

# VACCINI ANTICOID19 ED EMOFILIA A ACQUISITA: UNO STUDIO DESCRITTIVO DI TIPO ECOLOGICO IN TOSCANA

*Giuseppe Roberto, Ola Paoletti, Giulia Hyeraci, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana, Firenze  
Daniele Focosi - Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa, Officina Trasfusionale di Area Vasta Nord-Ovest, Pisa  
Massimo Franchini - Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale,  
Ospedale Carlo Poma di Mantova, Mantova  
Marco Tuccori, Sara Ferraro - Università di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di  
Farmacoepidemiologia, Pisa*

## DOMANDA

Quale è stato l'impatto della campagna vaccinale antiCOVID19 sull'insorgenza di nuovi casi di emofilia A acquisita nella popolazione Toscana?

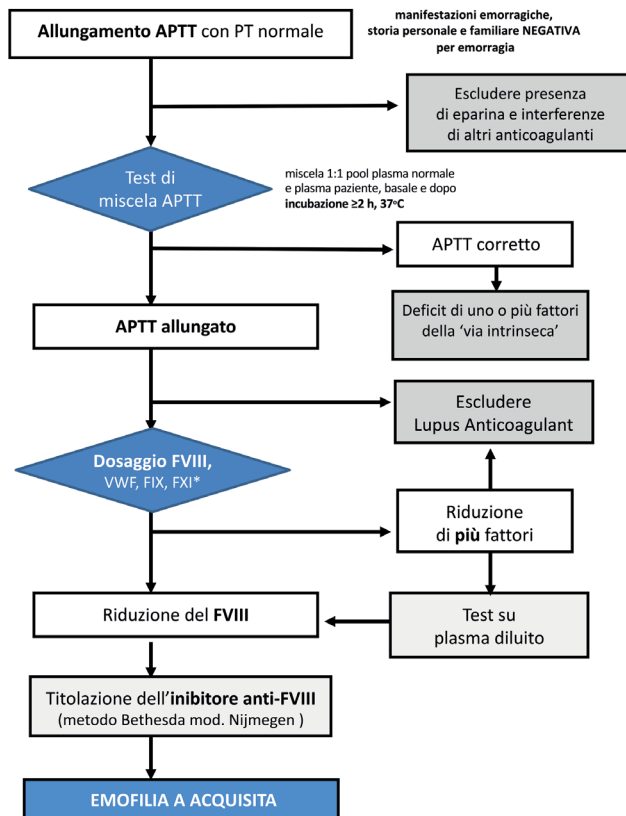
## CONTESTO DELLA DOMANDA

L'AHA (AHA, dall'inglese acquired hemophilia A) è una rara sindrome emorragica autoimmune che si manifesta per lo sviluppo di autoanticorpi diretti verso il fattore VIII (FVIII) della coagulazione. Tali anticorpi causano la neutralizzazione dell'attività anticoagulante del FVIII e ne aumentano e la velocità di clearance (Franchini M. et al. 2017). Gli autoanticorpi prodotti da un paziente con AHA sono policlonali, in prevalenza di tipo IgG1 e IgG4. Essi sono in grado di individuare vari epitopi del FVIII e possono interferire nell'interazione fra FVIII, fattore IX, fattore di Von Willebrand (VWF) e fosfolipidi (Coppola A et al. 2012).

L'AHA è spesso inizialmente riscontrata in ambiente ospedaliero (medicina di urgenza o medicina interna). Tuttavia, in alcuni casi l'AHA può essere sospettata o identificata in maniera casuale, anche in assenza di eventi emorragici, ad esempio durante indagini diagnostiche per altre patologie o durante il monitoraggio dei parametri ematologici che precedono determinati interventi chirurgici. Le emorragie più comuni sono ematomi muscolari e dei tessuti molli e possono determinare una significativa anemia e/o causare compressione di strutture nervose e vascolari, dando luogo ad una sindrome compartimentale. Nei pazienti con AHA possono verificarsi anche emorragie delle mucose, come gengivorragia, metrorragia e sanguinamenti del tratto urinario. Emorragie intracraniche o gastrointestinali ed ematomi retroperitoneali rappresentano manifestazioni più gravi, potenzialmente invalidanti o fatali, e possono essere riscontrate in un numero non trascurabile di casi (Kruse-Jarres R. et al.). La figura 1 mostra il procedimento diagnostico per l'identificazione di un potenziale paziente affetto da AHA. I pazienti emorragici in cui viene rilevato un allungamento del tempo di tromboplastina parziale

attivata (APTT) possono essere trattati con una terapia trasfusionale con emocomponenti. Nel caso in cui si verifichi una mancata risposta in termini di correzione dell'alterazione dei parametri ematologici di interesse e/o di efficacia antiemorragica, si richiede l'esecuzione del test di miscela (APTT su una miscela costituita da plasma del paziente e da un pool di plasma normale in rapporto 1:1) (Kershaw G. et al. 2013). La mancata o incompleta correzione dell'APTT, conduce all'ipotesi della presenza di un anticorpo. A seguito del test di miscela APTT viene effettuato un dosaggio dei fattori FVIII, VWF, FIX e FXI. Se i risultati mostrano una riduzione del FVIII, viene eseguita la titolazione dell'inibitore anti-FVIII (antiFVIII). La presenza di anticorpi anti-FVIII è indice di AHA.

