmaci, il riscontro di un parto recente (o di un'interruzione di gravidanza). Tuttavia, è necessario ricordare che il 40-50% dei casi sono da causa sconosciuta (cfr. riferimenti 51-56).

**Raccomandazione 7.11**  
**Grado B**

È raccomandata la ricerca della patologia primitiva alla base della comparsa dell'autoanticorpo (ma nel 40-50% dei casi non si trova una causa patologica).

#78. Il trattamento si basa sulla terapia immunosoppressiva<sup>58,59,60,61,62,63,64,65,66,67</sup> (cfr. anche rif. 51-56). Scopo della terapia immunosoppressiva è la neutralizzazione degli autoanticorpi e l'inibizione o l'eliminazione del clone cellulare responsabile della loro sintesi. I farmaci usati sono il prednisone, la ciclofosfamide, l'azatioprina, la vincristina, la ciclosporina, le immunoglobuline ad alte dosi somministrati come monoterapia o in diverse combinazioni. Non sono disponibili studi clinici prospettici controllati per valutare l'efficacia delle diverse modalità terapeutiche, anche a causa delle possibili remissioni spontanee (casi pediatrici o associati alla gravidanza o a farmaci). La plasmaferesi e l'immunoassorbimento su proteina A<sup>68,69,70</sup> sono state utilizzate in situazioni cliniche particolari come ad esempio nella chirurgia.

**Raccomandazione 7.12**

**Grado B**

Il trattamento per l'eradicazione degli inibitori acquisiti si basa sulla terapia immunosoppressiva.

#79. Fattori predittivi per una risposta positiva sono un basso livello di inibitore ed un breve intervallo di tempo tra comparsa di inibitore e inizio della terapia immunosoppressiva<sup>71</sup>. Nel 30% dei casi, tuttavia, l'autoanticorpo può scomparire spontaneamente<sup>72</sup>, evento non prevedibile, più frequente dopo parto o assunzione di farmaci. Differenti strategie possono essere adottate per i diversi sottogruppi di pazienti<sup>73</sup>. Un approccio "watch and wait" può essere indicato nei bambini e nei casi associati alla gravidanza ed alla assunzione di farmaci; una terapia combinata è indicata nei casi idiopatici o associati a neoplasie e malattie autoimmuni. Tuttavia, per il rischio emorragico associato all'anticorpo, il trattamento si impone in presenza di sintomatologia emorragica e quando l'inibitore persiste nel tempo, anche se la sintomatologia non è rilevante.

**Sintesi 7.5**

Fattori prognostici favorevoli sono un basso livello di inibitore ed una precoce terapia immunosoppressiva. Nel 30% dei casi l'autoanticorpo può scomparire spontaneamente

#80. Vari studi prospettici (cfr. rif. 57-66), uno dei quali randomizzato<sup>63</sup>, hanno mostrato che la terapia steroidea rappresenta il presidio di prima scelta. E' possibile infatti ottenere una risposta positiva in un terzo dei casi entro le prime tre settimane di trattamento, con possibilità di incrementare la percentuale di risposta ad oltre il 70%, protraendo la terapia stessa. Le ricadute dopo la sospensione del prednisone sono possibili. Il dosaggio utilizzato è di 1-2 mg/kg die per almeno tre settimane, modulando successivamente in base alla risposta terapeutica.

**Raccomandazione 7.13**

**Grado A**

La terapia steroidea è indicata come prima scelta (prednisone 1-2 mg/Kg).

#81. La ciclofosfamide è stata valutata in studi randomizzati e non (cfr. rif. 57-66), associata per lo più al prednisone, mostrando un'elevata percentuale di remissioni complete (superiori mediamente al 50-70%) e continue, anche in pazienti inizialmente refrattari al prednisone. Potrebbe costituire il trattamento di prima scelta, associato ai cortisonici, in casi selezionati, oppure di seconda scelta, dopo una mancata risposta iniziale ai soli cortisonici. Il dosaggio è di 2 mg/kg/die per os, per 3-6 settimane o fino a remissione completa, modulando le dosi in base alla tolleranza ematologica.

**Raccomandazione 7.13**

**Grado A**

La ciclofosfamide da sola o in associazione a prednisone è indicata come seconda scelta (2 mg/Kg) o come prima scelta in casi particolari.

#82. Le immunoglobuline ad alte dosi (HDlg) possono ridurre il titolo o determinare la scomparsa dell'inibitore nel 12-30% dei casi<sup>74,75,76,77</sup>. Perciò questa terapia, ad alto costo e non esente da rischi di insufficienza renale acuta<sup>78</sup>, non dovrebbe essere considerata di prima scelta, ma piuttosto di seconda, dopo un iniziale fallimento dei corticosteroidi e/o della ciclofosfamide e prima di iniziare un'immunosoppressione più aggressiva. Una risposta positiva è stata osservata entro 24-48 ore, talora più tardivamente dopo settimane od anche mesi dopo la sospensione delle HDlg. Le dosi sono di 1 g/kg die per due giorni o 0,4 g/kg die per 5 giorni.

**Raccomandazione 7.14**

**Grado B**

La terapia con IG ev ad alte dosi è da riservare solo ai casi resistenti.

#83. Risultati promettenti sono stati riportati con ciclosporina<sup>79,80,81,82,83,84</sup>, 2-cloro-desossiadenosina<sup>85</sup> e interferone alfa<sup>86</sup>, ma sono osservazioni ancora insufficienti. Sempre maggiori evidenze si stanno ottenendo sull'efficacia degli anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab)<sup>87,88,89,90</sup> in particolare in pazienti con relativamente bassi titoli, resistenti ad altri trattamenti, con una modesta tossicità, tale che il loro uso è stato recentemente suggerito in pazienti gravi, che non rispondono alla terapia standard o nei quali la terapia citotossica è controindicata. Ciò nonostante, molti aspetti di questo trattamento rimangono da accertare quali la dose ottimale, il meccanismo d'azione e gli effetti collaterali a lungo termine.

**Sintesi 7.6**

Terapie con ciclosporina, 2-cloro-deossiadenosina, interferone alfa e rituximab non hanno ancora raggiunto una chiara evidenza di efficacia.

#84. L'immunotolleranza è stata raramente impiegata nell'emofilia acquisita. La sua efficacia e sicurezza è stata dimostrata nel protocollo Budapest<sup>91</sup> [FVIII umano 30 U/Kg die per la prima settimana, 20 U/Kg die per la seconda settimana e 15 U/Kg die per la terza settimana combinato con ciclofosfamide 200 mg die E.V. (dose totale 2-3 gr.) e metilprednisolone e.v. (100 mg die per la prima settimana e graduale diminuzione nelle successive due settimane)]. Una remissione completa e stabile è stata riportata in più del 90% dei pazienti. Risultati simili sono stati riportati dal gruppo di Heidelberg con il protocollo Malmö modificato (immunoassorbimento, alte dosi di FVIII, ciclofosfamide e corticosteroidi).

**Sintesi 7.7**

L'eradicazione dell'inibitore è stata ottenuta anche con protocolli di Immunotolleranza (protocollo Budapest) e con schemi tipo quello di Malmö (protocollo Heidelberg).

## 7.4. Riferimenti bibliografici

- <sup>1</sup> Paisley S, Wight J, Currie E, Knight C. The management of inhibitors in haemophilia A: introduction and systematic review of current practice. *Haemophilia* 2003;9(4):405-17.
- <sup>2</sup> Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9(4):436-63.
- <sup>3</sup> Brackmann HH, Lenk H, Scharrer I, Auerswald G, Kreuz W. German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies. *Haemophilia* 1999;5(3):203-6.
- <sup>4</sup> Immune tolerance in hemophilia and the treatment of hemophiliacs with an inhibitor. Proceedings of a meeting. Palermo, Italy, October 1999. *Haematologica* 2000;85(10 Suppl):1-116.
- <sup>5</sup> Kulkarni R, Aledort LM, Berntorp E, Brackman HH, Brown D, Cohen AR, et al. Therapeutic choices for patients with hemophilia and high-titer inhibitors. *Am J Hematol* 2001;67(4):240-6.
- <sup>6</sup> Haya S, Lopez MF, Aznar JA, Batlle J. Immune tolerance treatment in haemophilia patients with inhibitors: the Spanish Registry. *Haemophilia* 2001;7(2):154-9.
- <sup>7</sup> Hay CR. The 2000 United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) inhibitor guidelines. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32 Suppl 1:19-21.
- <sup>8</sup> Santagostino E, Gringeri A, Mannucci PM. State of care for hemophilia in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2002;4(3):149-57.
- <sup>9</sup> Kreuz W, Ettingshausen CE, Auerswald G, Sagner IM, Becker S, Funk M, et al. Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. *Haematologica* 2003;88(6):EREPO4.
- <sup>10</sup> Warrier I, Ewenstein BM, Koerper MA, Shapiro A, Key N, DiMichele D, Miller RT, Pasi J, Rivard GE, Sommer SS, Katz J, Bergmann F, Ljung R, Petrini P, Lusher JM. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(1):23-7.
- <sup>11</sup> Warrier I. Factor IX antibody and immune tolerance. *Vox Sang* 1999;77 Suppl 1:70-1.
- <sup>12</sup> Warrier I, Lusher JM. Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9 Suppl 1:S125-8.
- <sup>13</sup> Lenk H, Bierback U, Schille R. Inhibitor to FIX in hemophilia B patients and nephrotic syndrome in the course of immune tolerance treatment. *Hemophilia* 1996; 2(Suppl 1):104.
- <sup>14</sup> Brackman HH, Gormsen J. Massive factor VIII infusion in haemophiliac with factor VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977; 2: 933.
- <sup>15</sup> Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, van den Berg HM. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995; 86: 983-8.
- <sup>16</sup> Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, van den Berg HM. Low-dose immune tolerance therapy: the van Creveld model. *Vox Sang* 1996; 70 (Suppl. 1): 66-7.
- <sup>17</sup> Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Bruin M, Van Dijken PJ. Disappearance of factor VIII antibodies upon frequent administration of factor VIII. *Folia Haematol* 1990; 117: 533-7.
- <sup>18</sup> Kreuz W, Ehrenforth S, Funk M *et al.* Immune tolerance therapy in pediatric haemophiliacs with factor VIII inhibitors: 14 years follow up. *Haemophilia* 1995; 1: 24-32.
- <sup>19</sup> Van Leeuwen EF, Mauser-Bunschoten EP, Van Dijken PJ *et al.* Disappearance of factor VIII:C antibodies in patients with haemophilia A upon frequent administration of factor VIII in intermediate or low dose. *Br J Haematol* 1986; 64: 291-7.
- <sup>20</sup> Ewing NP. Induction of immune tolerance with factor VIII concentrate in patients with hemophilia A and inhibitors. *Prog Clin Biol Res* 1990; 324: 59-68.

