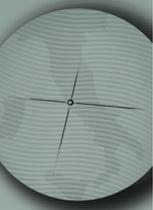


GESTIONE DELL'EMOFILIA  
ACQUISITA NEL CONTESTO  
ASSISTENZIALE ITALIANO:  
DESCRIZIONE DI UNA SERIE DI CASI



LA STESURA DEL LAVORO E' STATA REALIZZATA CON LA COLLABORAZIONE DI PREX,  
ATTRAVERSO UN CONTRIBUTO NON CONDIZIONATO DI NOVONORDISK.

GLI AUTORI SI ASSUMONO LA COMPLETA RESPONSABILITÀ DEI CONTENUTI E  
DELLE CONCLUSIONI RIPORTATE NEL MANOSCRITTO. NOVO NORDISK NON HA INFLUENZATO  
IN NESSUN MODO I CONTENUTI DELLA PUBBLICAZIONE.



# Gestione dell'Emofilia Acquisita nel contesto assistenziale italiano: descrizione di una serie di casi

M. Marietta<sup>1</sup>, A.M. Cerbone<sup>2</sup>, A. Coppola<sup>3</sup>, G. Giuffrida<sup>4</sup>, S. Siragusa<sup>5</sup>

<sup>1</sup>UC Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena; <sup>2</sup>Centro di Riferimento Regionale per Emocoagulopatie Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", Napoli; <sup>3</sup>SSD Centro Hub Emofilia e Malattie Emorragiche Congenite, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; <sup>4</sup>Divisione Clinicizzata di Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele", Catania; <sup>5</sup>U.O. di Ematologia, AOU Policlinico di Palermo

Corrispondenza: Marco Marietta, MD; UOS "Malattie della Coagulazione" – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena – via del Pozzo 71 – 41124 Modena - Tel +390594224640; fax 4224429; e-mail: marco.marietta@unimore.it

Key words: acquired hemophilia A, recombinant activated factor VII, acquired inhibitors, major bleeding

## INTRODUZIONE

L'Emofilia A Acquisita (EAA) è una patologia autoimmune determinata dalla produzione di autoanticorpi IgG neutralizzanti diretti contro il fattore VIII [FVIII] endogeno [1].

L'EAA è una patologia rara, con una incidenza annua stimata nella popolazione di circa 1.5 casi per milione /anno [2,3], ed una frequenza che aumenta con l'età: è estremamente rara nei bambini, presenta un primo picco nelle donne fra i 20 e 40 anni, per le forme associate alla gravidanza [4], e diventa significativamente più frequente dopo i 65 anni. Nei due registri più recenti che hanno incluso più di 100 casi la mediana dell'età alla diagnosi era rispettivamente di 78 e 74 anni, con più dell'80% dei pazienti maggiori di 65 anni [2,3].

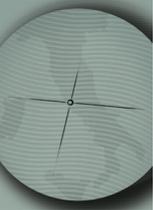
Nella metà circa dei casi l'EAA è idiopatica, ma in una quota significativa può essere associata a neoplasia (6.4%–18.4%), malattie autoimmuni (9.4%–17.0%), infezioni, malattie dermatologiche, e farmaci, oltre che alla gravidanza, come già accennato [1-3].

La manifestazione clinica principale dell'EAA è l'emorragia, presente in più del

90% dei pazienti all'esordio; il sanguinamento è spontaneo in tre quarti circa dei casi, e grave nel 70%, intendendo per grave un'emorragia che comporta anemizzazione con un valore di emoglobina [Hb] < 8 g/dl o una perdita acuta di Hb <2 g/dl [2,3].

Le emorragie più comuni nell'EAA sono quelle sottocutanee, anche notevolmente estese (>80%), seguite dalle emorragie gastrointestinali (>20%), dagli ematomi muscolari (>40%), e con minore frequenza da emorragie genitourinarie, retroperitoneali, ed anche intracraniche, che benché rare sono gravemente invalidanti e potenzialmente fatali [1-3]. Gli ematomi, tipiche manifestazioni dell'emofilia A congenita, sono invece rari nelle forme acquisite. Solo in una minoranza dei casi (circa 7% nel Registro Europeo prospettico EACH2, la più ampia raccolta di casi ad oggi descritta in letteratura [2]) l'EAA non si associa a sanguinamento e viene diagnosticata nell'ambito di indagini per altre patologie o in vista di una procedura invasiva.

L'EAA è una patologia grave non solo per l'incidenza di emorragie gravi, ma anche per l'elevata mortalità, stimata superiore al



20% nei pazienti di oltre 65 anni e con altre comorbidità, che nella maggioranza dei casi costituiscono la principale causa di morte. Una quota piccola ma non trascurabile di pazienti, valutata nell'ordine del 3% (17% delle morti) nel registro EACH2 e del 9% in quello dell'UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), muore direttamente per le manifestazioni emorragiche [2,3].