**Figura 1**  
**Algoritmo per la diagnosi differenziale di AHA\***



\*Figura estratta dal documento di Consenso della Società Italiana per lo studio dell'emostasi e della trombosi: Raccomandazioni per la diagnosi, il trattamento delle emorragie e la gestione generale del paziente, 2020.

Durante la campagna vaccinale di massa contro il COVID19 sono stati descritti in letteratura diversi casi di AHA insorti successivamente alla vaccinazione antiCOVID19

(1–5). È stata anche suggerita la possibilità di un aumento dell'incidenza di AHA durante la campagna vaccinale rispetto agli anni precedenti(1). Tuttavia, nel 2021, il clamore mediatico che ha seguito le comunicazioni delle agenzie regolatorie nazionali e internazionali riguardanti i rari eventi trombotici causati da alcuni vaccini anti-COVID19(6) potrebbe aver causato un aumento dell'attenzione rispetto ai disordini di tipo coagulativo e di conseguenza anche un aumento della probabilità di screening e diagnosi di queste condizioni, anche nella loro manifestazioni meno gravi. Pertanto, questo fenomeno potrebbe aver causato un aumento dell'incidenza osservata di AHA durante la campagna vaccinale, sebbene non necessariamente corrispondente ad un aumento dell'incidenza reale della malattia nella popolazione (i.e. detection bias). Lo stesso clamore mediatico rispetto i disordini della coagulazione e la vaccinazione antiCOVID19, potrebbe avere influito sulla probabilità di segnalazione dei casi di AHA osservati successivamente alla somministrazione del vaccino come sospette reazioni avverse alla vaccinazione antiCOVID19 stessa (i.e. notoriety bias) (7,8). Di certo, sulla base delle evidenze attualmente disponibili non è possibile né escludere né confermare l'esistenza di un possibile nesso causale tra la vaccinazione antiCOVID19 e l'insorgenza di AHA.

### **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

È stato effettuato uno descrittivo di tipo ecologico per mettere in relazione l'incidenza osservata di casi di AHA con l'incidenza osservata di pazienti sottoposti ad indagini di laboratorio sia durante la campagna vaccinale antiCOVID19 sia nel periodo precedente l'emergenza pandemica in Toscana.

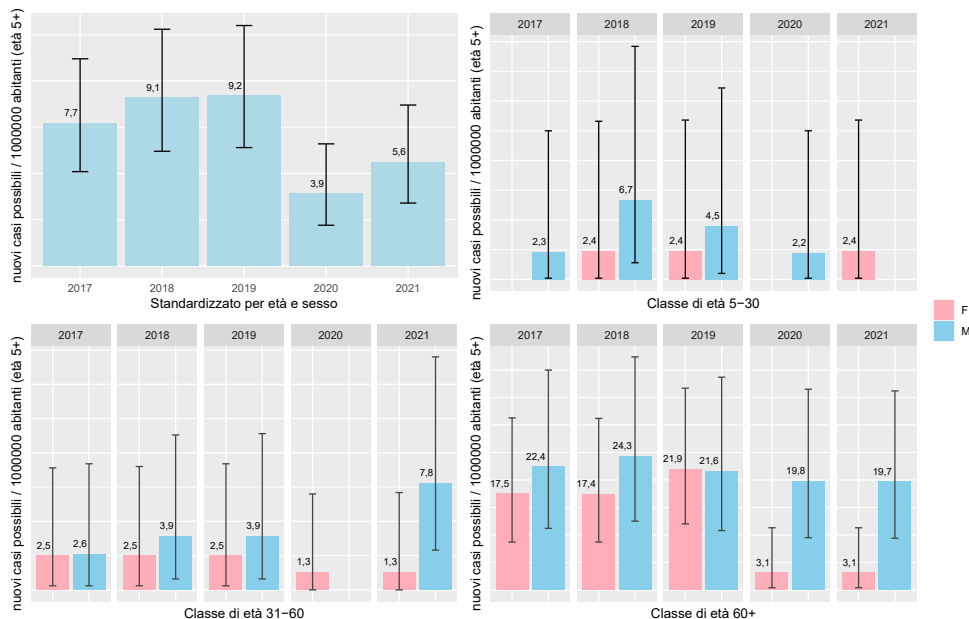
Lo studio si è basato sull'analisi dei flussi amministrativi regionali toscani i quali registrano le informazioni relative alle prestazioni sanitarie a carico del Servizio Sanitario Nazionale erogate a favore di tutti coloro che risultano assistiti da un medico di medicina generale in Toscana. In particolare, per questo studio sono stati utilizzati i seguenti registri elettronici(9): l'anagrafe regionale degli assistibili, le schede di dimissione ospedaliera e gli accessi al pronto soccorso, le prestazioni specialistiche e diagnostiche ambulatoriali, il registro delle esenzioni per patologia o invalidità, le dispensazioni dei farmaci erogate attraverso i canali dell'assistenza farmaceutica territoriale, distribuzione diretta e per conto. Sono stati selezionati i pazienti che all'1 gennaio di ciascun anno tra il 2017 e il 2021 avevano almeno 5 anni d'età (i.e. età minima dei pazienti eleggibili alla vaccinazione anti-COVID19 nel 2021) e 2 anni di osservazione pregressa nella banca dati.