- 
- <sup>21</sup> Aznar JA, Jorquera JI, Peiro A, Garcia I. The importance of corticoids added to continued treatment with factor VIII concentrates in the suppression of inhibitors in haemophilia A. *Thromb Haemost* 1984; 51: 217-21.
- <sup>22</sup> Mariani G, Solinas S, Pasqualetti D *et al.* Induction of immunotolerance in hemophilia for high titre inhibitor eradication: a long-term follow-up. *Thromb Haemost* 1989; 62: 835-9.
- <sup>23</sup> Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors - twenty years of "Bonn protocol". *Vox Sang* 1996; 70 (Suppl. 1): 30-5.
- <sup>24</sup> Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann HH. Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the 'Bonn Protocol': predictive parameter for therapy duration and outcome. *Vox Sang* 1999; 77 (Suppl. 1): 49-54.
- <sup>25</sup> Smith MP, Spence KJ, Waters EL *et al.* Immune tolerance therapy for haemophilia A patients with acquired factor VIII alloantibodies: comprehensive analysis of experience at a single institution. *Thromb Haemost* 1999; 81: 35-8.
- <sup>26</sup> Scheibel E, Ingerslev J, Dalsgaard-Nielsen J, Stenbjerg S, Knudsen JB. Continuous high-dose factor VIII for the induction of immune tolerance in haemophilia A patients with high responder state: a description of eleven patients treated. *Thromb Haemost* 1987; 58: 1049-52.
- <sup>27</sup> Stenbjerg S, Jorgensen J, Tauris P, Skottun T. Low dose factor VIII for the treatment of hemophilia with inhibitors. In: Mariani G, Russo MA, Mandelli F, eds. *Activated Prothrombin Complex Concentrates*. New York: Praeger, 1982: 206-13.
- <sup>28</sup> Gruppo RA, Valdez LP, Stout RD. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia A and inhibitors. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 82-7.
- <sup>29</sup> Sultan Y. Immune tolerance protocols using low-dose factor VIII: a review of the literature. *Vox Sang* 1999; 77 (Suppl. 1): 55-6.
- <sup>30</sup> Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide, and factor VIII. *N Engl J Med* 1988; 318: 947-50.
- <sup>31</sup> Berntorp E, Astermark J, Carlborg E. Malmo protocol update. *Haematologica* 2000; 85 (Suppl. 10): 48-51.
- <sup>32</sup> Carlborg E, Astermark J, Lethagen S, Ljung R, Berntorp E. The Malmo model for immune tolerance induction: impact of previous treatment on outcome. *Haemophilia* 2000; 6: 639-42.
- <sup>33</sup> Kucharski W, Scharf R, Nowak T. Immune tolerance induction in haemophiliacs with inhibitor to FVIII: high- or low-dose programme. *Haemophilia* 1996; 2: 224-8.
- <sup>34</sup> Mariani G, Kroner B. International immune tolerance registry, 1997 update. *Vox Sang* 1999; 77 (Suppl. 1): 25-7.
- <sup>35</sup> DiMichele DM, Kroner BL. Analysis of the North American Immune Tolerance Registry (NAITR) 1993-1997: current practice implications. ISTH Factor VIII/IX Subcommittee Members. *Vox Sang* 1999; 77 (Suppl. 1): 31-2.
- <sup>36</sup> Lenk H, Brackmann HH, Auerswald G *et al.* The German registry of immune tolerance treatment in hemophilia - 1999 Update. *Haematologica* 2000; 85 (Suppl. 10): 45-7.
- <sup>37</sup> Haya S, Lopez MF, Aznar JA, Battle J. Immune tolerance treatment in haemophilia patients with inhibitors: the Spanish Registry. *Haemophilia* 2001; 7: 154-9.
- <sup>38</sup> Damiano ML, Hutter JJ. Immune tolerance for haemophilia patients with inhibitors: analysis of the western United States experience. The Tri-Regional Nursing Group. *Haemophilia* 2000; 6: 526-32.
- <sup>39</sup> Hay CR. Hemophilia treatment. Immune tolerance induction: prospective clinical trials. *Haematologica* 2000;85(10 Suppl):52-5; discussion 55-6.
- <sup>40</sup> Auerswald G, Spranger T, Brackmann HH. The role of plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates in the treatment of hemophilia A patients. *Haematologica* 2003;88(6):EREPO5.

- 
- <sup>41</sup> Kreuz W, Ettingshausen CE, Auerswald G, Sagner IM, Becker S, Funk M, et al. Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. *Haematologica* 2003;88(6):EREPO4.
- <sup>42</sup> Hedner U, Tengborn L. Management of haemophilia A with antibodies - the effect of combined treatment with factor VIII, hydrocortisone and cyclophosphamide. *Thromb Haemost* 1985; 54: 776-9.
- <sup>43</sup> Stein RS, Colman RW. Hemophilia with factor VIII inhibitor. Elimination of anamnestic response. *Ann Int Med* 1973; 79: 84-7.
- <sup>44</sup> Dormandy KM, Sultan Y. The suppression of factor VIII antibodies in haemophilia. *Pathol Biol (Paris)* 1975; 23 (Suppl.): 17-23.
- <sup>45</sup> Dormandy KM. *Immunosuppression in the Treatment of Haemophiliacs with antibodies to Factor VIII*. In: Proceedings of the IXth Congress, World Federation of Haemophilia, Istanbul. *Excerpta Medica* 1975: 225-39.
- <sup>46</sup> Hultin MB, Shapiro SS, Bowman HS et al. Immunosuppressive therapy of factor VIII inhibitors. *Blood* 1976; 48: 95-108.
- <sup>47</sup> Hruby MA, Schulman I. Failure of combined factor VIII and cyclophosphamide to suppress antibody to factor VIII in hemophilia. *Blood* 1973; 42: 919-23.
- <sup>48</sup> Lian ECY, Larcada AF, Chiu AY. Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor. *Ann Int Med* 1989; 110: 774-8.
- <sup>49</sup> Mathias M, Khair K, Hann I, Liesner R. Rituximab in the treatment of alloimmune factor VIII and IX antibodies in two children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2004;125(3):366-8.
- <sup>50</sup> Sultan Y, Kazatchkine MD, Algiman M, Dietrich G, Nydegger U. The use of intravenous immunoglobulins in the treatment of factor VIII inhibitors. *Semin Hematol* 1994;31(2 Suppl 4):65-6.
- <sup>51</sup> Mauz-Korholz C, Korholz D, Gobel U. Rapid elimination of a high-titered F VIII inhibitor by high dose recombinant F VIII combined with high dose immunoglobulin infusion. *Thromb Haemost* 1997;78(2):959.
- <sup>52</sup> Ludlam CA, Morrison AE, Kessler C. Treatment of acquired hemophilia. *Semin Hematol* 1994;31(2 Suppl 4):16-9.
- <sup>53</sup> Bouvry P, Recloux P. Acquired hemophilia. *Haematologica* 1994;79(6):550-6.
- <sup>54</sup> Sultan Y. Acquired hemophilia and its treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8 Suppl 1:S15-8.
- <sup>55</sup> Michiels JJ. Acquired hemophilia A in women postpartum: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000;6(2):82-6.
- <sup>56</sup> Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol* 2001;5(4):389-404.
- <sup>57</sup> Zakarija A, Green D. Acquired hemophilia: diagnosis and management. *Curr Hematol Rep* 2002;1(1):27-33.
- <sup>58</sup> Herbst KD, Rapaport SI, Kenoyer DG, et al.: Syndrome of an acquired inhibitor of factor VIII irresponsive to cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med* 1971; 95:575.
- <sup>59</sup> Hultin MB, Shapiro SS, Bowman HS, Gill FM, Andrews AT, Martinez J, Eyster ME, Sherwood WC. Immunosuppressive therapy of factor VIII inhibitors. *Blood* 1976; 48: 95-108.
- <sup>60</sup> Spero JA, Lewis JH, Hasiba U: Corticosteroid therapy for acquired factor VIII:C inhibitors. *Br J Haematol* 1981; 48:635.
- <sup>61</sup> Green D, Lechner K: A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45:200.
- <sup>62</sup> Lian EC-Y, Larcada AF, Chiu AY-Z: Combination immunosuppressive therapy after FVIII infusion for acquired factor VIII inhibitor. *Ann Intern Med* 1989; 110:774.
- <sup>63</sup> Green D: Immunosuppression of FVIII inhibitors in nonhemophilic patients. *Semin Haematol* 1993; 30 (suppl 2): 28.
- <sup>64</sup> Green D, Rademaker AW, Briet E : A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost* 1993 ; 70 :753.

- 
- <sup>65</sup> Shaffer LG, Phillips MD. Successful treatment of acquired hemophilia with oral immunosuppressive therapy. *Ann Intern Med* 1997;127(3):206-9.
- <sup>66</sup> Delgado J, Villar A, Jimenez-Yuste V, Gago J, Quintana M, Hernandez-Navarro F. Acquired hemophilia: a single-center survey with emphasis on immunotherapy and treatment-related side-effects. *Eur J Haematol* 2002;69(3):158-64.
- <sup>67</sup> Ali R, Ozcelik T, Ozkalemkas F, Ozkocaman V, Ozan U, Yalcin M, et al. Successful treatment of acquired haemophilia with prednisolone therapy. *Haemophilia* 2003;9(6):741-3.
- <sup>68</sup> Watt RM, Bunitsky K, Faulkner EB, Hart CM, Horan J, Ramstack JM, et al. Treatment of congenital and acquired hemophilia patients by extracorporeal removal of antibodies to coagulation factors: a review of US clinical studies 1987-1990. Hemophilia Study Group. *Transfus Sci* 1992;13(2):233-53.
- <sup>69</sup> Ogata H, Sakai S, Koiwa F, Tayama H, Kinugasa E, Ideura T, et al. Plasma exchange for acquired hemophilia: a case report. *Ther Apher* 1999;3(4):320-2.
- <sup>70</sup> Jansen M, Schmaldienst S, Banyai S, Quehenberger P, Pabinger I, Derfler K, et al. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoabsorption (Ig-Therasorb). *Br J Haematol* 2001;112(1):91-7.
- <sup>71</sup> Schwartz RS, Gabriel DG, Aledort LM et al : A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood* 1995; 86:797.
- <sup>72</sup> Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS: Acquired hemophilia: a natural history of study of 16 patients with factor VIII inhibitor receiving little or no therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147:1077.
- <sup>73</sup> Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003;121(1):21-35.
- <sup>74</sup> Sultan Y, Maisonneuve P, Kazatchkine MD, Nydegger UE: Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1984; 2:765.
- <sup>75</sup> Zimmerman R, Kommerell B, Harenberg J, et al.: Intravenous IgG for patients with spontaneous inhibitor to factor VIII. *Lancet* 1985; 1:273.
- <sup>76</sup> Crenier L, Ducobu J, Des Grottes JM et al. : Low response to high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acquired factor VIII inhibitor. *Br J Hematol* 1996; 95:750.
- <sup>77</sup> Mazzucconi MG, Peraino M, Bizzoni L, Bernasconi S, Luciani M, Rossi GD. Acquired inhibitor against factor IX in a child: successful treatment with high-dose immunoglobulin and dexamethasone. *Haemophilia* 1999;5(2):132-4.
- <sup>78</sup> Laidlaw S, Bainton R, Wilkie M, Makris M. Acute renal failure in acquired haemophilia following the use of high dose intravenous immunoglobulin. *Haemophilia* 1999;5(4):270-2.
- <sup>79</sup> Hart HC, Kraaijenhagen RJ, Kerckhaert JA, Verdel G, Freen M, van de Wiel A. A patient with a spontaneous factor VIII:C autoantibody: successful treatment with cyclosporine. *Transplant Proc* 1988;20(3 Suppl 4):323-8.
- <sup>80</sup> Schulman S, Langevitz P, Livneh A, Mortinowitz U, Seligsohn U, Varon D. Cyclosporine therapy for acquired factor VIII inhibitor in a patient with systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1996;76(3):344-6.
- <sup>81</sup> Brox AG, Laryea H, Pelletier M. Successful treatment of acquired factor VIII inhibitors with cyclosporin. *Am J Hematol* 1998; 57: 87-89.
- <sup>82</sup> Petrovic M, Derom E, Baele G. Cyclosporine treatment of acquired hemophilia due to factor VIII antibodies. *Haematologica* 2000;85(8):895-6.
- <sup>83</sup> Maclean PS, Tait RC, Lowe GD, Walker ID, McColl MD. Successful elimination of factor VIII inhibitor using cyclosporin A. *Br J Haematol* 2003;122(6):1024-5.
- <sup>84</sup> Au WY, Lam CC, Kwong YL. Successful treatment of acquired factor VIII inhibitor with cyclosporin. *Haemophilia* 2004;10(1):98-100.
- <sup>85</sup> Sallah S, Wan JY. Efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine in refractory factor VIII inhibitors in persons without hemophilia. *Blood* 2003;101(3):943-5.