L'EAA è una patologia di difficile gestione, non solo per le competenze specialistiche necessarie per gli approcci di trattamento, ma già a partire dalla sua identificazione: essa si manifesta inattesa, in soggetti senza una significativa storia emorragica precedente, ed in contesti clinici ed assistenziali molto eterogenei, che vanno dalla medicina d'urgenza alla ginecologia o alla geriatria, nei quali questa patologia spesso non viene prontamente riconosciuta e trattata, tanto che la letteratura riporta un ritardo diagnostico di più di una settimana rispetto alla comparsa delle manifestazioni emorragiche in un terzo dei casi [3].

Inoltre la rarità della patologia rende impossibile poter disporre di evidenze solide, provenienti da trial clinici controllati di buona qualità metodologica, e pertanto le Linee Guida pubblicate non possono che formulare raccomandazioni per la gestione dell'EAA basate su evidenze di qualità moderata o bassa [5-7], in quanto provenienti da registri o da serie di casi, con i noti limiti metodologici di quest'approccio [8-15].

A questo proposito va ricordato che il registro con la più ampia popolazione studiata (EACH-2) ha incluso appena il 12% della popolazione attesa in base all'epidemiologia della patologia, il che riduce fortemente la generalizzabilità delle informazioni che se ne ricavano [3].

Per questo motivo è fondamentale impostare un programma capillare di sensibilizzazione e formazione, che da un lato raggiunga il maggior numero possibile degli specialisti potenzialmente coinvolti nella diagnosi e nella cura dei pazienti con EAA, e nello stesso tempo promuova una raccolta di dati puntuali per fornire un quadro preciso ed aggiornato di come questa complessa patologia venga gestita nel contesto assistenziale italiano. Sono infatti, disponibili pochi dati da studi condotti in Italia, che si limitano ad un Registro condotto nei primi anni 2000 [15] e a case reports, anche se diversi Centri italiani hanno fornito contributi rilevanti al Registro EACH2.

In generale, gli studi disponibili in letteratura evidenziano come per il trattamento delle emorragie nell'EAA l'agente emostatico più utilizzato sia il fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa, NovoSeven, Novo Nordisk, Danimarca), con ampie evidenze di efficacia (in oltre il 90% dei casi, specie se utilizzato in prima linea) e sicurezza, in particolare riguardo alle complicanze tromboemboliche, temute in questi pazienti spesso anziani con concomitanti fattori di rischio cardiovascolari [2,8,11,13,15].

In questo lavoro verranno presentati i risultati di un programma di disease awareness e raccolta dati retrospettivi (Progetto 'Emofilia Acquisita in Real Life' - EARLy), promosso grazie ad un contributo educativo non condizionato da parte di NovoNordisk con il supporto di una agenzia esterna (Prex), che ha coinvolto specialisti italiani di diverse estrazioni che avevano avuto esperienza diretta dell'uso del rFVIIa per il trattamento di episodi emorragici in pazienti con EAA.

## MATERIALI E METODI

L'Agenzia PREX ha provveduto a selezionare un Board di esperti nelle patologie emorragiche congenite ed acquisite, rappresentato dagli estensori del presente documento. I membri del Board hanno quindi provveduto ad identificare gli specialisti operanti in diversi ospedali distribuiti su tutto il territorio italiano che avevano avuto esperienza diretta della gestione di pazienti con EAA negli ultimi 10 anni.

Questi specialisti sono stati invitati ad inserire i dati clinici relativi ai casi trattati su una piattaforma informatica condivisa; i criteri di inclusione sono stati:

- Diagnosi provata di EAA, valutata mediante dosaggio del FVIII e degli inibitori del FVIII con metodo Bethesda o Nijmegen nei 2 anni precedenti;
- Gestione diretta del paziente da parte dello Specialista coinvolto, anche solo in una fase del percorso assistenziale;
- Utilizzo del fattore VII attivato ricombinante come farmaco emostatico in almeno un episodio emorragico del paziente incluso.

Per ogni paziente sono stati raccolti:

- Caratteristiche demografiche e cliniche: età; sesso; data insorgenza sintomi; data della diagnosi; patologie concomitanti; tipologia sintomi (emorragia maggiore/

TABELLA 1

## CRITERI DI EFFICACIA DEL TRATTAMENTO EMOSTATICO CON rFVIIa (REGISTRO USA)

- ✓ *bleeding stopped,*
- ✓ *bleeding slowed, but not stopped*
- ✓ *No improvement (with additional subclassifications)*
- ✓ *inadequate rFVIIa trial*

minore); reparto di prima accoglienza (specializzato in malattie emorragiche sì/no); FVIII alla diagnosi; titolo inibitore alla diagnosi; durata degenza presso il reparto di prima accoglienza (gg); tempo trascorso fra l'insorgenza dei sintomi e la presa in carico come consulenza o ricovero da parte di un reparto specializzato in malattie emorragiche (gg);

- Trattamento con rFVIIa: sede del sanguinamento; numero di episodi; dose utilizzata; numero di dosi utilizzate; durata della terapia emostatica con rFVIIa; efficacia della terapia emostatica con rFVIIa secondo i criteri del registro USA [Tabella I];
- Terapia immunosoppressiva ed esito; recidiva clinica (ricomparsa di emorragia) e di laboratorio (riduzione dei livelli di FVIII e/o positività dell'anticorpo inibitore);
- Outcome.