Come prima analisi è stato osservato il pattern temporale sia dell'incidenza cumulativa annuale di AHA sia dei nuovi pazienti testati con almeno un test di laboratorio utilizzato nella diagnosi differenziale di AHA (i.e. aPTT, titolazione dei fattori della coagulazione e antiFVIII - vedi Appendice - Tabella A1).

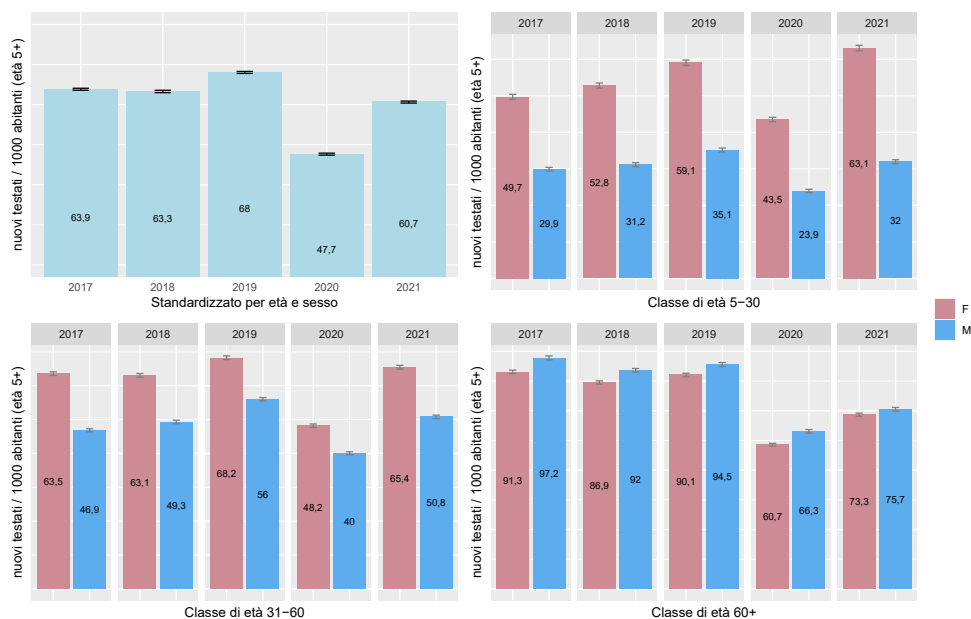
Per quanto riguarda l'identificazione dei casi di AHA, è stato sviluppato un algoritmo ad hoc basato sull'incrocio delle informazioni registrate in registri amministrativi differenti (Appendice - Tabella A2). Nello specifico, l'algoritmo identificava i casi di AHA attraverso le diagnosi di pronto soccorso (PS) o ospedaliere (SDO), oppure attraverso l'uso combinato di analisi di laboratorio (TEST) e farmaci indicati "anche" per AHA durante la settimana successiva l'esame. In particolare, a causa dell'assenza di un codice diagnostico specifico per l'AHA nella terminologia ICD9CM utilizzata per la codifica delle diagnosi ospedaliere e di pronto soccorso, così come l'assenza di farmaci utilizzati esclusivamente per l'AHA, i casi identificati dall'algoritmo sono stati considerati come "possibile AHA".

Sia i nuovi casi di possibile AHA sia in nuovi testati per AHA sono stati definiti come coloro positivi al rispettivo algoritmo d'identificazione nell'anno d'interesse ma non nei due anni precedenti. I valori d'incidenza cumulativa annuale sono stati standardizzati per sesso e fascia d'età (5-30, 31-60 e 60+) rispetto alla popolazione di studio del 2021. È stato utilizzato il metodo di Poisson per il calcolo degli intervalli di confidenza al 95% (IC95%) e le stime ottenute per ciascun anno di calendario sono state considerate statisticamente differenti in assenza di sovrapposizione dei rispettivi intervalli di confidenza.