- <sup>86</sup> Schwerdtfeger R, Hintz G, Huhn D: Successful treatment of a patient with a postpartum factor VIII inhibitor with recombinant human interferon alpha 2a. *Am J Hematol* 1991; 37: 190.
- <sup>87</sup> Kain S, Copeland TS, Leahy MF. Treatment of refractory autoimmune (acquired) haemophilia with anti-CD20 (rituximab). *Br J Haematol* 2002;119(2):578.
- <sup>88</sup> Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, Michelis MA, Zeller JA, Peerschke EI, et al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2002; 100(9):3426-8.
- <sup>89</sup> Jy W, Gagliano-DeCesare T, Kett DH, Horstman LL, Jimenez JJ, Ruiz-Dayao Z, et al. Life-threatening bleeding from refractory acquired FVIII inhibitor successfully treated with rituximab. *Acta Haematol* 2003;109(4):206-8.
- <sup>90</sup> Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 2004;103(12):4424-8.
- <sup>91</sup> Nemes L, Pitlik E. New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica* 2000;85(10 Suppl):64-8.

## 8. TRATTAMENTO E PREVENZIONE DELLE EMORRAGIE

### 8.1. Trattamento delle emorragie

#### 8.1.1. Considerazioni generali

#85. I principali criteri di scelta della terapia antiemorragica sono: la gravità del difetto del fattore della coagulazione, le caratteristiche dell'inibitore (titolo, risposta anamnestica), unitamente alla sede e all'entità dell'emorragia. Infatti, il trattamento ottimale del paziente emofilico con inibitori consiste nell'ottenere e mantenere livelli emostaticamente efficaci del fattore carente, obiettivo di cruciale importanza in episodi emorragici di particolare gravità, ma spesso irraggiungibile per l'attività inibitoria dell'anticorpo contro il fattore carente<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21</sup>.

#### Raccomandazione 8.1 Grado B

La terapia indicata per gli episodi emorragici dipende dalla gravità dell'emofilia, dalle caratteristiche dell'inibitore, dalla sede e dalla gravità dell'emorragia

#86. In base all'affermazione #85, infatti, con l'utilizzo del concentrato del fattore carente ad alte dosi, la presenza dell'anticorpo inibitore potrebbe essere neutralizzata temporaneamente da una dose "neutralizzante"<sup>9,16,18,22</sup>, a cui andrebbe aggiunta una dose incrementante e seguita da dosi di mantenimento ripetute a intervalli più o meno brevi, oppure da un'infusione continua<sup>23,24,25,26,27</sup>, al fine di raggiungere e mantenere i livelli plasmatici prescelti.

#### Raccomandazione 8.2 Grado B

Il fattore carente ad alte dosi può neutralizzare la presenza dell'inibitore ed incrementare e mantenere a livelli emostatici il fattore infuso.

#87. Sulla base dell'esperienza italiana<sup>18</sup>, la scelta della dose neutralizzante si basa sul calcolo di quanto fattore infuso è inattivato dall'anticorpo, secondo la formula:

Dose neutralizzante = titolo di inibitore x volume plasmatico [in pratica, titolo in BU x 40 x Kg di peso corporeo, per esempio, in un paziente di 60 Kg con un titolo di inibitore di 2 BU/ml, la dose neutralizzante sarà di 4,800 Unità (2x40x60)].

La dose incrementante è rappresentata dalla dose necessaria per raggiungere livelli circolanti di fattore efficaci per il trattamento dell'episodio emorragico. Questa normalmente oscilla tra 20 e 50 UI/Kg di peso in rapporto alla gravità del sanguinamento [per esempio, il paziente di cui sopra con una grave emorragia dovrà ricevere una dose incrementante di 3,000 Unità (50 U x 60 Kg)].

La dose totale iniziale sarà pertanto data dalla somma della dose neutralizzante più la dose incrementante [per esempio, il paziente di prima dovrà essere infuso inizialmente con 7,800 Unità (dose neutralizzante 4,800 U + dose incrementante 3,000 U)].

A questa seguiranno dosi di mantenimento costituite dalla stessa dose incrementante, ripetuta ogni 6-8-12 ore, aggiustata per mantenere livelli minimi emostatici, o, meglio, l'infusione continua, a partire da 4-5 U/Kg/ora.

#### Raccomandazione 8.3 Grado C

La dose totale iniziale è data dalla somma della dose neutralizzante (titolo dell'inibitore moltiplicato per il volume plasmatico) e la dose incrementante desiderata. Le dosi di mantenimento sono costituite da boli frequenti della dose incrementante o, meglio, dall'infusione continua

## 8.1.2. Indicazioni

#88. Il trattamento con alte dosi del fattore carente è raccomandato in pazienti con un basso titolo anticorpale (titoli inferiori a 5-10 BU/ml) e soprattutto in “low responders”, qualsiasi sia il livello di inibitore e la gravità dell'emorragia<sup>28</sup>. In pazienti “high responders” ma con basso titolo anticorpale al momento dell'episodio emorragico il rischio di indurre un'elevata risposta anamnesticca deve essere bilanciato dalla gravità dell'episodio emorragico, in quanto la risalita dell'inibitore in questi pazienti impedirebbe successivamente l'uso di FVIII ad alte dosi in emorragie di maggiore gravità (cfr. anche rif.<sup>1-22</sup>).

#89. Deve essere comunque tenuto in considerazione che il trattamento sostitutivo con concentrati del fattore carente nei pazienti “high responders” con bassi livelli di inibitore al momento dell'episodio emorragico induce una rapida risposta anamnesticca, che rende il fattore inefficace ed inutilizzabile in 3-5 giorni, spesso non sufficienti per la terapia di un episodio emorragico grave (cfr. rif.<sup>1-22</sup>).

#90. Nei pazienti con emofilia A lieve con inibitore e nei pazienti con autoanticorpi anti-FVIII, con FVIII dosabile, può essere impiegata la DDAVP (desmopressina) per elevare a livelli emostatici il FVIII, senza induzione di una risposta anamnesticca<sup>29,30,31,32,33,34</sup>; da ricordare la tachifilassi (scomparsa della risposta alla desmopressina dopo iniezione consecutiva di più dosi) e la ritenzione idrica.

#91. Non c'è nessuna evidenza che fattori ricombinanti e fattori plasma-derivati abbiano un'efficacia diversa nella terapia, per cui possono essere utilizzati indifferentemente<sup>35,36,37,38</sup>. Concentrati di FVIII derivati dal plasma porcino, con una frequentemente minore cross-reattività rispetto al FVIII umano, non sono più disponibili nella pratica medica corrente<sup>39</sup>, mentre studi sono in corso per un FVIII porcino ricombinante<sup>40</sup>.

#92. Particolare attenzione va fatta nei pazienti affetti da emofilia B che sviluppano anticorpi inibitori anti-FIX, in quanto, seppur raramente, alcuni anticorpi inibitori possono indurre la formazione di immunocomplessi ed eventualmente fissare il complemento, per cui l'esposizione al fattore IX potrebbe scatenare anche severe forme di reazioni anafilattoidi, fino allo shock<sup>41,42,43,44</sup> (vedi anche affermazioni #5, 49 e 60).

### Raccomandazione 8.4

#### Grado C

Il trattamento con alte dosi del fattore carente è raccomandato in “low responders”, qualsiasi sia la gravità dell'emorragia, e in “high responders” con un basso titolo anticorpale (titoli inferiori a 5-10 BU/ml) in caso di emorragia grave.

### Raccomandazione 8.5

#### Grado C

Il trattamento con DDAVP è indicata negli emofilici A lievi e nell'emofilia A acquisita, quando sono ancora dosabili livelli plasmatici di FVIII residuo.

### Raccomandazione 8.6

#### Grado C

Non ci sono evidenze circa una differente efficacia dei concentrati umani (ricombinanti o plasma-derivati), mentre i concentrati porcini non sono disponibili.

### Raccomandazione 8.7

#### Grado C

Attenzione a non somministrare fattore IX a pazienti con inibitori a rischio di scatenare reazioni avverse gravi.

#93. Quando non sia possibile<sup>45</sup> o non sia indicato il trattamento sostitutivo con il fattore carente a dosi neutralizzanti, come nell'affermazione #88, è necessario ricorrere ad agenti che saltano il difetto di FVIII o di FIX ("by-pass") attivando la coagulazione. I principali, più studiati e più utilizzati agenti "by-passanti" sono il FVII attivato ricombinante (NovoSeven<sup>®</sup>)<sup>46</sup> e il complesso protrombinico attivato (FEIBA<sup>®</sup>)<sup>47,48</sup> (cfr. anche rif. 1-22).

**Raccomandazione 8.8**

**Grado A**

Quando non sia possibile o indicato l'uso del fattore carente ad alte dosi, la terapia indicata è basata su agenti "bypassanti".

#94. Non ci sono studi comparativi che possano indicare la maggiore efficacia di uno dei due concentrati citati nell'affermazione #93, né che ne possano dimostrare l'equivalenza<sup>49</sup>.