Questo studio riporta i risultati dell'analisi dei dati relativi ai primi due punti su indicati. Tutti i dati sono stati raccolti retrospettivamente ed in forma anonima, ed analizzati in modo aggregato, e pertanto non è stato necessario raccogliere il consenso informato da parte del paziente, né sottoporre lo studio al parere dei Comitati Etici locali.

Trattandosi di una raccolta retrospettiva di casi, l'analisi statistica è stata condotta in forma descrittiva valutando media, mediana e range interquartile dei parametri giudicati più significativi, utilizzando il software Microsoft Excel.

## RISULTATI

Sono stati raccolti 50 casi di EAA (26 maschi, 24 femmine), così distribuiti per area geografica di segnalazione: 12 provenienti dal Nord Italia, 13 dal Centro e 25 dal Sud ed Isole.

L'età media dei soggetti inclusi era di

64 anni (range 20-92), come atteso con una distribuzione non omogenea per fasce di età, in quanto 36 casi avevano un'età >65 anni, e solo 6 erano compresi nella fascia fra 18 e 35 anni, tutti attribuibili a forme post-partum.

L'EAA era associata alla gravidanza in 6 casi (12%), a patologie autoimmuni, reumatologiche o dermatologiche in 8 casi (16%), a farmaci (FANS) in 4 casi (8%) e a neoplasie in 8 casi (16%), mentre si era presentata in forma idiopatica in 24 casi (48%).

Sono stati registrati 89 episodi emorragici, 79 (89%) dei quali gravi; 64 di questi erano spontanei, 12 post-chirurgici, 6 post-partum e 7 post-trauma.

Il valore medio dei livelli plasmatici di FVIII osservato al momento della diagnosi di EA era del 3.4% (range 0-12%); la Tabella II riporta la distribuzione dei valori di FVIII divisi per quintili. Come si può osservare, la maggioranza dei pazienti aveva livelli di fattore fortemente ridotti (60% < a 3%, di cui 38% < 1%).

Il titolo medio degli anticorpi anti-FVIII osservato al momento della diagnosi era di 52 Unità Bethesda (BU) (range 0.001-716); la Tabella III riporta la distribuzione anticorpale riscontrata al momento della diagnosi; quasi la metà dei pazienti (46%) aveva un titolo anticorpale elevato, > 10 Unità Bethesda (BU).

I dati relativi al ritardo diagnostico, vale a dire l'intervallo di tempo in giorni fra la comparsa della sintomatologia emorragica e la diagnosi di EAA sono ampiamente dispersi ed incompleti. Nel 12% dei casi non è stato possibile ricavare questo dato dai report forniti dai centri, e in un altro 26% dei casi è stato semplicemente indicato come "nello stesso mese".

Nei 31 casi per i quali questo dato è riportato in modo puntuale, il ritardo diagnostico medio è stato di 11 giorni, ma con un'ampia variabilità risultata così distribuita: < 2 giorni 19%, 3-5 giorni 26%, 6-10 giorni 13%, 11-30 giorni 16%. In 8 casi (26%) sono trascorsi più di 30 giorni fra la comparsa delle manifestazioni emorragiche e

TABELLA 2

FVIII ALLA DIAGNOSI (%)

**FVIII alla diagnosi (%)**

- ≤ 1%: 19 pazienti
- Tra 1,1 e 3%: 11 pazienti
- Tra 3,1 e 5%: 8 pazienti
- Tra 5,1 e 10%: 10 pazienti
- > 10%: 2 pazienti