**Figura 2**  
**Andamento temporale dell'incidenza cumulativa di nuovi casi di possibile AHA in Toscana tra il 2017 e il 2021**



**Figura 3**  
**Andamento temporale dell'incidenza cumulativa di nuovi pazienti testati per AHA in Toscana tra il 2017 e il 2021**



Come riportato in **Figura 2 e 3**, sia l'incidenza di possibili casi di AHA sia l'incidenza dei pazienti testati hanno mostrato un marcato picco negativo nel 2020 che è da ricondursi più che altro alle rigide misure di contenimento della pandemia intraprese per far fronte alle prime ondate epidemiche. Per questo motivo, i risultati ottenuti per l'anno 2020 non sono stati considerati per i fini di questo studio in quanto considerati non rappresentativi del periodo precedente la campagna vaccinale di massa del 2021. Di conseguenza, le **Figure 2 e 3** mostrano come nel 2021 siano state osservate stime puntuali più basse rispetto a quelle osservate nel periodo 2017-2019 sia per l'incidenza standardizzata dei casi possibili di AHA (5,6/milioni di soggetti/anno; IC95%=3,4-8,7) sia per l'incidenza standardizzata di pazienti testati (60,7/1000 soggetti/anno; IC95%=60,4-60,9), sebbene solo l'incidenza di nuovi testati sia risultata statisticamente significativa. In particolare, nel 2021 la stima puntuale dell'incidenza cumulativa di casi di possibile AHA osservata tra gli uomini di età compresa tra 31 e 60 anni (7,8/milioni soggetti/anno; IC95%=2,9-17) è risultata superiore rispetto a quella rispettivamente osservata in ciascun anno compreso tra il 2017 e il 2019, sebbene non statisticamente differente.

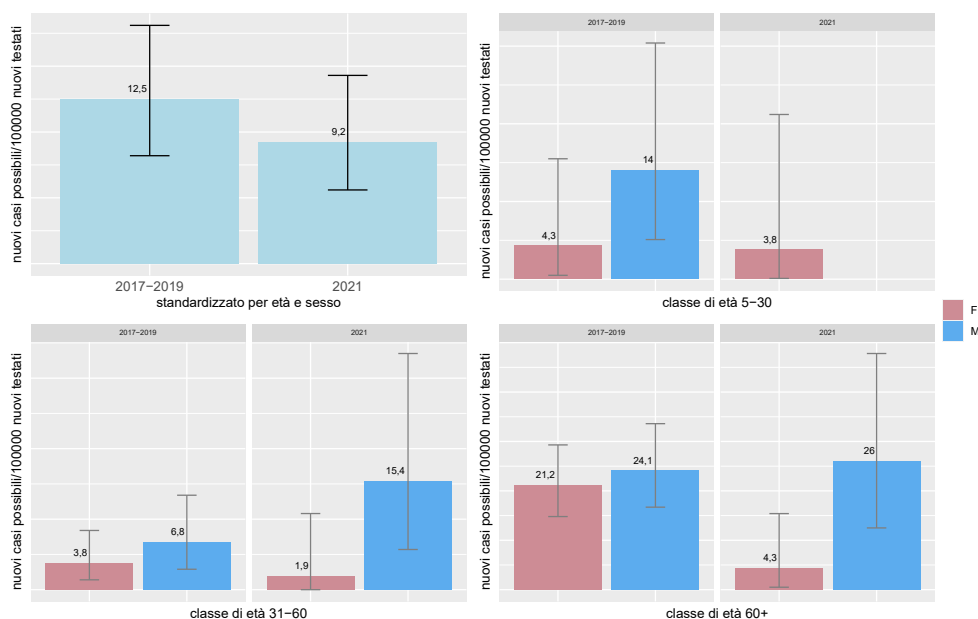
Successivamente è stato confrontato il tasso di incidenza di possibile AHA sul numero di nuovi testati con almeno un test per la diagnosi differenziale di AHA osservato nel

2021 con quello osservato nel periodo 2017-2019. In **figura 4** sono riportati i tassi d'incidenza sia standardizzati sia stratificati per sesso ed età.

Il tasso standardizzato di possibili nuovi casi di AHA per nuovi pazienti testati è stato di 5,6/100.000 (IC95%=3,4-8,7) in 2021 e 7,6/100.000 (IC95%=5-11) nel periodo 2017-2019 (**Figura 4**). Il tasso osservato nel 2021 tra gli uomini nella fascia d'età 31-60 ha mostrato una stima puntuale circa doppia rispetto a quella osservata per il periodo 2017-2019, sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa, i.e. 15,4/100.000 (CI95%=5.7-33.5) nel 2021 e 6,8/100.000 (CI95%=2.9-13.4) nel periodo 2017-2019.