#95. L'utilizzo di agenti by-passanti è raccomandato negli emofilici A con inibitori "high-responders" e con alti livelli di inibitore al momento dell'episodio emorragico, per qualsiasi gravità di emorragia<sup>9,16,18,21,45</sup>.

**Raccomandazione 8.9**

**Grado A**

La terapia con agenti "by-passanti" è indicata negli emofilici "high responders" con alti livelli di inibitore.

#96. Il concentrato dei fattori del complesso protrombinico attivato contiene FIX, per cui non può essere utilizzato nei casi di cui all'affermazione #92<sup>50,51,52</sup>, e tracce di FVIII, che in alcuni emofilici A può indurre una risposta anamnestic<sup>53</sup>. In questi casi è indicato il FVII attivato ricombinante. Il concentrato del complesso protrombinico attivato non deve pertanto essere utilizzato nel paziente in cui si attende una diminuzione dei livelli di inibitore per poter iniziare l'immunotolleranza con maggiori possibilità di successo<sup>54,55</sup> (vedi affermazioni #64-65), oltre che nei pazienti con emorragie non gravi e momentaneamente bassi titoli di inibitore, per non precludere la possibilità di trattare eventi gravi a causa della risposta anamnestic.

**Raccomandazione 8.10**

**Grado B**

I concentrati del complesso protrombinico non sono indicati negli "high-responders" prima dell'inizio dell'immunotolleranza o per la terapia di emorragie non gravi quando il titolo di inibitore è basso, oltre che nei pazienti con inibitore anti-FIX che precipitano il complemento.

#97. L'associazione di agenti anti-fibrinolitici è sconsigliato in concomitanza dell'uso di concentrati dei fattori del complesso protrombinico attivato, per il rischio di eventi tromboembolici<sup>56</sup> (cfr. anche rif. 1-22). Può essere utilizzato con sicurezza in associazione al trattamento con FVII attivato ricombinante.

**Raccomandazione 8.11**

**Grado C**

L'associazione di anti-fibrinolitici per via sistemica con i concentrati del complesso protrombinico attivati non è indicata.

#98. In condizioni cliniche di particolare gravità o in caso di insuccesso agli agenti "by-passanti", l'immunoassorbimento extracorporeo dell'inibitore alla proteina A stafilococcica o a resine speciali<sup>57,58,59,60,61,62,63,64,65</sup> è in grado di ridurre il titolo dell'inibitore a livelli (5-10 BU/ml) compatibili alla sua neutralizzazione con il FVIII, seppur temporaneamente, in associazione o meno con immunosoppressori (ciclofosfamide) e/o immunoglobuline endovena ad alte dosi. L'elemento limitante è rappresentato dalla necessità di accessi venosi (almeno 2) con alta portata, non sempre disponibili soprattutto in piccoli pazienti, la necessità spesso di ripetere l'immunoassorbimento per più giorni consecutivi, con la conseguente impossibilità di uso nell'emergenza.

**Raccomandazione 8.12**

**Grado C**

L'immunoassorbimento extracorporeo dell'inibitore trova indicazione come seconda linea dopo l'insuccesso con gli agenti "by-passanti" o come alternativa in casi non d'emergenza.

#99. Il FVII attivato ricombinante (Novoseven®), prodotto con tecniche di ingegneria genetica e privo del rischio di trasmissione di infezioni trasmissibili con il sangue, alle dosi di 90-120 µg/Kg ogni 4-6 ore, ha dimostrato in diversi studi la sua efficacia (entro 24 ore) nel 90-95% degli episodi emorragici moderati o lievi, con ripresa del sanguinamento nel 2-4% dei casi nelle successive 72 ore<sup>66,67,68,69</sup>. L'efficacia è maggiore quando il trattamento è effettuato entro 1-2 ore dell'insorgenza dell'emorragia<sup>67,70</sup>. Alcuni studi suggeriscono la possibilità di utilizzare boli a dosaggio doppio o triplo (da 180 fino a 320 µg/Kg), ma la loro efficacia e sicurezza devono essere ancora confermate da studi in corso<sup>70,71,72,73,74,75</sup>.

#### Sintesi 8.1

Il rFVIIa alla dose di 90-120 µg/Kg ogni 4-6 ore è risultato efficace nel 90-95% delle emorragie moderate e lievi, essendo maggiore quanto più il trattamento è iniziato precocemente.

#100. Il FVII attivato ricombinante (rFVIIa) (Novoseven®) ha dimostrato la sua efficacia anche nel trattamento di episodi emorragici gravi: 62% degli ematomi muscolari, 76% delle emorragie articolari, 80% delle emorragie gastroenteriche, 88% delle emorragie del sistema nervoso centrale e il 75% delle emorragie intra- e retroperitoneali<sup>76,77,78,79,80,81,82</sup>. Particolarmente interessante l'efficacia nelle emorragie del SNC (78-88%)<sup>81,83,84</sup>. Il FVII attivato ricombinante è stato utilizzato nel trattamento di episodi emorragici in pazienti con anticorpi anti-VWF<sup>85</sup> e anti-FIX<sup>50,51, 86,87</sup>.

#### Sintesi 8.2

Il rFVIIa si è dimostrato efficace nel 62-88% delle emorragie gravi, ed in particolare nel 78-88% delle emorragie del SNC.

#101. La sicurezza del FVII attivato ricombinante è elevata. Gli eventi avversi più gravi sono quelli tromboembolici. Sono stati riportati complessivamente 116 eventi avversi gravi su oltre 140,000 infusioni (calcolate) con un tasso dello 0.08% per dose<sup>74,81,88, 89,90</sup>. Gli eventi avversi gravi più frequentemente riportati sono tromboflebiti e infarto del miocardio, seguiti da coagulazione intravascolare disseminata ed incidenti cerebrovascolari<sup>91</sup>. E' difficile calcolare il tasso per trattamento effettuato: ipotizzando una media di 3 infusioni a trattamento, il tasso non raggiunge il 2.5 per 10,000 trattamenti eseguiti. Questa estrapolazione sembra rispecchiare quanto recentemente riportato in una sorveglianza degli eventi avversi registrati alla FDA effettuata da Aledort, che riporta un'incidenza di 24.6 eventi tromboembolici per 100,000 infusioni<sup>92</sup>. Gli eventi più frequenti in questa sorveglianza erano quelli cerebrovascolari e miocarditi. La raccomandazione è di monitorare i pazienti attentamente, soprattutto in presenza di fattori predisponenti per eventi tromboembolici.

#### Sintesi 8.3

La sicurezza del rFVIIa è elevata: sono state segnalate solo rare ADR gravi quali ictus, IMA, DIC e TVP, soprattutto in soggetti a rischio.

#### Raccomandazione 8.12

##### Grado C

La terapia deve essere sempre monitorata per l'evenienza di eventi tromboembolici, soprattutto in pazienti con fattori predisponenti.

#102. I concentrati dei fattori del complesso protrombinico attivati (APCC) (in Italia è disponibile il FEIBA®), derivati dal plasma umano e sottoposti ad inattivazione virale con la tecnica del calore umido (vapore), hanno dimostrato la loro maggiore efficacia nel trattamento di episodi emorragici moderati e lievi rispetto agli stessi fattori non attivati (Proplex, Prothromplex)<sup>93,94</sup>: 52% degli episodi erano risolti con una singola infusione<sup>91</sup>, 64-91% con infusioni fino a 3 o più, a dosaggi di 50 U/Kg o superiori<sup>95,96,97,98,99</sup>.

#### Sintesi 8.4

Gli APCC si sono dimostrati efficaci nel 64-91% delle emorragie a dosi uguali o superiori a 50 U/Kg ripetute 2 o

#103. Non ci sono studi che abbiano valutato l'efficacia del complesso protrombinico attivato in particolare in episodi di grave entità. Gli studi pubblicati disponibili riportano casistiche miste in cui tali eventi sono inclusi e trattati con successo, ma senza fornire dati più precisi.

#104. La sicurezza del complesso protrombinico attivato è elevata. Anche per questo concentrato l'evento avverso più grave è la manifestazione tromboembolica. La casistica più estesa, anche se retrospettiva, ha riportato 16 eventi avversi gravi su 395,000, pari a 4.05 per 100,000 infusioni<sup>100</sup>, da cui si può estrapolare un'incidenza di 1.2 eventi trombotici per 10,000 trattamenti ipotizzando una media di 3 infusioni a ciclo di trattamento. Gli eventi avversi gravi più frequentemente riportati sono, coagulazione intravascolare disseminata, infarto miocardico, trombosi venosa profonda, ictus ed embolia polmonare<sup>101,102,103,104,105,106,107,108</sup>. La sorveglianza condotta sugli eventi avversi tromboembolici riportati alla FDA segnala un'incidenza simile (0.8 eventi su 10,000 infusioni)<sup>93</sup>. Questi eventi avversi sono stati sempre riportati in adulti con altri fattori di rischio (età avanzata, obesità, cirrosi, coronaropatia aterosclerotica, immobilizzazione prolungata, DIC), con trattamenti superiori a 200 U/Kg die e/o in associazione con antifibrinolitici per via sistemica<sup>98</sup>. La raccomandazione è di monitorare i pazienti attentamente, soprattutto in presenza di fattori predisponenti eventi tromboembolici e di non superare la dose di 120 U/Kg per infusione o quella giornaliera totale di 200 U/Kg. La somministrazione contemporanea di antifibrinolitici per via sistemica è sconsigliata (vedi affermazione #97).

#105. Un altro evento avverso che si associa al trattamento con complesso protrombinico attivato di importanza nella terapia dei pazienti con inibitore è la risposta anamnesticca anticorpale anti-FVIII (o anti-FIX) (vedi anche affermazione #96), che è stata riportata con una prevalenza estremamente variabile da studio a studio (<2%-32%)<sup>95,97,98</sup>, ma inferiore a quella indotta dall'infusione di FVIII. Questa risposta non sembra interferire con la risposta terapeutica, ma potrebbe complicare successivi trattamenti (vedi affermazione #96).

#106. L'attività emostatica degli agenti by-passanti non può essere predetta da esami di laboratorio affidabili come il dosaggio dei livelli di fattore nel trattamento sostitutivo. Recentemente un nuovo metodo, non ancora standardizzato, basato sulla dinamica di generazione della trombina<sup>109,110,111,112,113,114,115</sup> è stato suggerito avere una certa utilità, anche se la sua capacità di predire l'efficacia emostatica non ha raggiunto ancora una sicura evidenza.

#107. Non ci sono chiare indicazioni o dati clinici su quando sia sicuro sostituire un agente by-passante con un altro, in quanto sono stati segnalati eventi tromboembolici associati a brevi intervalli

#### **Sintesi 8.5**

La sicurezza dell'APCC è elevata. Sono state segnalate solo rare ADR, quali TVP, DIC, IMA, ictus ed EP soprattutto in soggetti a rischio, con alti dosaggi e/o con associazione con antifibrinolitici sistemici.

#### **Raccomandazione 8.13**

##### **Grado C**

Il APCC non dovrebbe essere mai somministrato a dosaggi superiori a 120 U/Kg e per più di 200 U/Kg die. Non si devono associare antifibrinolitici per via sistemica. Tutti i pazienti devono comunque essere monitorati per l'evenienza di tromboembolismo.

#### **Sintesi 8.6**

Gli APCC per le tracce di FVIII che contengono possono indurre una risposta anamnesticca dell'inibitore anti-FVIII fino al 32%

#### **Sintesi 8.7**

L'attività emostatica degli agenti bypassanti non può essere predetta da esami di laboratorio. Il test di generazioni della trombina non ha ancora raggiunto una sufficiente evidenza.

tra il loro uso<sup>116,117</sup>. Recentemente è stato ipotizzato un possibile sinergismo tra il FVII attivato ricombinante e di concentrato del complesso protrombinico attivato<sup>118</sup> e ne è stata riportata l'efficacia del loro uso sequenziale a intervalli di 6 ore senza comparsa di eventi avversi o segni di coagulazione intravascolare disseminata<sup>119</sup>. Le situazioni critiche in cui sia necessario passare da un agente by-passante ad un altro sono peraltro di per sé a rischio di eventi avversi. In base all'emivita dei fattori infusi, un intervallo di almeno 3-6 ore dovrebbe essere rispettato dopo trattamento con FVII attivato ricombinante, mentre un intervallo più lungo di circa 6-12 ore dovrebbe seguire un trattamento con concentrati complesso protrombinico attivato.

**Raccomandazione 8.14**  
**Grado C**

In caso di necessità di passare da un concentrato del complesso protrombinico attivato al FVII attivato ricombinante o viceversa, rispettare un intervallo di circa 6 ore.

#108. Gli agenti antifibrinolitici dimostrano una scarsa efficacia nel trattamento degli episodi emorragici quando usati da soli, con l'unica eccezione dell'emorragie della bocca<sup>120,121</sup>. In questi casi, l'utilizzo di acido tranexamico alla dose di 1 g eventualmente in un po' d'acqua per lavaggi orali di almeno 2 minuti ripetuti 3-4 volte al dì si sono dimostrati altamente efficaci.

**Raccomandazione 8.15**  
**Grado B**

Antifibrinolitici per sciacqui orali sono indicati nelle emorragie della bocca

#109. Gli agenti antifibrinolitici sono controindicati in caso di ematuria, per il rischio di formazioni di grossi coaguli a livello ureterale o vescicale o di una coagulazione intra-tubulare<sup>122,123</sup>. Controverso è il loro uso in caso di emorragie sub-aracnoidee<sup>124</sup>.

**Raccomandazione 8.16**  
**Grado C**

Antifibrinolitici per via sistemica sono controindicati in corso di ematuria

#110. Per prevenire e/o trattare i problemi emorragici dei pazienti con malattia di Willebrand acquisita, si possono utilizzare in sequenza i seguenti approcci terapeutici: desmopressina, concentrati di fattore VIII/VWF, Immunoglobuline ad alte dosi, fattore VII attivato ricombinante a dosaggi simili a quelli raccomandati nei pazienti con emofilia acquisita. In casi estremi si può ricorrere alla plasmaferesi, ed alla terapia immunosoppressiva.

**Raccomandazione 8.17**  
**Grado C**

Si raccomanda per il trattamento delle emorragie nella malattia di von Willebrand acquisita l'uso in ordine di scelta di desmopressina, concentrati di fattore VIII/VWF, Immunoglobuline ad alte dosi, fattore VII attivato ricombinante.

#111. In caso di pazienti con VWD tipo 3 ed allo-anticorpi immunoprecipitanti contro il VWF si sono utilizzati due approcci terapeutici. Il fattore VIII ricombinante ad alte dosi in infusione continua (500 U/ora per 48 -96 ore) dopo un bolo di 100 U/Kg (vedi reference). Il FVII attivato ricombinante a dosaggi identici a quelli usati nei pazienti emofilici con inibitore.

**Raccomandazione 8.18**  
**Grado C**

In presenza di anticorpi immunoprecipitanti nella malattia di von Willebrand sono raccomandate alte dosi di FVIII ricombinante o FVII attivato ricombinante.

## 8.2. Profilassi degli interventi chirurgici

#112. La profilassi degli interventi chirurgici è uno dei provvedimenti terapeutici più complessi nei pazienti con inibitore, in quanto la complicità emorragica può mettere a rischio la vita del paziente o può compromettere l'esito dell'intervento chirurgico. Per questo motivo l'intervento chirurgico in un paziente emofilico con

**Raccomandazione 8.16**  
**Grado C**

La chirurgia in un paziente con inibitore deve sempre essere supervisionata da un centro ad elevata specializzazione.

inibitore deve essere sempre supervisionato da un centro esperto per queste situazioni.

#113. Negli interventi chirurgici in low responders deve essere preferita la somministrazione di concentrati di fattore carente<sup>125,126,127,128</sup>. L'infusione continua può mantenere livelli emostatici, senza inutili picchi plasmatici di fattore e sprechi di concentrati.

**Raccomandazione 8.17**

**Grado A**

I concentrati del fattore carente ad alte dosi sono la terapia d'elezione nella chirurgia in un paziente con inibitore "low responder".

#114. Nel caso di interventi chirurgici maggiori in "high responders", se il titolo di inibitore è <5-10 BU/ml, la terapia sostitutiva con il fattore carente potrebbe assicurare una perfetta emostasi nelle fasi iniziali post-chirurgiche (anche solo per pochi giorni, vedi affermazione #89 e cfr. rif. 1-22,125-128). Il rimanente periodo post-chirurgico potrebbe quindi essere coperto da agenti "by-passanti". Qualora invece fossero stati programmati interventi chirurgici successivi a breve intervallo di tempo, è consigliabile, almeno all'inizio, usare i concentrati "bypassanti" al fine di evitare una risposta anamnestica che potrebbe limitare nell'immediato futuro l'impiego del fattore carente (vedi anche affermazione #105).

**Raccomandazione 8.18**

**Grado A**

I concentrati del fattore carente ad alte dosi sono la terapia d'elezione anche nella chirurgia maggiore in un paziente con inibitore "high responder" a basso titolo. Gli agenti "by-passanti" rappresentano la seconda linea.

#115. Nel caso di interventi chirurgici minori ed in particolare di estrazioni dentarie in "high responders" con basso titolo di inibitore, valgono le considerazioni fatte all'affermazioni #88, 89 e 93 (cfr. rif. 1-22,45-48), e la scelta deve essere orientata ad evitare una risposta anamnestica con l'uso di agenti by-passanti ed in particolare di FVII attivato ricombinante (vedi anche affermazione #105)<sup>95,97,98</sup>.

**Raccomandazione 8.19**

**Grado C**

Il rFVIIa è indicato nel trattamento della chirurgia minore in "high responders" con basso titolo di inibitore.

#116. Non esistono studi controllati randomizzati che confrontino l'efficacia dei concentrati di complesso protrombinico attivato e di FVII attivato ricombinante, in grado di dimostrare la superiorità degli uni rispetto agli altri sulla base dell'evidenza clinica.

#117. I concentrati dei fattori del complesso protrombinico attivato si sono dimostrati efficaci nel trattamento di interventi chirurgici in circa il 90% dei casi<sup>98,99,129,130</sup>, raggiungendo il 100% soprattutto nella chirurgia dentaria e orale<sup>99,131</sup> e/o in associazione con agenti antifibrinolitici per via sistemica. Questa associazione, però, in aggiunta al trattamento prolungato e alle alte dosi necessarie per una chirurgia maggiore, potrebbe comportare un più elevato rischio di complicanze tromboemboliche<sup>98,100</sup> (vedi #97). L'uso in chirurgia odontoiatrica, tuttavia, per la più breve durata del trattamento, e per la possibilità di assumere antifibrinolitici sotto forma di sciacqui orali, è sicuramente indicato (vedi anche affermazione #104).

**Raccomandazione 8.20**

**Grado B**

Il APCC si sono dimostrati efficaci in chirurgia, particolarmente nella chirurgia minore e dentaria.

#118. L'uso di concentrato di FVII attivato ricombinante si è dimostrato efficace nel 81-100% dei casi, inclusi quelli di chirurgia maggiore, con l'utilizzo di dosi non inferiori a 90 µg/Kg<sup>79,80,132,133</sup>. I risultati migliori si sono ottenuti con dosi superiori a 90 µg/Kg e con l'associazione di acido tranexamico. Il successo nelle procedure

**Raccomandazione 8.21**

**Grado B**

Il rFVIIa si è dimostrato indicato in chirurgia, anche nella chirurgia maggiore, in particolare in associazione con acido tranexamico.

chirurgiche odontoiatriche è stato riportato variare dal 92 al 100%<sup>134</sup>.

#119. Un problema connesso con l'uso di FVII attivato ricombinante è legato alla frequenza delle infusioni e al costo estremamente elevato. E' stato perciò proposto il suo uso per infusione continua, dopo somministrazione di un bolo 90 µg/Kg ed infusione di 16.5-50 µg/Kg/ora<sup>135,136,137,138,139,140,141,142,143</sup>. I dati disponibili in letteratura suggeriscono un'elevata efficacia con una riduzione dei costi di circa il 30%<sup>136,140,141</sup>, ma occorre tuttavia considerare che l'uso per infusione continua del FVII attivato ricombinante non è a tutt'oggi registrato. L'efficacia non sembra correlata con i livelli di FVII attivato raggiunti nel plasma, né con le dosi somministrate. Non ci sono studi controllati adeguati a fornire evidenze sull'equivalenza o meno dei due schemi di trattamento e non si è raggiunto ancora un generale consenso<sup>12,144</sup>. L'associazione con acido tranexamico dai dati disponibili in letteratura sembra correlato ad una più elevata percentuale di successo terapeutico<sup>135</sup>.

#### **Raccomandazione 8.22**

##### **Grado B**

Il rFVIIa si è dimostrato efficace e conveniente in infusione continua, in particolare in associazione con acido tranexamico, ma il suo uso per infusione continua non è ancora stato registrato.

### **8.3. Profilassi degli eventi emorragici**

#120. Non ci sono studi clinici pubblicati che riportano la possibilità di una profilassi degli episodi emorragici analoga a quella raccomandata nei pazienti senza inibitore, sebbene ci sia un'ampia esperienza riportata dal centro di Bonn e da quello di Francoforte sulla sicurezza dell'uso del concentrato del complesso protrombinico attivato, in concomitanza con regimi di immunotolleranza, allo scopo di prevenire gli eventi emorragici intercorrenti in questi pazienti<sup>145,146</sup>. Non è possibile però ancora dedurre l'efficacia, mentre sembra che le dosi impiegate (40-60 U/Kg due volte al dì) non abbiano comportato un rischio di eventi tromboembolici. In assenza di studi controllati e di un comune consenso sulla sua efficacia<sup>147</sup> (uno studio è attualmente in corso con somministrazioni 3 volte alla settimana di 70-100 U/Kg) la profilassi con complesso protrombinico attivato dovrebbe essere riservata a casi selezionati e con dosi non superiori a 100 U/Kg die.

#### **Sintesi 8.7**

La profilassi degli eventi emorragici con APCC è stata effettuata in corso di regimi di immunotolleranza: il suo uso dovrebbe essere limitata a casi selezionati e con dosi non superiori a 100 U/Kg die.

#121. E' stata anche ipotizzata una profilassi con FVII attivato ricombinante con 1-2 dosi giornaliere, ma non c'è ancora sufficiente esperienza per la sua utilizzazione a questo scopo<sup>148,149</sup>, né sugli eventuali schemi di trattamento. Uno studio è stato pianificato per valutare questa modalità di trattamento.

#### **Sintesi 8.8**

Non c'è ancora sufficiente esperienza sull'uso in profilassi del rFVIIa e degli eventuali schemi di somministrazione.

## 8.4. Riferimenti bibliografici

- <sup>1</sup> Roberts HR. Hemophiliacs with inhibitors: therapeutic options. *N Engl J Med* 1981;305(13):757-8.
- <sup>2</sup> Sultan Y, White GC, Aronstam A, Bosser C, Brackmann HH, Brochier G, et al. Hemophilic patients with an inhibitor to factor VIII treated with high dose factor VIII concentrate. Results of a collaborative study for the evaluation of factor VIII inhibitor titer, recovery and half life of infused factor VIII. *Nouv Rev Fr Hematol* 1986;28(2):85-9.
- <sup>3</sup> Bloom AL. Management of factor VIII inhibitors: evolution and current status. *Haemostasis* 1992;22(5):268-75.
- <sup>4</sup> Factor VIII inhibitor treatment: strategies for the continuing challenge. Proceedings of a symposium, July 10, 1993, New York, NY. *Semin Hematol* 1994;31(2 Suppl 4):1-66.
- <sup>5</sup> Aledort L. Inhibitors in hemophilia patients: current status and management. *Am J Hematol* 1994;47(3):208-17.
- <sup>6</sup> White GC, Roberts HR. The treatment of factor VIII inhibitors--a general overview. *Vox Sang* 1996;70 Suppl 1:19-23.
- <sup>7</sup> Brettler DB. Inhibitors in congenital haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9(2):319-29.
- <sup>8</sup> Hay CR, Colvin BT, Ludlam CA, Hill FG, Preston FE. Recommendations for the treatment of factor VIII inhibitors: from the UK Haemophilia Centre Directors' Organisation Inhibitor Working Party. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 134-8.
- <sup>9</sup> Gringeri A. Treatment protocol of haemophilia and other congenital bleeding disorders in Italy. Italian Association of Hemophilia Centers (AICE). *Haemophilia* 1998; 4: 423-4.
- <sup>10</sup> Brackmann HH, Lenk H, Scharrer I, Auerswald G, Kreuz W. German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies. *Haemophilia* 1999; 5: 203-6.
- <sup>11</sup> Immune tolerance in hemophilia and the treatment of hemophiliacs with an inhibitor. Proceedings of a meeting. Palermo, Italy, October 1999. *Haematologica* 2000;85(10 Suppl):1-116.
- <sup>12</sup> Hay CR, Baglin TP, Collins PW, Hill FG, Keeling DM. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). *Br J Haematol* 2000; 111: 78-90.
- <sup>13</sup> Ingerslev J. Hemophilia. Strategies for the treatment of inhibitor patients. *Haematologica* 2000;85(10 Suppl):15-20.
- <sup>14</sup> Lusher JM. Inhibitor antibodies to factor VIII and factor IX: management. *Semin Thromb Hemost* 2000;26(2):179-88.
- <sup>15</sup> Rubinger M, Rivard GE, Teitel J, Walker I. Suggestions for the management of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl. 1): 52-9.
- <sup>16</sup> Santagostino E, Mannucci PM, Bianchi BA. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia* 2000; 6: 1-10.
- <sup>17</sup> Shapiro A. Inhibitor treatment: state of the art. *Semin Hematol* 2001;38(4 Suppl 12):26-34.
- <sup>18</sup> Kulkarni R, Aledort LM, Berntorp E, Brackman HH, Brown D, Cohen AR, et al. Therapeutic choices for patients with hemophilia and high-titer inhibitors. *Am J Hematol* 2001;67(4):240-6.
- <sup>19</sup> Dimichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia* 2002;8(3):280-7.
- <sup>20</sup> Shapiro A. Inhibitor treatment: state of the art. *Dis Mon* 2003;49(1):22-38.
- <sup>21</sup> Paisley S, Wight J, Currie E, Knight C. The management of inhibitors in haemophilia A: introduction and systematic review of current practice. *Haemophilia* 2003;9(4):405-17.
- <sup>22</sup> Gatti L, Mannucci PM: Use of porcine FVIII in the management of hemophiliacs with inhibitors. *Br J Haematol* 1984; 58:641.

- 
- <sup>23</sup> McMillan CW, Webster WP, Roberts HR, Blythe WB: Continuous infusion of factor VIII in classic hemophilia. *Br J Haematol* 1970; 18:659.
- <sup>24</sup> Bona RD, Weinstein RA, Weisman SJ, et al: The use of continuous infusion of factor concentrates in the treatment of hemophilia. *Am J Hematol* 1994; 45:217.
- <sup>25</sup> Rubinger M, Houston DS, Schwetz N, Woloschuk DM, Israels SJ, Johnston JB. Continuous infusion of porcine factor VIII in the management of patients with factor VIII inhibitors. *Am J Hematol* 1997;56(2):112-8.
- <sup>26</sup> O'Gorman P, Dimichele DM, Kasper CK, Mannucci PM, Santagostino E, Hay CR. Continuous infusion of porcine factor VIII in patients with haemophilia A and high-responding inhibitors: stability and clinical experience. *Haemophilia* 2001;7(6):537-43.
- <sup>27</sup> Schulman S. Continuous infusion. *Haemophilia* 2003;9(4):368-75.
- <sup>28</sup> Rizza CR. The management of haemophiliacs who have antibodies to factor VIII. *Scand J Haematol* 1984; 40(Suppl. 33): 187-93.
- <sup>29</sup> Kesteven PJ, Holland LJ, Lawrie AS, Savidge GF. Inhibitor to factor VIII in mild haemophilia. *Thromb Haemost* 1984;52(1):50-2.
- <sup>30</sup> Mudad R, Kane WH. DDAVP in acquired hemophilia A: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1993;43(4):295-9.
- <sup>31</sup> Santagostino E, Gringeri A, Tagliavacca L, Mannucci PM. Inhibitors to factor VIII in a family with mild hemophilia: molecular characterization and response to factor VIII and desmopressin. *Thromb Haemost* 1995;74(2):619-21.
- <sup>32</sup> Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998;4(4):558-63.
- <sup>33</sup> Gandini G, Franchini M, Manzato F, Lippi G, Aprili G. A combination of prednisone, high-dose intravenous immunoglobulin and desmopressin in the treatment of acquired hemophilia A with high-titer inhibitor. *Haematologica* 1999;84(11):1054.
- <sup>34</sup> Robbins D, Kulkarni R, Gera R, Scott-Emuakpor AB, Bosma K, Penner JA. Successful treatment of high titer inhibitors in mild hemophilia A with avoidance of factor VIII and immunosuppressive therapy. *Am J Hematol* 2001;68(3):184-8.
- <sup>35</sup> Amano K, Arai M, Koshihara K, Suzuki T, Kagawa K, Nishida Y, Fukutake K. Autoantibody to factor VIII that has less reactivity to factor VIII/von Willebrand factor complex. *Am J Hematol* 1995;49(4):310-7.
- <sup>36</sup> Gensana M, Altisent C, Aznar JA, Casana P, Hernandez F, Jorquera JL, Magallon M, Massot M, Puig L. Influence of von Willebrand factor on the reactivity of human factor VIII inhibitors with factor VIII. *Haemophilia* 2001; 7(4):369-74.
- <sup>37</sup> Kallas A, Talpsep T. von Willebrand factor in factor VIII concentrates protects against neutralization by factor VIII antibodies of haemophilia A patients. *Haemophilia* 2001;7(4):375-80.
- <sup>38</sup> Berntorp E. Variation in factor VIII inhibitor reactivity with different commercial factor VIII preparations: is it of clinical importance? *Haematologica* 2003; 88(6):EREPO3.
- <sup>39</sup> Makris M. Systematic review of the management of patients with haemophilia A and inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15 Suppl 1:S25-7.
- <sup>40</sup> Parker ET, Craddock HN, Barrow RT, Lollar P. Comparative immunogenicity of recombinant B domain-deleted porcine factor VIII and Hyate:C in hemophilia A mice presensitized to human factor VIII. *J Thromb Haemost* 2004;2(4):605-11.
- <sup>41</sup> Warriar I, Ewenstein BM, Koerper MA, Shapiro A, Key N, DiMichele D, Miller RT, Pasi J, Rivard GE, Sommer SS, Katz J, Bergmann F, Ljung R, Petrini P, Lusher JM. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(1):23-7.
- <sup>42</sup> Warriar I. Factor IX antibody and immune tolerance. *Vox Sang* 1999;77 Suppl 1:70-1.
- <sup>43</sup> Warriar I, Lusher JM. Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9 Suppl 1:S125-8.

- 
- <sup>44</sup> Lenk H, Bierback U, Schille R. Inhibitor to FIX in hemophilia B patients and nephrotic syndrome in the course of immune tolerance treatment. *Hemophilia* 1996; 2(Suppl 1):104.
- <sup>45</sup> Ekert H, Price DA, Lane JL, Dean FL. A randomized study of factor VIII or prothrombin complex concentrate infusions in children with haemophilia and antibodies to factor VIII. *Aust N Z J Med* 1979;9(3):241-4.
- <sup>46</sup> Pedersen AH, Lund-Hansen T, Bisgaard-Frantzen H, Olsen F, Petersen LC. Autoactivation of human recombinant coagulation factor VII. *Biochemistry* 1989;28(24):9331-6.
- <sup>47</sup> English PJ, Sheppard EM, Wensley RT. Factor VIII inhibitor bypassing activity. *Lancet* 1976;2(7978):207-8.
- <sup>48</sup> Abildgaard CF, Penner JA, Watson-Williams EJ. Anti-inhibitor coagulant complex (Autoplex) for treatment of factor VIII inhibitors in hemophilia. *Blood* 1980; 56: 978-84.
- <sup>49</sup> Hind D, Lloyd-Jones M, Makris M, Paisley S. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with Haemophilia A and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD004449.
- <sup>50</sup> Collins PW, Fields P, Goldman E, et al: The use of rFVIIa to treat a factor IX inhibitor following anaphylaxis with factor IX concentrate. *Blood Coag Fibrinol* 1995; 6:177.
- <sup>51</sup> Warrier I, Lusher JM: Recombinant factor VII (Novoseven) is the most appropriate treatment for children with hemophilia B complicated by inhibitor antibodies and anaphylaxis to FIX containing products. *Blood* 1996; 88(Suppl 1):442a.
- <sup>52</sup> Warrier I: Management of haemophilia B patients with inhibitors and anaphylaxis. *Hemophilia* 1998; 4:574.
- <sup>53</sup> Lechner K, Nowotny C, Krinninger B, Zegner M, Deutsch E. Effect of treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) on factor VIII-antibody level. *Thromb Haemost* 1979;40(3):478-85.
- <sup>54</sup> Manno CS. Treatment options for bleeding episodes in patients undergoing immune tolerance therapy. *Haemophilia* 1999;5 Suppl 3:33-41.
- <sup>55</sup> Wilde JT. Evidence for the use of activated prothrombin complex concentrates (aPCCs) in the treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32 Suppl 1:9-12.
- <sup>56</sup> Lloyd Jones M, Wight J, Paisley S, Knight C. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9(4):464-520.
- <sup>57</sup> Watt RM, Bunitzky K, Faulkner EB, Hart CM, Horan J, Ramstack JM, et al. Treatment of congenital and acquired hemophilia patients by extracorporeal removal of antibodies to coagulation factors: a review of US clinical studies 1987-1990. Hemophilia Study Group. *Transfus Sci* 1992;13(2):233-53.
- <sup>58</sup> Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg BM, Nilsson IM. Immunoabsorption for removal of inhibitors: update on treatments in Malmo-Lund between 1980 and 1995. *Haemophilia* 1998;4(1):16-20.
- <sup>59</sup> Knobl P, Derfler K. Extracorporeal immunoabsorption for the treatment of haemophilic patients with inhibitors to factor VIII or IX. *Vox Sang* 1999;77 Suppl 1:57-64.
- <sup>60</sup> Braun N, Bosch T. Immunoabsorption, current status and future developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9(9):2017-38.
- <sup>61</sup> Jansen M, Schmaldienst S, Banyai S, Quehenberger P, Pabinger I, Derfler K, et al. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoabsorption (Ig-Therasorb). *Br J Haematol* 2001;112(1):91-7.
- <sup>62</sup> Matic G, Bosch T, Ramlow W. Background and indications for protein A-based extracorporeal immunoabsorption. *Ther Apher* 2001;5(5):394-403.
- <sup>63</sup> Boisson-Vidal C, Haouam M, Lakhiani H, Huguet H, Dahri L, Sultan Y, et al. Polystyrene derivatives as candidates for extracorporeal adsorption of Factor VIII antibodies in the management of haemophilic patients. *Vox Sang* 2002; 83(3):214-21.

- 
- <sup>64</sup> Rivard GE, St Louis J, Lacroix S, Champagne M, Rock G. Immunoabsorption for coagulation factor inhibitors: a retrospective critical appraisal of 10 consecutive cases from a single institution. *Haemophilia* 2003;9(6):711-6.
- <sup>65</sup> Huguet HC, Lasne D, Rothschild C, Siali R, Jozefonvicz J. Extracorporeal adsorption of anti-factor VIII allo-antibodies on randomly functionalized polystyrene resins. *Thromb Haemost* 2004;91(2):259-66.
- <sup>66</sup> Key NS, Aledort LM, Beardsley D *et al.* Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998; 80: 912-8.
- <sup>67</sup> Ingerslev J, Thykjaer H, Scheibel E. Approaches towards successful home treatment in patients with inhibitors. *Eur J Haematol* 1998; 63(Suppl.): 11-4.
- <sup>68</sup> Laurian Y, Goudemand J, Negrier C *et al.* Use of recombinant activated factor VII as first-line therapy for bleeding episodes in haemophiliacs with factor VIII or IX inhibitors (NOSEPAC study). *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9(Suppl. 1): 155-6.
- <sup>69</sup> Santagostino E, Gringeri A, Mannucci PM. Home treatment with recombinant activated factor VII in patients with factor VIII inhibitors: the advantages of early intervention. *Br J Haematol* 1999; 104: 22-6.
- <sup>70</sup> Leggett PL, Doyle D, Smith WB, Culpepper W, 3rd, Cooper S, Ochsner JL. Elective cardiac operation in a patient with severe hemophilia and acquired factor VIII antibodies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87(4):556-60.
- <sup>71</sup> Negrier C. The concept of recombinant factor VIIa megadose for treating bleeding episodes in high-titer inhibitor patients with hemophilia: toward an expanding indication? *J Thromb Haemost* 2003;1(3):423-4.
- <sup>72</sup> Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, Martinowitz U. A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated factor VII (NovoSeven). *J Thromb Haemost* 2003;1(3):450-5.
- <sup>73</sup> Abshire TC. Dose optimization of recombinant factor VIIa for control of mild to moderate bleeds in inhibitor patients: Improved efficacy with higher dosing. *Semin Hematol* 2004;41(1 Suppl 1):3-7.
- <sup>74</sup> Seremetis S. Dose optimization of recombinant factor VIIa in the treatment of acute bleeding in haemophilia-associated inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14 Suppl 1:S29-30.
- <sup>75</sup> Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2004;2(6):899-909.
- <sup>76</sup> Bech RM. Recombinant factor VIIa in joint and muscle bleeding episodes. *Haemostasis* 1996; 26(Suppl. 1): 135-8.
- <sup>77</sup> McPherson J, Teague L, Lloyd J *et al.* Experience with recombinant factor VIIa in Australia and New Zealand. *Haemostasis* 1996; 26(Suppl. 1): 109-17.
- <sup>78</sup> Lusher J, Ingerslev J, Roberts H, Hedner U. Clinical experience with recombinant factor VIIa. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 119-28.
- <sup>79</sup> Scharrer I. Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia* 1999; 5: 253-9.
- <sup>80</sup> Arkin S, Blei F, Fettes J *et al.* Human coagulation factor FVIIa (recombinant) in the management of limb-threatening bleeds unresponsive to alternative therapies: results from the NovoSeven emergency-use programme in patients with severe haemophilia or with acquired inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 255-9.
- <sup>81</sup> Liebman HA, Chediak J, Fink KI, Galvez AG, Shah PC, Sham RL. Activated recombinant human coagulation factor VII (rFVIIa) therapy for abdominal bleeding in patients with inhibitory antibodies to factor VIII. *Am J Hematol* 2000; 63: 109-13.
- <sup>82</sup> Lusher JM. Recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of internal bleeding in patients with factor VIII and IX inhibitors. *Haemostasis* 1996; 26(Suppl. 1): 124-30.
- <sup>83</sup> Rice KM, Savidge GF. NovoSeven (recombinant factor VIIa) in central nervous systems bleeds. *Haemostasis* 1996; 26(Suppl. 1): 131-4.

- 
- <sup>84</sup> Arkin S, Cooper HA, Hutter JJ *et al.* Activated recombinant human coagulation factor VII therapy for intracranial hemorrhage in patients with hemophilia A or B with inhibitors. Results of the Novoseven emergency-use program. *Haemostasis* 1998; 28: 93-8.
- <sup>85</sup> Friederich PW, Wever PC, Briet E, Doorenbos CJ, Levi M. Successful treatment with recombinant factor VIIa of therapy-resistant severe bleeding in a patient with acquired von Willebrand disease. *Am J Hematol* 2001;66(4):292-4.
- <sup>86</sup> Cooper HA, Jones CP, Campion E, Roberts HR, Hedner U. Rationale for the use of high dose rFVIIa in a high-titre inhibitor patient with haemophilia B during major orthopaedic procedures. *Haemophilia* 2001;7(5):517-22.
- <sup>87</sup> Barthels M. Clinical efficacy of prothrombin complex concentrates and recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding episodes in patients with factor VII and IX inhibitors. *Thromb Res* 1999;95(4 Suppl 1):S31-8.
- <sup>88</sup> Roberts HR. Clinical experience with activated factor VII: focus on safety aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9 Suppl 1:S115-8.
- <sup>89</sup> Scharrer I. Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia* 1999; 5: 253-9.
- <sup>90</sup> Roberts HR, Monroe DM, 3rd, Hoffman M. Safety profile of recombinant factor VIIa. *Semin Hematol* 2004;41(1 Suppl 1):101-8.
- <sup>91</sup> Peerlinck K, Vermeylen J. Acute myocardial infarction following administration of recombinant activated factor VII (Novo Seven) in a patient with haemophilia A and inhibitor. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1775-6.
- <sup>92</sup> Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus FVIII bypassing activity. *J Thromb Haemost* 2004; DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00944.x.
- <sup>93</sup> Lusher JM, Blatt PM, Penner JA *et al.* Autoplex versus proplex: a controlled, double-blind study of effectiveness in acute hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Blood* 1983; 62: 1135-8.
- <sup>94</sup> Sjamsoedin LJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP *et al.* The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial. *N Engl J Med* 1981; 305: 717-21.
- <sup>95</sup> Abildgaard CF, Penner JA, Watson-Williams EJ. Anti-inhibitor coagulant complex (Autoplex) for treatment of factor VIII inhibitors in hemophilia. *Blood* 1980; 56: 978-84.
- <sup>96</sup> Hilgartner MW, Natterud GL. The use of factor eight inhibitor by-passing activity (FEIBA immuno) product for treatment of bleeding episodes in hemophiliacs with inhibitors. *Blood* 1983; 61: 36-40.
- <sup>97</sup> Kantrowitz JL, Lee ML, McClure DA, Kingdon HS, Thomas WR. Early experience with the use of anti-inhibitor coagulant complex to treat bleeding in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Clin Ther* 1987; 9: 405-19.
- <sup>98</sup> Hilgartner M, Aledort L, Andes A, Gill J. Efficacy and safety of vapor-heated anti-inhibitor coagulant complex in hemophilia patients. FEIBA Study Group. *Transfusion* 1990; 30: 626-30.
- <sup>99</sup> Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1113-9.
- <sup>100</sup> Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002;8(2):83-90.
- <sup>101</sup> White GC, 2nd. Seventeen years' experience with Autoplex/Autoplex T: evaluation of inpatients with severe haemophilia A and factor VIII inhibitors at a major haemophilia centre. *Haemophilia* 2000;6(5):508-12.
- <sup>102</sup> Green D. Complications associated with the treatment of haemophiliacs with inhibitors. *Haemophilia* 1999;5 Suppl 3:11-7.

- 
- <sup>103</sup> Mizon P, Goudemand J, Jude B, Marey A. Myocardial infarction after FEIBA therapy in a hemophilia-B patient with a factor IX inhibitor. *Ann Hematol* 1992; 64: 309-11.
- <sup>104</sup> Schimpf K, Zeltsch C, Zeltsch P. Myocardial infarction complicating activated prothrombin complex concentrate substitution in patient with hemophilia A. *Lancet* 1982; 2: 1043.
- <sup>105</sup> Chavin SI, Siegel DM, Rocco TA Jr, Olson JP. Acute myocardial infarction during treatment with an activated prothrombin complex concentrate in a patient with factor VIII deficiency and a factor VIII inhibitor. *Am J Med* 1988; 85: 245-9.
- <sup>106</sup> Gruen DR, Winchester PH, Brill PW, Ramirez E. Magnetic resonance imaging of myocardial infarction during prothrombin complex concentrate therapy of hemophilia A. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 271-2.
- <sup>107</sup> Karayalcin G, Goldberg B, Cherrick I, Kurer C, Bierman F, Lanzkowsky P. Acute myocardial infarction complicating prothrombin complex concentrate therapy in an 8-year-old boy with hemophilia A and factor VIII inhibitor. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15: 416-9.
- <sup>108</sup> Agrawal BL, Zerkowitz L, Hletko P. Acute myocardial infarction in a young hemophiliac patient during therapy with factor IX concentrate and epsilon aminocaproic acid. *J Pediatr* 1981; 98: 931-3.
- <sup>109</sup> Hemker HC, Beguin S. Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential. *Thromb Haemost* 1995;74(1):134-8.
- <sup>110</sup> Al Dieri R, Peyvandi F, Santagostino E, Giansily M, Mannucci PM, Schved JF, Beguin S, Hemker HC. The thrombogram in rare inherited coagulation disorders: its relation to clinical bleeding. *Thromb Haemost* 2002;88(4):576-82.
- <sup>111</sup> Hemker HC, Al Dieri R, Beguin S. Thrombin generation assays: accruing clinical relevance. *Curr Opin Hematol* 2004;11(3):170-5.
- <sup>112</sup> Turecek PL, Varadi K, Keil B, Negrier C, Berntorp E, Astermark J, et al. Factor VIII inhibitor-bypassing agents act by inducing thrombin generation and can be monitored by a thrombin generation assay. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33(1):16-22.
- <sup>113</sup> Hemker HC, Giesen P, AlDieri R, Regnault V, de Smed E, Wagenvoord R, et al. The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32(5-6):249-53.
- <sup>114</sup> Varadi K, Negrier C, Berntorp E, Astermark J, Bordet JC, Morfini M, et al. Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. *J Thromb Haemost* 2003;1(11):2374-80.
- <sup>115</sup> Carr ME, Jr., Martin EJ, Kuhn JG, Ambrose H, Fern S, Bryant PC. Monitoring of hemostatic status in four patients being treated with recombinant factor VIIa. *Clin Lab* 2004;50(9-10):529-38.
- <sup>116</sup> Rosenfeld SB, Watkinson KK, Thompson BH, Macfarlane DE, Lentz SR. Pulmonary embolism after sequential use of recombinant factor VIIa and activated prothrombin complex concentrate in a factor VIII inhibitor patient. *Thromb Haemost* 2002; 87: 925-6.
- <sup>117</sup> Bui JD, Despotis GD, Trulock EP, Patterson GA, Goodnough LT. Fatal thrombosis after administration of activated prothrombin complex concentrates in a patient supported by extracorporeal membrane oxygenation who had received activated recombinant factor VII. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 852-4.
- <sup>118</sup> Key NS, Christie B, Henderson N, Nelsestuen GL. Possible synergy between recombinant factor VIIa and prothrombin complex concentrate in hemophilia therapy. *Thromb Haemost* 2002; 88: 60-5.
- <sup>119</sup> Schneiderman J, Nugent DJ, Young G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2004;10(4):347-51.
- <sup>120</sup> Prentice CR. Indications for antifibrinolytic therapy. *Thromb Diath Haemorrh* 1975;34(3):634-43.

- 
- <sup>121</sup> Zech R, Strother SV. Maintenance of hemostasis during exodontia in two hemophiliacs with factor VIII inhibitors. *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41: 53-6.
- <sup>122</sup> Forbes CD, Prentice CR. Renal disorders in haemophilia A and B. *Scand J Haematol Suppl* 1977;30:43-50.
- <sup>123</sup> van Itterbeek H, Vermeylen J, Verstraete M. High obstruction of urine flow as a complication of the treatment with fibrinolysis inhibitors of haematuria in haemophiliacs. *Acta Haematol* 1968;39(4):237-42.
- <sup>124</sup> Kassell NF, Haley EC, Torner JC. Antifibrinolytic therapy in the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurosurg* 1986;33:137-45.
- <sup>125</sup> Kasper CK. Human factor VIII for bleeding in patients with inhibitors. *Vox Sang* 1999; 77(Suppl. 1): 47-8.
- <sup>126</sup> Scharf R, Kucharski W, Nowak T. Surgery in hemophilia A patients with factor VIII inhibitor: 10-year experience. *World J Surg* 1996; 20: 1171-81.
- <sup>127</sup> Brettler DB, Forsberg AD, Levine PH *et al*. The use of porcine factor VIII concentrate (Hyate:C) in the treatment of patients with inhibitor antibodies to factor VIII. A multicenter US experience. *Arch Int Med* 1989; 149: 1381-5.
- <sup>128</sup> Hay CR, Lozier JN, Lee CA *et al*. Safety profile of porcine factor VIII and its use as hospital and home-therapy for patients with haemophilia-A and inhibitors: the results of an international survey. *Thromb Haemost* 1996; 75: 25-9.
- <sup>129</sup> Tjonnfjord GE, Brinch L, Gedde-Dahl T, Brosstad FR. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX. *Haemophilia* 2004;10(2):174-8.
- <sup>130</sup> Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD, Wallny T, Hvid I, Berntorp E, Rivard GE, *et al*. Elective orthopaedic surgery for inhibitor patients. *Haemophilia* 2003;9(5):625-31.
- <sup>131</sup> Agrestini F, Solinas S, Marinelli M, Avvisati G, Badia D, Mazzucconi MG. Activated prothrombin complex concentrates in dental extractions and oral and minor surgery in hemophiliacs with high-titer inhibitors. In: Mariani G, Russo MA, Mandelli F, eds. *Activated Prothrombin Complex Concentrates*. New York: Praeger, 1982: 168-75.
- <sup>132</sup> Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80: 773-8.
- <sup>133</sup> DiMichele D. The use of recombinant factor VIIa (Novoseven) for central catheter insertion: an international experience. *Thromb Haemost* 1997; 77(S): 167.
- <sup>134</sup> Hedner U, Glazer S, Falch J. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeding episodes in patients with inherited and acquired bleeding disorders. *Transfus Med Rev* 1993; 7: 78-83.
- <sup>135</sup> Schulman S. Safety, efficacy and lessons from continuous infusion with rFVIIa. *Haemophilia* 1998; 4: 564-7.
- <sup>136</sup> Ettingshausen CE, Auerswald G, Auberger K, Sagner IM, Kreuz W. Efficacy and safety of continuous infusion of recombinant factor VIIa in pediatric hemophilia A patients with high titer inhibitors. *Blood* 1999; 94: 1052.
- <sup>137</sup> Lorenzo JI, Montoro JM, Aznar JA. Postoperative use of rFVIIa by continuous infusion in a haemophilic boy. *Haemophilia* 1999;5(2):135-8.
- <sup>138</sup> Tagariello G, De Biasi E, Gajo GB, Risato R, Radossi P, Davoli PG, *et al*. Recombinant FVIIa (NovoSeven) continuous infusion and total hip replacement in patients with haemophilia and high titre of inhibitors to FVIII: experience of two cases. *Haemophilia* 2000;6(5):581-3.
- <sup>139</sup> Jimenez-Yuste V, Villar A, Morado M, Canales M, Hernandez MC, Sanjurjo MJ, *et al*. Continuous infusion of recombinant activated factor VII during caesarean section delivery in a patient with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2000;6(5):588-90.
- <sup>140</sup> Santagostino E, Morfini M, Rocino A, Baudo F, Scaraggi FA, Gringeri A. Relationship between factor VII activity and clinical efficacy of recombinant factor VIIa given by continuous infusion to patients with factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost* 2001; 86: 954-8.

- <sup>141</sup> Smith MP, Ludlam CA, Collins PW *et al.* Elective surgery on factor VIII inhibitor patients using continuous infusion of recombinant activated factor VII. *Thromb Haemost* 2001; 86: 949-53.
- <sup>142</sup> Ludlam CA, Smith MP, Morfini M, Gringeri A, Santagostino E, Savidge GF. A prospective study of recombinant activated factor VII administered by continuous infusion to inhibitor patients undergoing elective major orthopaedic surgery: a pharmacokinetic and efficacy evaluation. *Br J Haematol* 2003;120(5):808-13.
- <sup>143</sup> Tagariello G, Bisson R, Radossi P, Petris U, Zanardo G, De Biasi E, *et al.* Concurrent total hip and knee replacements in a patient with haemophilia with inhibitors using recombinant factor VIIa by continuous infusion. *Haemophilia* 2003;9(6):738-40.
- <sup>144</sup> Ewenstein BM. Continuous infusion of recombinant factor VIIa: continue or not? *Thromb Haemost* 2001;86(4):942-4.
- <sup>145</sup> Brackman HH, Gormsen J. Massive factor VIII infusion in haemophiliac with factor VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977; 2: 933.
- <sup>146</sup> Kreuz W, Ehrenforth S, Funk M *et al.* Immune tolerance therapy in pediatric haemophiliacs with factor VIII inhibitors: 14 years follow up. *Haemophilia* 1995; 1: 24-32.
- <sup>147</sup> Hilgartner MW, Makiperna A, Dimichele DM. Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia* 2003;9(3):261-8.
- <sup>148</sup> Saxon BR, Shanks D, Jory CB, Williams V. Effective prophylaxis with daily recombinant factor VIIa (rFVIIa-Novoseven) in a child with high titre inhibitors and a target joint. *Thromb Haemost* 2001;86(4):1126-7.
- <sup>149</sup> Brackmann HH, Effenberger E, Hess L, Schwaab R, Oldenburg J. NovoSeven in immune tolerance therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11 Suppl 1:S39-44.

## **9. RINGRAZIAMENTI**

Alla stesura di queste linee guida hanno contribuito in diversa misura tutti i componenti dell'Associazione Italiana dei Centri Emofilia, che hanno avuto la pazienza di rileggere più volte le diverse stesure, valutandone la correttezza ed approvandole in via definitiva.

Queste linee guida devono quindi essere ritenute il prodotto scientifico di tutti i membri dell'AICE e a tutti va tributato un caloroso ringraziamento.

Un particolare riconoscimento va a quanti hanno ritenuto di apportare correzioni di merito e di forma, con contributi personali di tutto rilievo:

Pier Mannuccio Mannucci, Franco Baudo, Giancarlo Castaman, Augusto Federici, Alfonso Iorio, Gabriella Mazzucconi, Massimo Morfini, Angiola Rocino.