**Tot pazienti 50**  
**Valore medio FVIII: 3,4%**

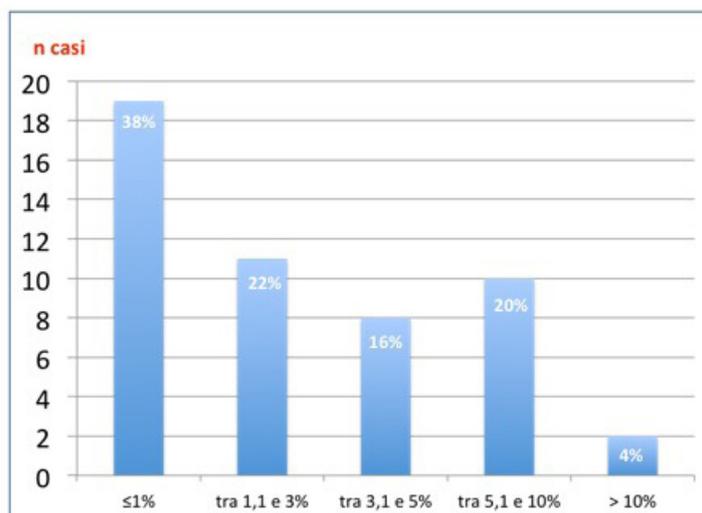
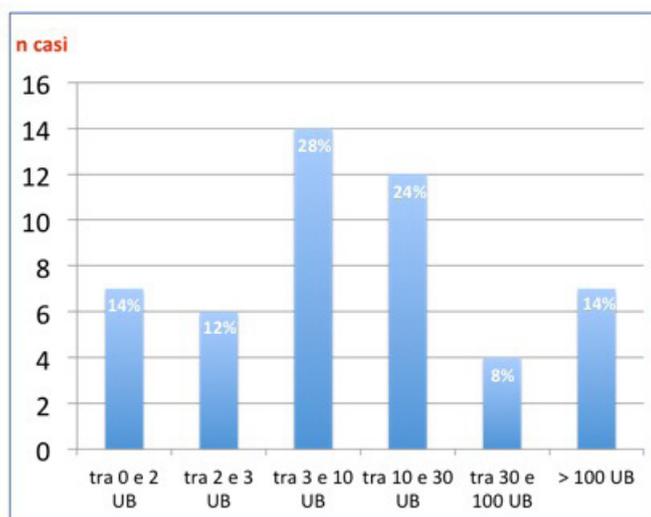


TABELLA 3

TITOLO INIBITORE ALLA DIAGNOSI (UB)

- Tra 0 e 2 UB: 7 pazienti
- Tra 2 e 3 UB: 6 pazienti
- Tra 3 e 10 UB: 14 pazienti
- Tra 10 e 30 UB: 12 pazienti
- Tra 30 e 100 UB: 4 pazienti
- > 100 UB: 7 pazienti

**Tot pazienti 50**  
**Valore medio Inibitore: 52UB**



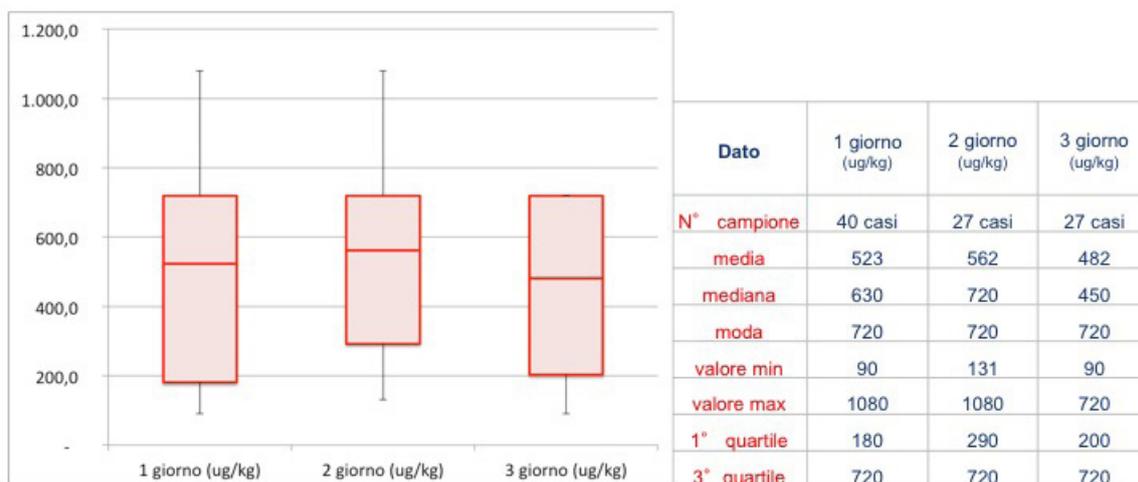
la corretta formulazione della diagnosi.

Da segnalare il dato relativo al tempo intercorso fra la comparsa dei sintomi e la presa in carico da parte di un Centro specializzato nella cura dell'emofilia: nei 37 casi per i quali il dato è disponibile la presa in carico specialistica è avvenuta in meno di 24 ore nel 40% dei casi, da 1 a 3 giorni nel 16%, fra 4 e 7 giorni nel 30% e fra 8 e 17 giorni nel 14%.

Leggermente diversi sono i dati relativi all'intervallo di tempo trascorso fra l'insorgenza dei sintomi e l'inizio della terapia emostatica con rFVIIa. Nei 45 casi per i quali questo dato è riportato in modo puntuale, il tempo medio trascorso fra inizio dell'emorragia e inizio del trattamento emostatico è stato di 13 giorni, così distribuito: < 24 ore 20%, 2-3 giorni 22%, 4-7 giorni 27%, 8-30 giorni 27%. In 2 casi (4%)