**Figura 4**

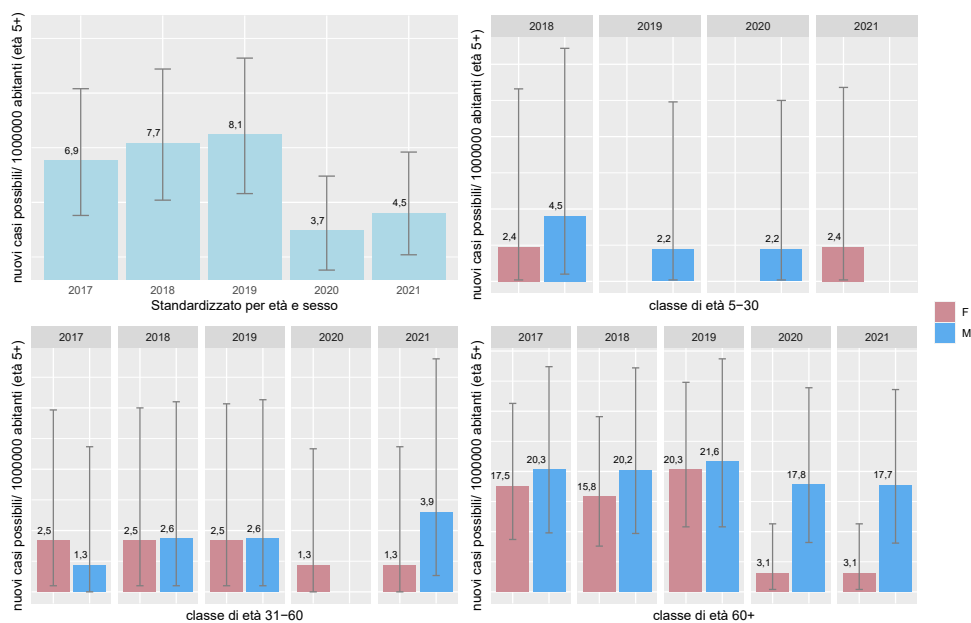
**Tasso di nuovi casi di possibile AHA sui nuovi testati in Toscana: confronto 2021 versus 2017-2019**



Sono state eseguite diverse analisi di sensibilità i cui risultati sono apparsi andare nella medesima direzione di quelli ottenuti nelle analisi principali suggerendo quindi l'assenza di un reale aumento dell'incidenza di AHA durante la campagna vaccinale del 2021. Le analisi di sensibilità eseguite sono state le seguenti: 1) è stata applicata una definizione di caso di AHA più stringente, definita "narrow" (**Figura 5**), per cui i casi di possibile AHA identificati nell'analisi principali venivano esclusi nel caso in cui avevano almeno una diagnosi di disturbi della coagulazione diversi da AHA, un'esenzione per emofilia congenita o una dispensazione di un farmaco utilizzato per disturbi della coagulazione diversi da AHA; 2) l'incidenza annuale dei nuovi testati

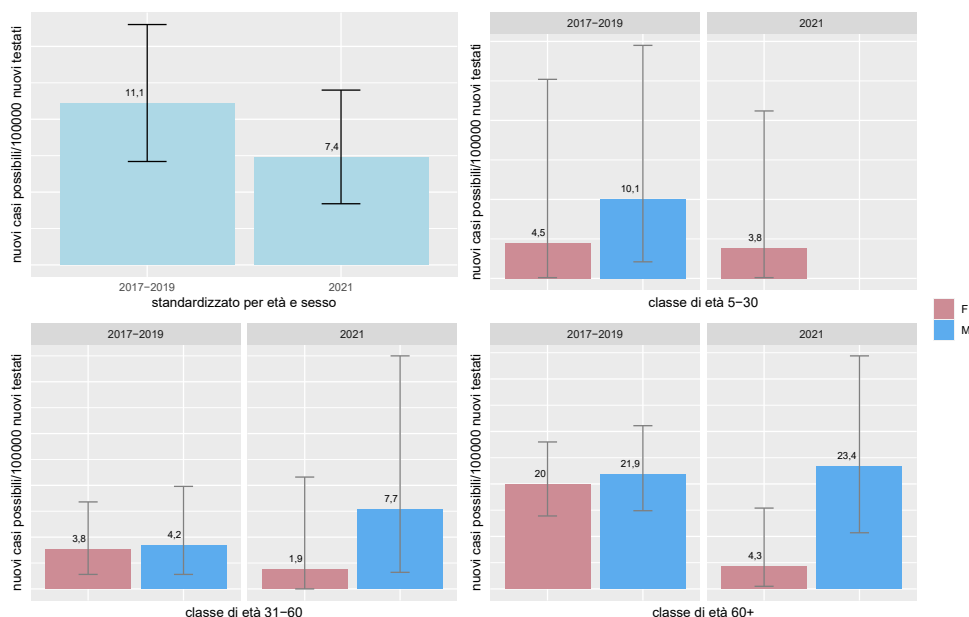
è stata ricalcolata considerando sia ciascuno tra aPTT, anti-FVIII e titolazione dei fattori della coagulazione separatamente sia considerando solo i pazienti che avevano almeno un record di ciascuno dei tre test nell'anno di calendario d'interesse; 3) è stata confrontata l'incidenza mensile di nuovi testati con almeno uno dei tre test di laboratorio osservata nel 2021 con quella osservata nel periodo 2017-2019 per verificare l'impatto delle comunicazioni sulla sicurezza dei vaccini antiCOVID19 nel 2021 sull'esecuzione dei test; 4) il tasso di nuovi casi di AHA per nuovi testati è stato ricalcolato utilizzando la definizione "narrow" di AHA (**Figura 6**); 5) dato che i flussi amministrativi tracciano solo l'utilizzo di test diagnostici in regime ambulatoriale, il tasso di nuovi casi di AHA per nuovi testati è stato ricalcolato considerando solo i casi di AHA identificati attraverso l'uso combinato di analisi di laboratorio e farmaci indicati "anche" per AHA durante la settimana successiva l'esame; 6) infine, il tasso di nuovi casi di AHA è stato ricalcolato utilizzando al denominatore il numero di nuovi pazienti testati con i tre test per la diagnosi differenziale di AHA nello stesso anno di calendario.