FIGURA 1

## DOSE MEDIA FARMACO UTILIZZATO (UG/KG)

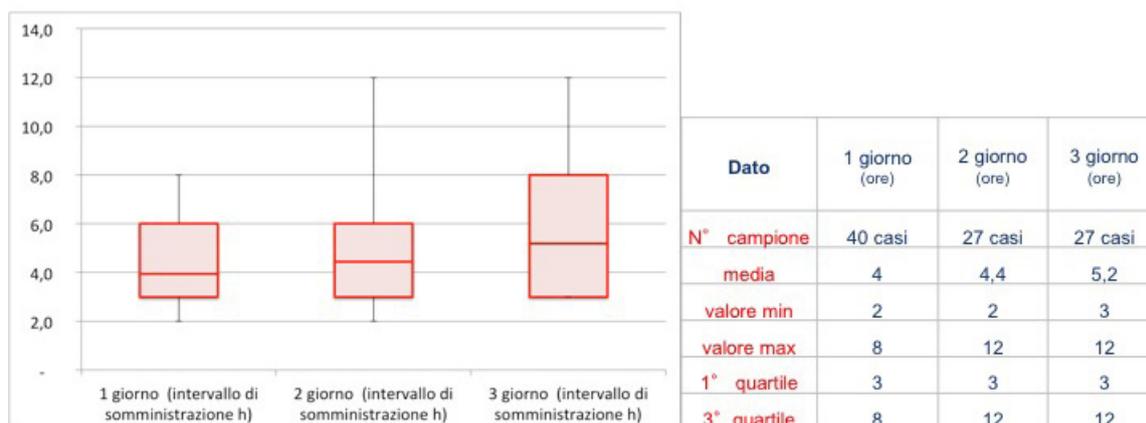


NB: Area rettangolare: 75% dei valori

FIGURA 2

## INTERVALLI DI SOMMINISTRAZIONE (ORE)

<b>1° giorno:</b> Intervalli ≤ a tre ore: 25/40 (63%) Intervalli > a tre ore: 15/40 (37%)	<b>2° giorno:</b> Intervalli ≤ a tre ore: 15/27 (55%) Intervalli > a tre ore: 12/27 (45%)	<b>3° giorno:</b> Intervalli ≤ a tre ore: 13/27 (48%) Intervalli > a tre ore: 14/27 (52%)
---	---	---



NB: Area rettangolare: 75% dei valori

sono trascorsi più di 30 giorni fra la comparsa delle manifestazioni emorragiche e l'inizio del trattamento emostatico con rFVIIa.

Il trattamento con rFVIIa, si è dimostrato efficace nel 98% dei casi, considerando sia i casi in cui il sanguinamento è cessato sia quelli in cui si è ridotto (vedi Tabella I). In un solo caso (2%) il trattamento con rFVIIa è stato giudicato inefficace.

La Figura 1 riporta le dosi medie di rFVIIa

utilizzate nelle prime 3 giornate di trattamento; la dose media per bolo somministrato è stata di 90 µg/kg.

La Figura 2 riporta gli intervalli di somministrazione del farmaco in ore nello stesso intervallo di tempo.

Per quanto riguarda la durata del trattamento con rFVIIa, sono disponibili i dati relativi a 49 episodi emorragici. La mediana

della durata del trattamento con rFVIIa è stata di 5 giorni (range 1-27 giorni), così distribuita: 1-3 giorni 41%, 4-7 giorni 27%, 8-15 giorni 18%, 15-30 giorni 14%.

I dati relativi al follow-up sono disponibili per 49 pazienti: 31 (63%) non hanno avuto recidive di malattia nel periodo di follow-up di 12 mesi, 13 (27%) hanno avuto recidiva clinica e di laboratorio, 4 (8%) recidiva solo di laboratorio, 1 (2%) solamente una recidiva clinica, intendendo un nuovo evento emorragico anche se con valori di FVIII nella norma e inibitore assente.

I dati relativi alla tempistica delle recidive sono disponibili solo per 14 pazienti: in 9 casi la recidiva si è manifestata entro un mese dalla fine del trattamento immunosoppressivo, nei restanti 5 fra 3 mesi e 1 anno.

In nessun paziente sono stati segnalati eventi tromboembolici né durante la fase di trattamento emostatico né nel periodo di follow-up.

## DISCUSSIONE

L'EAA è una patologia rara, anche se forse meno di quanto sia comunemente percepito, stando ai dati dei registri internazionali che mostrano come sia ampiamente sottodiagnosticata [3]. La raccolta di casi clinici e la loro condivisione fra tutti gli specialisti, spesso anche di estrazione molto differente, coinvolti nella loro gestione, è di fondamentale importanza per aumentare le conoscenze su di una malattia che proprio per le sue caratteristiche di rarità non può avvalersi di evidenze scientifiche solide basate su studi controllati di elevata qualità metodologica.

In questo lavoro abbiamo presentato la più ampia casistica di pazienti affetti da EAA e seguiti da Centri Italiani presente in letteratura.

Il contesto assistenziale di riferimento è di grande importanza soprattutto quando si prendono in esame patologie rare, che richiedono elevate competenze e cospicue risorse economiche per la loro gestione. In questo senso il poter disporre di dati italiani, e rappresentativi di tutte le aree del paese, è di grande utilità per valutare il grado di omogeneità e la capacità di risposta del sistema sanitario italiano a questa emergenza emorragica.

Le caratteristiche demografiche della popolazione inclusa presentano alcune caratteristiche peculiari: infatti, l'età media è di

64 anni, decisamente inferiore rispetto a quella riportata nel registro inglese e nell'EACH2 (rispettivamente, 78 e 73.9 anni) [2,3]. Questo dato può essere spiegato solo in parte da una maggior incidenza di casi di EA post-partum, che nella nostra casistica è stata del 12%, leggermente superiore quella riportata nello studio EACH2 (8.4%), ma in linea con il valore del 14.5% riportato da altri Autori [14]. Nonostante l'età relativamente inferiore rispetto alle popolazioni riportate in letteratura, numerosi pazienti presentavano comorbidità o fattori di rischio cardiovascolari, il che ribadisce la complessità e difficoltà della gestione di questa patologia rara. L'incidenza di forme idiopatiche è in linea con i dati riportati in letteratura.

Il valore medio dei livelli plasmatici di FVIII osservato al momento della diagnosi di EA era del 3.4%, con un titolo anticorpale medio di 52 BU, e con una incidenza di emorragie gravi dell'89%. Il confronto con i valori riportati nel registro EACH2 per gli stessi parametri, benché puramente speculativo per i diversi criteri di raccolta dati, possono offrire lo spunto per qualche riflessione utile per la pratica clinica. Nello studio EACH2 l'incidenza di emorragie gravi era inferiore, pari al 70.3%, a fronte di un valore medio alla diagnosi inferiore sia per quanto riguarda il FVIII (2%), sia per quanto riguarda il titolo anticorpale (12 BU).

I dati riscontrati in questa raccolta di casi da un lato appaiono congruenti con i criteri di inclusione, che prevedevano l'arruolamento solo dei pazienti trattati con rFVIIa, e quindi presumibilmente con manifestazioni emorragiche di rilevante entità; dall'altro ribadiscono il concetto dell'assenza di una correlazione della gravità delle manifestazioni emorragiche sia con il FVIII residuo sia con il titolo di inibitori.

A questo proposito va ricordato che il test di Bethesda o la sua variante di Nijmegen, utilizzati per la diagnosi di EA, sono stati sviluppati per identificare gli inibitori contro il FVIII nei soggetti con emofilia congenita, che hanno una cinetica di I tipo, lineare, per cui l'attività residua del VIII (e quindi il titolo anticorpale misurato) è direttamente proporzionale alla concentrazione reale dell'anticorpo inibitore [16]. Nel caso dell'EA invece, come noto, la cinetica è di II tipo, più complessa, e pertanto non vi è correlazione diretta fra l'attività residua del FVIII e la reale concentrazione dell'inibitore, il che riduce l'affidabilità del test in questo specifico setting.

Per ovviare a quest'inconveniente sono stati sviluppati test immunologici, con metodica ELISA, in grado di valutare con maggiore precisione il titolo dell'anticorpo inibitore in caso di EAA [17]. Questa tipologia di test è però ancora poco diffusa nella pratica clinica.

L'EA è una patologia rara, che può presentarsi in soggetti con caratteristiche cliniche estremamente eterogenee, coinvolgendo quindi all'esordio medici specialisti della più diversi estrazioni, il che può condizionare negativamente la tempistica della corretta presa in carico di questi complessi pazienti.

È quindi fondamentale acquisire maggiori informazioni sulla reale situazione dei percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali (PDTA) dei pazienti con EA nei diversi contesti sanitari, consapevoli della loro eterogeneità, ma anche del fatto che solo partendo da una puntuale conoscenza del presente è possibile mettere in atto azioni correttive efficaci.

In quest'ottica i dati raccolti da questo studio appaiono di grande interesse perché possono essere considerati adeguatamente rappresentativi del contesto socio-assistenziale italiano. A riprova della difficoltà di ottenere dati affidabili su questi aspetti, sono state fornite informazioni dettagliate sul ritardo diagnostico, inteso come l'intervallo di tempo in giorni trascorso fra la comparsa della sintomatologia emorragica e la diagnosi di EA, solo per il 62% dei casi.

In questi pazienti il ritardo diagnostico medio è stato di 11 giorni, ma gli estremi vanno da un 19% di casi diagnosticato in <2 giorni a 26% di pazienti identificati dopo oltre 30 giorni dalla comparsa dei sintomi. Se consideriamo anche il 16% dei casi con un ritardo tra 11 e 30 giorni, si rileva che per oltre il 40% dei pazienti sono trascorsi più di 10 giorni fra la comparsa delle manifestazioni emorragiche (come abbiamo visto spesso gravi) e la corretta formulazione della diagnosi.