**Figura 5**  
**Andamento temporale dell'incidenza cumulativa di nuovi casi di AHA in Toscana tra il 2017 e il 2021: definizione di caso "narrow"**



**Figura 6**

**Tasso di nuovi casi di AHA sui nuovi testati in Toscana: confronto 2021 versus 2017-2019: definizione di caso "narrow"**



In generale, le evidenze generate da questo studio, che devono essere considerate preliminari e non conclusive, non appaiono supportare l'urgenza di una verifica attraverso studi analitici del possibile segnale di sicurezza riguardante le segnalazioni di casi di AHA successivi alla vaccinazione antiCOVID19. Nello specifico, questo studio non ha evidenziato, nel 2021, un aumento dell'incidenza né di possibili casi di AHA né di nuovi testati, rispetto al periodo 2017-2019. Sebbene la notorietà di gravi disturbi coagulativi raramente causati da alcuni vaccini antiCOVID19 potrebbe essere alla base dei numerosi case report di AHA recentemente pubblicati (1-5), ulteriori studi osservazionali, multi-database, su larga scala di tipo analitico saranno necessari per escludere qualsiasi ruolo dei vaccini antiCOVID19 nell'insorgenza dell'AHA, particolarmente nella popolazione adulta di sesso maschile di età compresa tra i 31 e i 60 anni. Quest'ultimo strato della popolazione, infatti, è stato l'unico in cui si è osservato nel 2021 un lieve aumento delle stime puntuali sia dell'incidenza sia del tasso di AHA rispetto al passato, sebbene tale aumento non fosse statisticamente significativo.

Il maggior limite di questo studio riguarda l'assenza di una definizione di caso di AHA validata. Nell'analisi principale è stata adottata una strategia d'identificazione orientata a massimizzare la sensibilità per cui parte dei possibili casi di AHA rappresentano probabilmente dei falsi positivi. Tuttavia, è poco probabile che la percentuale di

misclassificazione dei possibili casi di AHA sia stata significativamente diversa nei diversi anni del periodo di studio. Inoltre, un pattern temporale sovrapponibili dell'incidenza di AHA è stato osservato con l'applicazione della definizione "narrow" di AHA, che invece era orientata a massimizzare il valore predittivo positivo dell'algoritmo d'identificazione. In quest'ultimo caso (**Figura 4**), i valori d'incidenza di AHA ottenuti (e.g. 4,5/milioni soggetti/anno nel 2021 nella popolazione con almeno 5 anni; CI95%=2,6-7,3) sono apparsi in linea con le stime d'incidenza riportate in letteratura (10).

## CONCLUSIONI

Le evidenze generate da questo studio, sebbene non possano essere considerate conclusive, non supportano l'ipotesi di un aumento dei casi di AHA nella popolazione Toscana durante la campagna vaccinale antiCOVID19 rispetto al passato. Ulteriori studi osservazionali su larga scala saranno comunque necessari per escludere qualsiasi ruolo delle vaccinazioni antiCOVID19 nell'insorgenza di AHA.

## Riferimenti bibliografici

1. Leone MC, Canovi S, Pilia A, Casali A, Depietri L, Fasano T, et al. Four cases of acquired hemophilia A following immunization with mRNA BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine. *Thromb Res.* 1 marzo 2022;211:60–2.
2. Vuen LA, Su-Yin EA, Kori AN, Shah TM. Case of acquired haemophilia a in Southeast Asia following COVID-19 vaccine. *BMJ Case Rep CP.* 1 marzo 2022;15(3):e246922.
3. Plüß M, Mitteldorf C, Szuszi CJ, Tampe B. Case Report: Acquired Haemophilia A Following mRNA-1273 Booster Vaccination Against SARS-CoV-2 With Concurrent Diagnosis of Pleomorphic Dermal Sarcoma. *Front Immunol [Internet].* 2022 [citato 5 ottobre 2022];13. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.868133>
4. Al Hennawi H, Al Masri MK, Bakir M, Albarazi M, Jazaeri F, Almasri TN, et al. Acquired Hemophilia A Post-COVID-19 Vaccination: A Case Report and Review. *Cureus.* 14(2):e21909.
5. Cittone MG, Battegay R, Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Fernandes E, Galfetti E, et al. The statistical risk of diagnosing coincidental acquired hemophilia A following anti-SARS-CoV-2 vaccination. *J Thromb Haemost JTH.* settembre 2021;19(9):2360–2.
6. signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant\_en.pdf [Internet]. [citato 6 ottobre 2022]. Disponibile su: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant_en.pdf)
7. Wirtz HS, Calip GS, Buist DSM, Gralow JR, Barlow WE, Gray S, et al. Evidence for Detection Bias by Medication Use in a Cohort Study of Breast Cancer Survivors. *Am J Epidemiol.* 15 aprile 2017;185(8):661–72.

8. Neha R, Subeesh V, Beulah E, Gouri N, Maheswari E. Existence of Notoriety Bias in FDA Adverse Event Reporting System Database and Its Impact on Signal Strength. *Hosp Pharm.* 1 giugno 2021;56(3):152–8.
9. Flussi informativi - Regione Toscana [Internet]. [citato 18 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.regione.toscana.it/flussi-informativi>
10. Tiede A, Wahler S. The rising incidence of acquired haemophilia A in Germany. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* luglio 2021;27(4):e466–8.
11. From Inception to ConcePTION: Genesis of a Network to Support Better Monitoring and Communication of Medication Safety During Pregnancy and Breastfeeding - Thurin - 2022 - Clinical Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library [Internet]. [citato 5 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.2476>
12. renderNormsanPdf.pdf [Internet]. [citato 6 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=84353&parte=1%20&serie=null>
13. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* luglio 2017;92(7):695–705.

# APPENDICE

**Tabella 1a**
**Codifica delle analisi di laboratorio necessarie alla diagnosi di AHA**

| Descrizione                      | Codice nomenclatore | Codice prestazione regionale | Prestazione                                      |
|----------------------------------|---------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|
| Tempo di tromboplastina parziale | 90.76.1             | 6231                         | TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE [APTT] [PLASMA] |
| Tempo di tromboplastina parziale | 90.76.1             | 8365                         | TEST DI MIXING PTT [PLASMA]                      |
| Fattori della coagulazione       | 90.64.3             | 5629                         | FATTORE II [PLASMA]                              |
| Fattori della coagulazione       | 90.64.3             | 5630                         | FATTORE IX [PLASMA]                              |
| Fattori della coagulazione       | 90.64.3             | 5631                         | FATTORE V [PLASMA]                               |
| Fattori della coagulazione       | 90.64.3             | 5632                         | FATTORE VII [PLASMA]                             |
| Fattori della coagulazione       | 90.64.3             | 5633                         | FATTORE VIII [PLASMA]                            |
| Fattori della coagulazione       | 90.64.3             | 5634                         | FATTORE VON WILLEBRAND [PLASMA]                  |
| Fattori della coagulazione       | 90.64.3             | 5635                         | FATTORE X [PLASMA]                               |
| Fattori della coagulazione       | 90.64.3             | 5636                         | FATTORE XI [PLASMA]                              |
| Fattori della coagulazione       | 90.64.3             | 5637                         | FATTORE XII [PLASMA]                             |
| Fattori della coagulazione       | 90.64.3             | 5638                         | FATTORE XIII [PLASMA]                            |
| Anticorpi anti-fattore VIII      | 90.49.4             | 5478                         | ANTICORPI ANTI FATTORE VIII [SIERO/PLASMA]       |

**Tabella 2a**  
**Componenti dell'algoritmo d'identificazione dei pazienti con AHA**

| Acronimo algoritmo                    | Registro | Dizionario   | Codici  | Descrizione codici                                                                                | Pattern dei record                                                                      |
|---------------------------------------|----------|--------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Possible_AHA_SDO                      | SDO      | ICD9CM       | 286.7   | Acquired coagulation factor deficiency                                                            | ≥1 record nell'anno d'interesse                                                         |
|                                       |          |              | 286.5   | Hemorrhagic disorder due to intrinsic circulating anticoagulants                                  |                                                                                         |
|                                       |          |              | 286.52  | Acquired hemophilia                                                                               |                                                                                         |
|                                       |          |              | 286.59  | Other hemorrhagic disorder due to intrinsic circulating anticoagulants, antibodies, or inhibitors |                                                                                         |
| Possible_AHA_PS                       | PS       | ICD9CM       | 286.7   | Acquired coagulation factor deficiency                                                            | ≥1 record nell'anno d'interesse                                                         |
|                                       |          |              | 286.5   | Hemorrhagic disorder due to intrinsic circulating anticoagulants                                  |                                                                                         |
|                                       |          |              | 286.52  | Acquired hemophilia                                                                               |                                                                                         |
|                                       |          |              | 286.59  | Other hemorrhagic disorder due to intrinsic circulating anticoagulants, antibodies, or inhibitors |                                                                                         |
| Anticorpi anti-fattore VIII_TEST      | SPA      | Nomenclatore | 90.49.4 | Anticorpi anti-fattore VIII                                                                       | ≥1 record nell'anno d'interesse                                                         |
| Tempo di tromboplastina parziale_TEST | SPA      | Nomenclatore | 90.76.1 | "Tempo di tromboplastina parziale [APTT]" OR "Test di mixing PTT")                                | ≥1 record nell'anno d'interesse                                                         |
| Possible_AHA_DRUGS                    | SPF, FED | ATC          | B02BD02 | coagulation factor VIII                                                                           | ≥1 record entro la settimana successiva la data del test<br>Anticorpi anti-fattore VIII |
|                                       |          |              | B02BD03 | factor VIII inhibitor bypassing activity                                                          |                                                                                         |
|                                       |          |              | B02BD14 | susoctocog alfa                                                                                   |                                                                                         |
|                                       |          |              | H01BA02 | desmopressina                                                                                     |                                                                                         |
|                                       |          |              | L01AA01 | ciclofosfamide                                                                                    |                                                                                         |
|                                       |          |              | L01FA01 | rituximab                                                                                         |                                                                                         |
|                                       |          |              | B02BD06 | von Willebrand factor and coagulation factor VIII in combination                                  |                                                                                         |
|                                       |          |              | B02BD11 | catridecacog                                                                                      |                                                                                         |
|                                       |          |              | B02BD10 | von Willebrand factor                                                                             |                                                                                         |
|                                       |          |              | B02BD08 | coagulation factor VIIa                                                                           |                                                                                         |

| Acronimo algoritmo                     | Registro    | Dizionario          | Codici  | Descrizione codici                                  | Pattern dei record                                                     |
|----------------------------------------|-------------|---------------------|---------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Congenital/<br>other_<br>disorders_SDO | SDO         | ICD9CM              | 286.4   | Von Willebrand's disease                            | ≥1 record in qualsiasi momento                                         |
|                                        |             |                     | 286.0   | Congenital factor VIII disorder                     |                                                                        |
|                                        |             |                     | 286.1   | Congenital factor IX disorder                       |                                                                        |
|                                        |             |                     | 286.2   | Congenital factor XI deficiency                     |                                                                        |
|                                        |             |                     | 286.3   | Congenital deficiency of other clotting factors     |                                                                        |
| Congenital/<br>other_<br>disorders_PS  | PS          | ICD9CM              | 286.4   | Von Willebrand's disease                            | ≥1 record in qualsiasi momento                                         |
|                                        |             |                     | 286.0   | Congenital factor VIII disorder                     |                                                                        |
|                                        |             |                     | 286.1   | Congenital factor IX disorder                       |                                                                        |
|                                        |             |                     | 286.2   | Congenital factor XI deficiency                     |                                                                        |
|                                        |             |                     | 286.3   | Congenital deficiency of other clotting factors     |                                                                        |
| Congenital_<br>Hemophilia_EXE          | EXE         | Codici<br>esenzione | RDG020  | Difetti ereditari della coagulazione                | ≥1 record precedente la diagnosi o il test Anticorpi anti-fattore VIII |
| Other<br>disorders_<br>DRUGS           | SPF,<br>FED | ATC                 | B02BD01 | coagulation factor IX, II, VII and X in combination | ≥1 record in qualsiasi momento                                         |
|                                        |             |                     | B02BD04 | coagulation factor IX                               |                                                                        |
|                                        |             |                     | B02BD05 | coagulation factor VII                              |                                                                        |
|                                        |             |                     | B02BD07 | coagulation factor XIII                             |                                                                        |
|                                        |             |                     | B02BD13 | coagulation factor X                                |                                                                        |
|                                        |             |                     | B02BD30 | thrombin                                            |                                                                        |