Il dato appare peggiore di quello riportato nel registro EACH2, in cui il ritardo diagnostico medio era di soli 2 gg, con una diagnosi corretta posta nel 37% dei casi entro un solo giorno dalla comparsa della sintomatologia emorragica [3].

Questo dato va letto in combinazione con quello relativo al tempo intercorso fra la comparsa dei sintomi e la presa in carico da parte di un Centro specializzato nella cura dell'emofilia: nei 37 casi per i quali il dato è disponibile la presa in carico specialistica è avvenuta in meno di 24 ore nel 40% dei casi

e entro 3 giorni in poco più della metà dei pazienti (56%, aggiungendo il 16% da 1 a 3 giorni). Vi è quindi quasi una metà di casi che viene presa in carico a 4 giorni o più dalla comparsa dei sintomi e un 14% di casi quando è trascorsa oltre una settimana (8-17 giorni).

L'insieme di questi elementi ci induce come prima cosa a confermare la necessità di azioni capillari di disease awareness per migliorare la diffusione della conoscenza di tale patologia, in modo da ridurre il ritardo per la diagnosi e l'inizio della terapia emostatica, con importanti ricadute cliniche per i pazienti. Infatti, il registro Giapponese di sorveglianza post-marketing sull'uso del rFVIIa per il trattamento dell'EA ha dimostrato una efficacia significativamente maggiore del rFVIIa se somministrato precocemente (entro poche ore) dall'insorgenza delle manifestazioni emorragiche [13].

Le raccomandazioni sulla gestione dei pazienti con EA, comprese quelle pubblicate in Italia dall'Associazione Italiana dei Centri Emofilia (AICE) [6], sottolineano come il trattamento di questi pazienti debba essere affidato a Centri specialistici nel campo delle malattie emorragiche congenite. Le informazioni raccolte in questo studio evidenziano le difficoltà nell'implementazione di questa raccomandazione nella 'real life', sottolineando a nostro parere il ruolo cruciale che nel PDTA dei pazienti con EA assumono le strutture che per prime fanno diagnosi di malattia e gestiscono questi pazienti. È fondamentale, infatti, che i medici di queste strutture siano in grado non solo di riconoscere rapidamente la patologia ma anche, adeguatamente formati e con il supporto dei Centri Emofilia di competenza territoriale, di avviare il più precocemente possibile il trattamento emostatico qualora necessario. Come sottolineato, infatti, nella nostra casistica in quasi la metà dei casi sono trascorsi 4 giorni o più prima della possibilità di una presa in carico da parte di un Centro Emofilia, per cui nella pratica clinica quotidiana i primi momenti della gestione di questi pazienti, che spesso coincidono con le manifestazioni emorragiche più gravi, sono in carico a strutture con competenze emocoagulative non specialistiche o non necessariamente dedicate solo o prevalentemente alle malattie emorragiche.

Alla luce di questi dati vale la pena di sottolineare come nel 41% dei casi la durata del trattamento con rFVIIa sia stata < 3 giorni, con una mediana di 5 giorni, dato peraltro

migliorabile se tiene presente che nel già citato Registro Giappone la mediana della durata del trattamento con rFVIIa era di 2 giorni.

Questo significa che il trattamento emostatico del paziente emorragico con EA può essere iniziato ed anche concluso, in quasi la metà dei casi, dallo stesso Centro, non specialistico, che per primo l'ha preso in carico. In quest'ottica è indispensabile che tale trattamento possa essere impostato con farmaci di dimostrata efficacia e sicurezza e di facile gestione anche da parte di Centri che non dispongano delle risorse organizzative necessarie per monitorare ed aggiustare altri trattamenti, quali ad esempio quelli con FVIII umano o porcino [18,1].

Nell'esperienza dei Centri partecipanti a questa raccolta dati il rFVIIa ha presentato queste caratteristiche, dimostrando un'efficacia emostatica del 98%, dato in linea con quanto riportato dai principali registri internazionali [8,11-13], senza che il suo uso venisse associato ad eventi tromboembolici.

Il dato relativo alle dosi di rFVIIa utilizzate merita qualche commento. La dose media di rFVIIa riportate dai clinici è stata di 90 µg/kg per ogni bolo, in linea con le raccomandazioni della letteratura. Il dato probabilmente più interessante riguarda il progressivo aumento degli intervalli di tempo fra le somministrazioni del farmaco, che sono passati da 4 ore il primo giorno a 5.2 il terzo giorno di trattamento. Ancor più interessante, a questo proposito, è osservare come si sia modificato il rapporto fra somministrazioni ripetute entro 3 ore o dopo tale limite, passando da un valore di 63% vs 37% in prima giornata a 48% vs 52%.

Questo è indicativo del fatto che i clinici, a fronte di un effetto positivo della terapia emostatica, hanno preferito aumentare gli intervalli fra le somministrazioni del farmaco piuttosto che ridurre le dosi per singolo bolo, comportamento empirico che ha però anticipato quanto dimostrato nel registro giapponese sul rFVIIa per l'EA. In questo

registro infatti gli Autori hanno segnalato che l'efficacia emostatica del rFVIIa correlava in modo statisticamente significativo con le dosi iniziali del farmaco (OR 2.3, 95% CI 1.4-3.9, P= 0.001 per dosi > 90 µg/kg vs <90 µg/kg), ma non con gli intervalli di somministrazione (OR 1.5, 95% CI 0.9-2.6, P= 0.136 per intervalli < 90 3 ore vs >3 ore) [13].

## CONCLUSIONE

Questa raccolta dati costituisce il primo report sulla gestione dell'EA nel contesto assistenziale italiano, ed è pertanto di rilevante utilità per fornire indicazioni su eventuali criticità nel trattamento di questa patologia.

La natura retrospettiva dello studio e la selezione dei Centri partecipanti e, da parte di questi, dei casi riportati, possono rappresentare significative limitazioni, ma nello stesso tempo offrono una visione realistica di come venga realmente gestita l'EA in Italia da parte dei vari specialisti coinvolti.

In questo studio il rFVIIa ha confermato l'elevata efficacia e sicurezza riportata in letteratura per il trattamento degli episodi emorragici dei pazienti con EA, con una durata del trattamento che nella maggior parte dei casi (68%) è stata inferiore a una settimana e nessun evento tromboembolico riportato. Anche il regime di trattamento utilizzato è in linea con le raccomandazioni della letteratura per le dosi di rFVIIa, con una modulazione degli intervalli di somministrazione.

Nonostante questi elementi positivi, questo studio evidenzia chiaramente che nel contesto assistenziale italiano alcuni punti chiave della gestione dell'EA richiedano un significativo intervento, attraverso un'opera di sensibilizzazione capillare per migliorare sia il suo riconoscimento sia i percorsi della gestione precoce, in modo da migliorare efficacia ed efficienza del trattamento di questi pazienti.

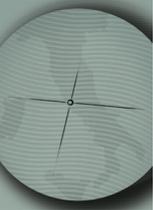
## Bibliografia

- [1] Franchini M, Vaglio S, Marano G et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology*. 2017 Apr 25:1-7
- [2] Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley

J, Makris M et al. for the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired haemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors'

- Organisation. *Blood* 2007;109: 1870-1877.
- [3] Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Lévesque H, on behalf of the EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 622-31.
- [4] Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, Lévesque H, Pellegrini F et al on behalf of the EACH2 Registry Contributors. Pregnancy-associated acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG* 2012; 119:1529-1537.
- [5] Collins PW, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *British Journal of Haematology* 2013; 162: 758-773.
- [6] Franchini M, Castaman G, Coppola A et al; AICE Working Group. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus.* 2015; 13:498-513.
- [7] Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* 2017; 92:695-705
- [8] Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes I et al. on behalf of the EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood.* 2012;120: 39-46.
- [9] Collins PW, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F et al. on behalf of the EACH2 registry collaborators. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood.* 2012; 120:47-55.
- [10] Kessler CM, Ma AD, Al-Mondhry HA et al. Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016; 27:761-769.
- [11] Ma AD, Kessler CM, Al-Mondhry HA et al. Use of recombinant activated factor VII for acute bleeding episodes in acquired hemophilia: final analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry acquired hemophilia study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016; 27:753-760.
- [12] Ma AD, Kessler CM, Al-Mondhry HA et al. US experience with recombinant factor VIIa for surgery and other invasive procedures in acquired hemophilia: analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia.* 2016 ;22: e18-24
- [13] Amano K, Seita I, Higasa S et al. Treatment of acute bleeding in acquired hemophilia A with recombinant activated factor VII: analysis of 10-year Japanese postmarketing surveillance data. *Haemophilia.* 2017; 23:50-58.
- [14] 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: 21-35.
- [15] Baudo F, de Cataldo F, Gaidano G. Treatment of acquired factor VIII inhibitor with recombinant activated factor VII: data from the Italian Registry of acquired hemophilia. *Haematologica* 2004;89(6):759-61.
- [16] Tiede A, Werwitzke S and Scharf RE. Laboratory Diagnosis of Acquired Hemophilia A: Limitations, Consequences, and Challenges. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40:803-811.
- [17] Werwitzke S, Geisen U, Nowak-Goettl U, Eichler H, Stephan B, Scholz U et al. Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 940-7.
- [18] Zanon E, Milan M, Brandolin B, Barbar S, Spiezia L, Saggiorato G, Simioni P, Baudo F. High dose of human plasma-derived FVIII-VWF as first-line therapy in patients affected by acquired haemophilia A and concomitant cardiovascular disease: four case reports and a literature review. *Haemophilia.* 2013;19: e50-3.
- [19] Tarantino MD, Cuker A, Hardesty B, Roberts JC, Sholzberg M. Recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII) for acquired haemophilia A: practical clinical experience of its use in seven patients. *Haemophilia* 2017; 23:25-32.





QIIPH - 2017, VOLUME 6, NUMBER 10

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH