

G. Malcangi, A. Coppola, R. Marino,  
A. C. Molinari, R. C. Santoro, A. Tagliaferri

# Gestione delle comorbidità nel paziente con emofilia



**SEEd**

G. Malcangi, A. Coppola, R. Marino,  
A. C. Molinari, R. C. Santoro, A. Tagliaferri

# **Gestione delle comorbilità nel paziente con emofilia**



**SEEd**

## A cura di

**Giuseppe Malcangi<sup>1</sup>, Antonio Coppola<sup>2</sup>, Renato Marino<sup>1</sup>, Angelo Claudio Molinari<sup>3</sup>, Rita Carlotta Santoro<sup>4</sup>, Annarita Tagliaferri<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari, Centro Emofilia e Trombosi, Bari, Italia

<sup>2</sup> Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Struttura Semplice Dipartimentale Centro Hub Emofilia e Malattie Emorragiche Congenite, Parma, Italia

<sup>3</sup> Istituto Giannina Gaslini, Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche, Genova, Italia

<sup>4</sup> Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Centro Regionale di Riferimento per le malattie Emorragiche e Trombotiche, Catanzaro, Italia

© 2021 The Author(s)

Questo volume è pubblicato sotto licenza CC BY-NC 4.0

(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)

Il fee per l'open access è stato corrisposto da Swedish Orphan Biovitrum s.r.l.

Il permesso per il riutilizzo commerciale deve essere richiesto scrivendo a:

© **SEEd srl**

Via Magenta 35 – 10128 Torino, Italia

Tel. +39.011.566.02.58

[www.seedmedicalpublishers.com](http://www.seedmedicalpublishers.com)

[info@seedstm.com](mailto:info@seedstm.com)

Prima edizione Gennaio 2021

Tutti i diritti riservati

<https://doi.org/10.7175/969>

Immagine in copertina:

ID 9217187 © Catzovescu | Dreamstime.com

ISBN 978-88-97419-96-9

SEEd S.r.l. declina ogni responsabilità derivante da un uso improprio delle informazioni contenute nel presente volume. Tali informazioni non devono essere utilizzate o interpretate come ausilio diagnostico e/o terapeutico e non devono essere intese come sostitutive del consulto del medico.

# Sommario

<b>Prefazione</b> .....	1
<b>Introduzione</b> .....	2
<b>1 Infezioni</b> .....	3
1.1 HIV.....	3
1.2 HCV.....	4
1.3 Coinfezione HCV-HIV .....	5
<b>2 Artropatia e dolore</b> .....	6
<b>3 Osteoporosi e rischio di cadute</b> .....	7
<b>4 Malattie cardiovascolari</b> .....	8
4.1 Ipertensione.....	8
4.2 Fattori di rischio e mortalità cardiovascolare .....	9
4.3 Fibrillazione atriale e terapia antitrombotica .....	9
<b>5 Neoplasie</b> .....	15
<b>6 Malattie renali</b> .....	16
<b>7 Patologie neurologiche/psicologiche</b> .....	18
<b>8 Obesità</b> .....	19
<b>9 Altre problematiche</b> .....	20
<b>10 Conclusioni</b> .....	22
<b>Bibliografia</b> .....	23



## Prefazione

La gestione clinica di qualsiasi patologia impone, da parte del clinico chiamato a curarla, l'aggiornamento continuo e il confronto con gli altri professionisti che seguono pazienti affetti dalla stessa malattia. Ciò è particolarmente vero per le malattie rare e le patologie croniche e assume grande importanza nei periodi storici in cui vi sono notevoli passi in avanti nelle terapie a disposizione.

L'emofilia A è una malattia rara per la quale negli ultimi anni sono stati commercializzati nuovi farmaci, in particolare i concentrati di fattore VIII a lunga emivita ed emicizumab, un anticorpo monoclonale che mima l'azione del fattore VIII. Di conseguenza, si sta andando incontro a un processo di modifica degli schemi di gestione della patologia, che si affina progressivamente in parallelo alla disponibilità di nuovi dati derivanti dagli studi clinici di *real world*, che arricchiscono le evidenze degli studi registrativi.

I progressi nel trattamento dell'emofilia negli ultimi decenni hanno consentito un considerevole allungamento dell'aspettativa di questi pazienti. Di conseguenza, si è venuta a creare una popolazione di emofilici anziani, fino a poco tempo fa praticamente inesistente, per lo meno per quanto riguarda le forme gravi della patologia, che può presentare, alla pari della popolazione generale, le comorbidità tipiche dell'invecchiamento. Tali patologie concomitanti devono essere gestite sempre tenendo conto della coagulopatia sottostante.

Alcuni esperti del settore si sono riuniti in un meeting virtuale il 10 novembre 2020 per discutere della gestione delle comorbidità nel paziente con emofilia. L'incontro è stato organizzato da SEEd Medical Publishers con il contributo incondizionato di Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) Italia.

Di seguito si riporta quanto enunciato e discusso durante il meeting.

# Introduzione

A seguito della disponibilità negli ultimi 50 anni di prodotti efficaci e sicuri nel controllare le manifestazioni emorragiche tipiche dell'emofilia A, l'aspettativa di vita dei pazienti che ne sono affetti è decisamente aumentata.

La gestione di questa nuova coorte di pazienti con emofilia, di mezza età e/o anziani, è una vera e propria sfida perché accanto alla gestione del rischio emorragico dovrà essere gestito anche il rischio opposto, per la comparsa di malattie cardiovascolari correlate all'età e di tumori.

Occorre inoltre tenere presente che, nella popolazione adulta, la patologia di base è spesso complicata dall'infezione da HIV e/o HCV e dall'artropatia cronica.

Il Box 1 riporta le principali comorbilità del paziente emofilico dipendenti sia dalla patologia sottostante sia dall'avanzare dell'età.

Il testo che segue descrive nel dettaglio le principali comorbilità del paziente emofilico adulto e illustra le strategie più comunemente adottate per farvi fronte. Un approfondimento particolare è dedicato alla fibrillazione atriale, che nel paziente emofilico rappresenta una sfida particolarmente ardua per via delle implicazioni a livello emostatico delle terapie impiegate per prevenire le complicanze tromboemboliche.

## **Box 1. Principali comorbilità del paziente emofilico anziano. Modificato da [1]**

- Artropatia cronica e riduzione della densità minerale ossea
- Emorragie e rischio di sviluppo di inibitori
- Epatite cronica da HCV e sue complicanze (cirrosi, epatocarcinoma)
- HIV
- Malattie cardiovascolari (ipertensione, cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale)
- Neoplasie
- Malattie renali
- Disfunzione sessuale
- Depressione, demenza
- Riduzione della mobilità, dell'abilità manuale e dell'acuità visiva
- Riduzione dell'accesso alle cure e della capacità di curare sé stessi

# 1 Infezioni

## 1.1 HIV

I primi concentrati di fattore VIII venivano purificati a partire da pool plasmatici ottenuti da più di 30.000 donatori [2]. L'impatto delle complicanze infettive trasmesse dal plasma, prima non conosciute o identificabili, ha portato all'introduzione nel processo di produzione dei concentrati di metodiche specifiche per inattivare eventuali agenti infettivi. Pertanto, prima del 1985, i pazienti emofilici hanno assunto prodotti potenzialmente infetti. Si calcola che nel Regno Unito nel periodo 1977-1998 il 17% dei pazienti emofilici presentasse una infezione da HIV [3].

In quegli anni, l'infezione da HIV ha drasticamente aumentato la mortalità di questi pazienti, che è passata dai valori pre-HIV di 0,9% nei soggetti con emofilia grave e 0,4% in coloro con la forma lieve-moderata a un picco superiore al 10% in tutti i pazienti emofilici [3]. A partire dal 1997, con l'avvento della terapia *Highly Active Anti-Retroviral Therapy* (HAART), che ha trasformato l'infezione da HIV in una malattia cronica, la mortalità nei soggetti HIV positivi si è ridotta, ma nel 1999 era comunque più alta (5%) rispetto a quella riscontrata nei pazienti emofilici non affetti da HIV [3].

Nel periodo 1977-1999 l'aspettativa di vita mediana del paziente con emofilia grave era di 63 anni [4]. Solo in anni più recenti, grazie all'introduzione di metodi di inattivazione virale nella produzione dei concentrati di fattore VIII e alle terapie antiretrovirali via via più efficaci, è stato possibile avere un numero relativamente alto di pazienti anziani con emofilia grave [1].

Tuttavia occorre sempre tenere presente che l'infezione da HIV comporta un aumentato rischio di sviluppare alcune neoplasie, principalmente a causa della coinfezione con virus oncogenici [5]. In particolare [5]:

- al virus di Epstein-Barr (EBV) sono associati diversi tumori, tra cui il linfoma di Hodgkin e il linfoma non-Hodgkin, oltre al leiomiomasarcoma e al cancro cervicale e anale;
- all'herpesvirus umano 8 (HHV-8) sono associati il sarcoma di Kaposi, il linfoma primitivo effusivo e la malattia idiopatica multicentrica di Castleman;
- al virus del papilloma umano (HPV) è associato un aumentato rischio di sviluppare diversi tipi di carcinoma squamocellulare dei tessuti epiteliali.



Inoltre i pazienti con HIV presentano un rischio più elevato rispetto alla popolazione generale di sviluppare neoplasie al fegato e al polmone [6].

L'avvento della HAART ha determinato la riduzione di alcuni tipi di tumore, come il sarcoma di Kaposi, ma non è stato in grado di modificare il rischio di sviluppare altri tipi di cancro, tra cui i linfomi.

Infine occorre considerare che la HAART presenta una serie di effetti collaterali. In particolare, una meta-analisi pubblicata nel 2018 ha raccolto i dati di 793.635 pazienti affetti da HIV, rilevando tra essi un rischio raddoppiato di andare incontro a malattia cardiovascolare rispetto alla popolazione generale [7]. Secondo il lavoro del gruppo di studio DAD [8], l'aumentato rischio di infarto del miocardio nei pazienti con HIV è associato all'uso di inibitori delle proteasi.

## 1.2 HCV

Si stima che prima del 1985, sempre a causa dell'uso dei concentrati di FVIII plasma-derivati non sottoposti a inattivazione virale, la quasi totalità dei pazienti con emofilia A grave sia venuto a contatto con il virus dell'epatite C (HCV) e abbia contratto l'infezione [3].

Uno studio di Fransen van de Putte del 2014 [9] ha analizzato i dati relativi a tutti i pazienti con disturbi della coagulazione ereditari, con infezione da HCV, trattati in 3 centri europei (n=863). La maggior parte di essi (il 73%) era affetto da emofilia A. L'83% dei pazienti con emofilia A aveva sviluppato infezione cronica da HCV, mentre il 17% era andato incontro a clearance spontanea. Considerando tutti i pazienti con disturbi della coagulazione e infezione cronica da HCV (n=700), il 13% aveva sviluppato malattia epatica terminale, l'11% cirrosi scompensata, il 3% epatocarcinoma e il 9% era andato incontro a morte per problemi correlati all'epatopatia.

Fortunatamente, i nuovi farmaci per la cura dell'HCV, oltre a eradicare il virus, consentendo di mantenere una risposta virologica sostenuta, pari a circa il 95% secondo recenti studi [2, 10-12], senza sostanziali effetti collaterali [2], permettono di prevenire la progressione in cirrosi e a malattia epatica terminale.

Tuttavia, se il paziente emofilico ha sviluppato cirrosi prima dell'eradicazione virale, il rischio di epatocarcinoma permane; il controllo costante mediante ecografia e dosaggio di alfa-fetoproteina deve pertanto proseguire [1]. Nei pazienti emofilici con cirrosi la ridotta produzione epatica dei fattori del-

la coagulazione e la trombocitopenia, secondaria all'ipertensione portale e al sequestro splenico, possono ulteriormente aumentare il rischio emorragico, che resta comunque in gran parte legato al sanguinamento da varici esofago-gastriche e gastropatia congestizia [2].

### 1.3 **Coinfezione HCV-HIV**

Nel già citato studio di Fransen van de Putte [9], il 25% dei pazienti con disturbi della coagulazione ereditari e infezione da HCV aveva anche una coinfezione con HIV. Un percentuale simile (22%) è stata rilevata nello studio di Walsh e colleghi [13] su 120 pazienti con disturbi della coagulazione ereditari e infezione da HCV.

Uno studio multicentrico su 1.816 pazienti emofilici con infezione da HCV [14], seguiti per più di 16 anni, ha riportato una coinfezione con HIV nel 66% dei casi. In tali pazienti il rischio di evoluzione in malattia epatica terminale è decisamente più alto (14%) rispetto ai soggetti con infezione da HCV isolata (2,6%). Pertanto, l'HIV potrebbe promuovere la replicazione del virus dell'epatite C e la conseguente infiammazione epatica.

## 2 Artropatia e dolore

Soltanto a partire dall'inizio degli anni '90 la profilassi con il fattore VIII è diventata lo standard di trattamento per i pazienti con emofilia A grave. Pertanto, i pazienti emofilici oggi in età avanzata hanno invariabilmente sviluppato un'artropatia emofilica, che nemmeno un tardivo inizio della profilassi può far regredire, benché sia certamente da consigliare per i suoi benefici in termini di sanguinamento, qualità di vita, soddisfazione, attività e dolore [15].

La gestione della salute dell'articolazione nel paziente emofilico necessita di un team multidisciplinare, che comprenda anche un fisioterapista [16].

Sono molti i pazienti oggi adulti che devono o hanno dovuto ricorrere all'artroprotesi, non solo delle articolazioni più colpite dall'emofilia, quali gomiti, ginocchia e caviglie, ma, in caso di pazienti anziani, coerentemente con la popolazione generale, anche dell'anca. L'artroprotesi, al netto di eventuali problematiche di contratture e di forza muscolare, può determinare un miglioramento della funzione articolare [1]. Si tratta di un intervento di routine anche per i pazienti emofilici, che non è generalmente gravato da complicanze specifiche con l'adeguata gestione multidisciplinare [20]. Il rischio di trombosi è presente e va considerato, ma purtroppo non ci sono linee guida che consiglino come comportarsi con la profilassi anti-tromboembolica nel paziente emofilico: ogni centro, pertanto, opera autonomamente in questo senso sulla base della propria esperienza, come discusso più avanti.

Per il controllo del dolore molto spesso il paziente usa paracetamolo. I FANS, che potrebbero risultare efficaci per ridurre dolore e infiammazione, non sono raccomandati nei pazienti emofilici per via dell'aumentato rischio emorragico, soprattutto a livello gastrointestinale. Tuttavia, gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2) non influenzano né la produzione di trombossano, né la funzionalità piastrinica, consentendo di ridurre gli effetti collaterali nel tratto gastrointestinale: benché piccoli studi ne abbiano dimostrato l'efficacia e la tollerabilità [17, 18], è consigliabile utilizzare la minima dose efficace per periodi di tempo limitati perché possono incrementare il rischio cardiovascolare [1, 19]. Conviene inoltre somministrarli in associazione a un inibitore di pompa protonica [1].

### 3 Osteoporosi e rischio di cadute

Uno studio cross-sectional condotto in Turchia su 49 soggetti affetti da emofilia A o B di grado moderato o grave [21] ha rilevato che tra i pazienti con meno di 50 anni la densità minerale ossea era inferiore rispetto a soggetti sani di pari età nel 34,8% dei casi ed era considerata comunque “normale-bassa” nel 37,2% (Z-score compreso tra -2 SD e -1 SD). Benché la numerosità campionaria degli ultracinquantenni fosse decisamente bassa (n=6), val la pena notare che tra essi la prevalenza di osteoporosi era del 66,6%. La densità minerale ossea del femore è risultata essere correlata in modo significativo con il *Functional Independence Score in Haemophilia* (FISH) e con l'*Haemophilia Joint Health Score* (HJHS), riflettendo una netta associazione tra demineralizzazione ossea e salute articolare.

Una densità minerale ossea significativamente inferiore nei pazienti con emofilia A o B rispetto ai controlli sani è stata rilevata anche nella review sistematica della letteratura di Iorio e colleghi [22], sia tra i pazienti adulti (100 emofilici confrontati con 101 adulti sani), che in quelli di età pediatrica (111 pazienti pediatriche confrontati con 307 bambini sani). Ciò potrebbe dipendere dalla ridotta attività fisica che caratterizza questa popolazione di pazienti, a causa del rischio emorragico e dall'artropatia emofilica.

Né nello studio turco [21] né nella review sistematica di Iorio e colleghi [22] è stata trovata una correlazione statisticamente significativa tra densità minerale ossea e infezione da HCV o HIV.

Lo studio turco [21] ha rilevato un deficit di vitamina D nel 77,5% dei pazienti inclusi nello studio, ma non è stata trovata alcuna correlazione con la densità minerale ossea.

In effetti, al di là dell'ambito strettamente legato all'emofilia, un'ampia meta-analisi del gruppo di Bolland [23], che ha analizzato più di 50.000 soggetti provenienti da 81 trial diversi, ha concluso che la supplementazione con vitamina D non apporta benefici in termini di prevenzione di fratture, cadute o miglioramento della mineralizzazione delle ossa.

Nella popolazione generale, il rischio di cadute aumenta con l'età, anche per fattori legati alla perdita dell'equilibrio e al peggioramento della vista. Nel paziente emofilico anziano possono essere presenti ulteriori fattori di rischio, quali condizioni di vita, attività fisica, stato ortopedico, incontinenza urinaria e alterata mobilità [24].

## 4 Malattie cardiovascolari

### 4.1 Ipertensione

La prevalenza di ipertensione è significativamente maggiore nei pazienti emofilici rispetto alla popolazione generale di pari età, come rilevato in uno studio che ha raccolto i dati di 701 pazienti emofilici olandesi e inglesi [25] e li ha confrontati con dati sulla popolazione generale provenienti da altri ampi studi. Nei pazienti con emofilia A o B, infatti, la prevalenza di ipertensione è risultata del 49%, mentre nella popolazione generale era del 40%. Inoltre l'analisi di regressione logistica ha messo in luce che tra i pazienti con emofilia grave vi era una prevalenza significativamente maggiore rispetto a coloro che erano affetti dalle forme moderate e lievi.

Uno studio retrospettivo su 458 pazienti emofilici statunitensi [26] ha confermato il dato di prevalenza di ipertensione, che si è attestato sul 49,1%, mentre la prevalenza nella popolazione generale, tratta da un altro studio, risultava inferiore (31,7%). Inoltre, quando trattata, l'ipertensione risultava controllata in una percentuale significativamente inferiore di pazienti emofilici rispetto alla popolazione generale (27,1% vs 47,7%).

Un ulteriore studio [27], condotto da Siboni e colleghi, che ha confrontato 39 pazienti emofilici anziani ( $\geq 65$  anni) con 43 soggetti non emofilici di pari età, ha confermato la maggior prevalenza di ipertensione nei soggetti emofilici.

L'ipertensione è un fattore di rischio per l'emorragia cerebrale: uno studio retrospettivo promosso dall'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) [28], che ha analizzato i dati relativi a un ventennio sui pazienti emofilici seguiti nei centri affiliati all'AICE che avevano avuto almeno un episodio di emorragia cerebrale (n=88), ha calcolato che l'ipertensione era presente nel 31,8% dei casi ed era la principale comorbilità tra gli ultracinquantenni (57,6%). Il rischio di emorragia è maggiore nei primi due anni di vita, mentre in seguito si abbassa notevolmente, per incrementare poi progressivamente a partire dai 40 anni d'età. Soprattutto la gravità dell'emofilia e la presenza di inibitore, ma anche l'infezione da HCV, risultano associati a un maggiore rischio di emorragia cerebrale [28].

## 4.2 Fattori di rischio e mortalità cardiovascolare

Una review sistematica della letteratura [29] ha messo in luce un trend verso la riduzione della mortalità per trombosi arteriosa nella popolazione emofilica rispetto alla popolazione generale. Altri studi con bassa numerosità campionaria hanno rilevato una ridotta mortalità per malattie cardiovascolari nei pazienti emofilici [30]. Il già citato studio di Siboni e colleghi [27] ha rilevato una minor prevalenza di ipercolesterolemici e cardiopatici tra gli emofilici anziani rispetto ai controlli. Nonostante i fattori di rischio cardiovascolare siano presenti nella stessa misura sia tra gli emofilici sia nella popolazione generale [29, 31, 32], si ipotizza che la ridotta mortalità cardiovascolare tra gli emofilici possa dipendere da un diminuito rischio di occlusione vasale dovuto alla ridotta generazione di trombina nel punto di rottura della placca [30].

Resta una questione aperta l'eventualità che l'uso crescente della profilassi con fattore VIII possa o meno aumentare la mortalità per cause cardiovascolari nella popolazione emofilica.

In ogni caso anche nei pazienti con emofilia occorre monitorare il rischio cardiovascolare e promuovere uno stile di vita sano [32]. In questi soggetti, che fanno uso di FANS con elevata frequenza, occorre anche porre cautela nell'uso degli inibitori della COX-2 [19].

## 4.3 Fibrillazione atriale e terapia antitrombotica

La fibrillazione atriale è la più diffusa aritmia cardiaca dell'adulto, con una prevalenza che arriva all'1% nei paesi occidentali [33]. Le nuove linee guida ESC del 2020 [33] pongono in evidenza l'eterogeneità a livello globale nella distribuzione di tale patologia, che risulta più diffusa nel Nord America e nel Nord Europa. Ciò è, almeno in parte, dovuto al diverso impatto dei fattori di rischio per lo sviluppo di fibrillazione atriale [33], elencati nel Box 2.

Per la sua complessità, la gestione della fibrillazione atriale necessita della collaborazione di diverse figure professionali, tra cui il cardiologo, il medico di medicina generale, il farmacista, l'infermiere specializzato, ma anche di altri specialisti quali l'elettrofisiologo, il cardiocirurgo e, non ultimo, l'ematologo/esperto di emostasi [33]. È necessario che tali figure professionali con *expertise* specifico cooperino nella gestione del paziente, con un intervento personalizzato volto a migliorarne lo stile di vita e a ottimizzare i fattori di rischio cardiovascolari, il controllo delle comorbidità, dei sintomi e delle im-

### Box 2. Principali fattori di rischio per lo sviluppo di fibrillazione atriale [33]

- Età avanzata
- Etnia caucasica
- Sesso maschile
- Fattori genetici
- Malattia cardiovascolare
- Aterosclerosi subclinica
- Coronaropatia
- Insufficienza cardiaca
- Valvulopatia
- Ipertensione (anche borderline)
- Diabete e pre-diabete
- Nefropatia cronica
- Malattie infiammatorie
- Broncopatia cronica ostruttiva
- Sindrome delle apnee ostruttive del sonno
- Malattia acuta/intervento chirurgico
- Inattività fisica/attività intensa
- Profilo lipidico
- Consumo di alcol
- Abitudine tabagica
- Obesità

plicazioni psico-sociali, nonché la prevenzione dell'ictus.

Nella fibrillazione atriale, infatti, vi è un elevato rischio di formazione di trombi nell'atrio sinistro, che in oltre il 90% dei casi [34] si verifica a livello della sua estroflessione denominata "auricola".

Le linee guida ESC [33] raccomandano di classificare i pazienti sulla base del loro livello di rischio di ictus calcolando il punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC. Tale score tiene conto di diversi fattori [35]:

- insufficienza cardiaca/disfunzione ventricolare sinistra;
- ipertensione;
- età  $\geq 75$  anni;
- diabete mellito;
- precedente ictus/attacco ischemico transitorio/tromboembolismo;
- malattia vascolare (precedente infarto del miocardio, arteriopatia obliterante periferica o placca aortica);
- età compresa tra 65 e 74 anni;
- sesso femminile.

A ciascuno di questi fattori si dà punteggio 1, eccetto il precedente evento ischemico cerebrale/tromboembolico, che ha punteggio 2.

Un punteggio pari a 0 nei maschi e a 1 nelle femmine consente di classificare i pazienti a basso rischio: a tali pazienti non occorre prescrivere la terapia antitrombotica [33]. Per punteggi di CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC  $\geq 2$  nei maschi e  $\geq 3$  nelle femmine viene invece raccomandato l'uso di anticoagulanti orali (OAC) per la prevenzione del rischio di ictus [33]. Si preferisce generalmente impiegare i *non-vitamin K antagonist oral anticoagulant* (NOAC), tranne i casi in cui la fibrillazione atriale si associa a una valvulopatia con sostituzione di protesi meccanica oppure a una stenosi mitralica moderata-grave [33].

In generale, e in particolare nella popolazione di pazienti in cui il rapporto rischio/beneficio non è così netto (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pari a 1 nei maschi e 2 nelle femmine), le scelte terapeutiche devono essere individualizzate sulla base del calcolo di uno score emorragico strutturato, come HAS-BLED, che tiene conto di [36]:

- ipertensione non controllata;
- anomalie nella funzione renale e/o epatica;
- precedente ictus;
- storia o predisposizione al sanguinamento;
- INR labile;
- età avanzata;
- uso di farmaci o consumo eccessivo di alcol.

Molte delle condizioni sopra elencate sono di comune riscontro nel paziente emofilico.

Nei pazienti con punteggio  $\geq 3$ , che sono considerati a elevato rischio di sanguinamento, la terapia anticoagulante è controindicata. I NOAC sono da preferire agli antagonisti della vitamina K (VKA) soprattutto perché comportano una riduzione del rischio di emorragie maggiori, in particolare le temibili emorragie intracraniche [37].

Dal momento che i pazienti emofilici hanno un ridotto potenziale di generazione di trombina e un maggiore rischio emorragico, non è chiaro se gli score di rischio della popolazione generale possano essere applicati anche a questa popolazione specifica di pazienti, per la quale i dati sono limitati.

Non è nemmeno chiaro se la prevalenza della fibrillazione atriale negli emofilici sia uguale a quelle della popolazione generale. Uno studio europeo nella coorte ADVANCE [38], costituita da 3.952 pazienti emofilici di cui 2.237 di età  $>40$  anni, rilevava una prevalenza complessiva di fibrillazione atriale dello 0,84%, che per i pazienti ultrasessantenni raggiungeva il 3,4%. Confrontando questa prevalenza con quella rilevata in uno studio del 2001 sulla popolazione generale statunitense, pari allo 0,95%, si concludeva che nella popolazione emofilica la prevalenza di fibrillazione atriale era simile a quella della popolazione generale [39].

Lo studio italiano S+PHERA [40] ha reclutato 102 pazienti ultrasessantenni affetti da emofilia grave e li ha confrontati con 204 controlli di pari età e con la stessa origine geografica, rilevando una prevalenza di fibrillazione atriale sostanzialmente sovrapponibile (7% vs 5%).

Per la fibrillazione atriale, come in tutte le altre indicazioni in cui sia richiesta una terapia antitrombotica (antiaggregante o anticoagulante) nei pazienti emofilici, la gestione è complicata dall'incremento del rischio emorragico e



dal fatto che non è noto quale sia il livello minimo di fattore (basale o da mantenere con concomitante terapia sostitutiva) per evitare un rischio inaccettabile di sanguinamento.

Il recente studio di Desjonqueres e colleghi [41] ha confrontato 42 pazienti emofilici in terapia antitrombotica con eventi cardiovascolari pregressi con 84 controlli emofilici di pari età e con la stessa gravità di malattia, dimostrando che la terapia antitrombotica aumenta il rischio di emorragia grave nei soggetti emofilici.

Tra le poche pubblicazioni sul tema vi è l'articolo di Mannucci e colleghi, i quali hanno proposto una flowchart di gestione del paziente emofilico con fibrillazione atriale basata sulla propria esperienza clinica [42]. Secondo l'opinione degli Autori sopra citati, in caso di CHADS score  $\geq 2$  in pazienti con emofilia A viene consigliata la terapia anticoagulante se il paziente abbia livelli di FVIII  $>30\%$ . Nei pazienti con livelli di FVIII tra 5 e 30%, basali o ottenuti con un regime di profilassi con concentrato di FVIII, si può valutare la terapia antiaggregante con basse dosi di acido acetilsalicilico. È però ormai definito nella popolazione generale che la protezione antitrombotica offerta dalla terapia antiaggregante è inferiore se confrontata con la terapia anticoagulante [33].

In ogni caso occorre bilanciare il rischio emorragico legato all'emofilia e il rischio tromboembolico correlato all'evento o condizione di rischio cardiovascolare (fibrillazione atriale). Nel bilancio complessivo, al rischio emorragico va aggiunto quello dovuto al farmaco antitrombotico, che può essere compensato, secondo quanto proposto da Mannucci e colleghi [42], e ripreso suc-

Rischio emorragico	Rischio trombotico
Emofilia	Evento/condizione di rischio cardiovascolare
Farmaci antitrombotici	Terapia sostitutiva con concentrato di fattore della coagulazione

**Tabella I. Elementi che contribuiscono al rischio emorragico e al rischio trombotico nel paziente emofilico con fibrillazione atriale**

Tipo di terapia	Through level
Antiaggregante con singolo agente	1-5%
Antiaggregante con doppio agente	15-30%
Anticoagulante	30%

**Tabella II. Tipo di terapia e *through level* del fattore della coagulazione secondo Martin e Key [44]**

cessivamente da altri Autori [29, 43], dalla terapia sostitutiva, come illustrato nella Tabella I.

Nel loro articolo del 2016, Martin e Key [44] suggerivano quali *through level* di fattore della coagulazione carente (FVIII o FIX a seconda del tipo di emofilia) mantenere a seconda della terapia (Tabella II).

Nella prescrizione della terapia occorre tener conto anche di caratteristiche tipiche del paziente, quali [44]:

- fenotipo emorragico;
- intensità della terapia anticoagulante;
- caratteristiche dell'anticoagulazione;
- durata pianificata della terapia.

Sono molto limitati i dati clinici relativi a pazienti emofilici con fibrillazione atriale. Nella coorte europea ADVANCE già citata [38], vi erano 33 (0,8%) pazienti con fibrillazione atriale: solo un terzo di essi riceveva una terapia antitrombotica, che consisteva per lo più (82%) in acido acetilsalicilico. Solo due pazienti, entrambi affetti da emofilia di grado lieve, ricevevano anticoagulante orale. Non venivano date informazioni su complicanze emorragiche o recidive tromboemboliche.

La gestione dei pazienti affetti da emofilia e fibrillazione atriale resta dunque basata fondamentalmente sull'opinione di esperti [36, 42]. Molte questioni restano aperte:

- la stratificazione del rischio tramite score  $CHA_2DS_2VASC$ : al momento non è validata. Può essere considerata affidabile o sovrastima il rischio? Schutgens e colleghi [45] hanno recentemente suggerito di considerare una soglia decisionale più alta (4) per l'indicazione alla terapia anticoagulante. Occorre tener presente che alcuni dei parametri considerati nel  $CHA_2DS_2VASC$  sono assenti o infrequenti nell'emofilia: il sesso femminile, l'età superiore a 75 anni e la vasculopatia periferica;
- i *trough levels* di FVIII in caso di anticoagulazione: nello stesso articolo Schutgens e colleghi indicano il 20% come livello minimo [45], ma nell'esperienza clinica vi sono casi di anticoagulazione portata avanti senza difficoltà anche con *trough levels* al di sotto del 20% e, al contrario, casi di anticoagulazione con complicanze nonostante livelli maggiori del 20%;
- l'utilizzo dei NOAC rispetto agli antivitamina K per il minor rischio di emorragia cerebrale nei pazienti emofilici, in particolare di dabigatran per la disponibilità più ampia di un antidoto;
- l'acido acetilsalicilico: è frequentemente utilizzato, ma la sicurezza dalla protezione antitrombotica non è documentata.

Grande interesse è dedicato al ruolo di strategie alternative che puntano a ridurre il periodo dell'anticoagulazione e quindi di rischio emorragico, vale a dire l'ablazione delle vie di conduzione anomala, responsabili soprattutto delle fibrillazioni atriali parossistiche, e la chiusura dell'auricola. Quest'ultima strategia è raccomandata dalle linee guida ESC del 2020 [33] per la prevenzione dell'ictus laddove siano presenti controindicazioni alla terapia anticoagulante, come può essere l'emofilia. La procedura consiste nel posizionamento di un device che chiuda la sacca da cui originano la maggior parte dei trombi responsabili degli eventi tromboembolici nel paziente fibrillante. È previsto un carico con un antiaggregante (acido acetilsalicilico o clopidogrel) se il paziente non è ancora in trattamento [34]. In corso di procedura è prevista un'eparinizzazione completa, seguita dall'uso di eparina a basso peso molecolare se viene utilizzato un device che richiede l'anticoagulazione. Dopo l'intervento, si prevede terapia con clopidogrel solo fino ad avvenuta riendotelizzazione del device (fino a 6 mesi). Per questo, le terapie antitrombotiche pre-, peri- e post-procedurali sono più facilmente gestibili in un paziente emofilico rispetto all'anticoagulazione a lungo termine.

Un atteggiamento analogo, volto a ridurre il periodo di esposizione al rischio emorragico della terapia antitrombotica, è quello utilizzato negli interventi di rivascolarizzazione coronarica per via angiografica (angioplastica percutanea con posizionamento di stent), quando nella scelta del tipo di stent da utilizzare in un paziente emofilico si raccomanda di preferire agli stent medicati quelli metallici o gli stent di nuova generazione, che consentono di ridurre a poche settimane il periodo di doppia antiaggregazione.

Approcci alternativi non sono sempre adottabili. Particolarmente difficile, ad esempio, risulta la gestione della terapia antitrombotica in presenza di alcune condizioni, come ad esempio in caso di dissecazione aortica a cui segue l'impianto di una protesi valvolare meccanica in un paziente con emofilia. In questi casi, come in generale quando sia indicata una protesi meccanica, occorre necessariamente una terapia anticoagulante a lungo termine.

Una accurata valutazione multidisciplinare, dunque, consentirà caso per caso di adottare le strategie terapeutiche più efficaci per controllare il rischio tromboembolico/cardiovascolare ma al tempo stesso minimizzare il rischio emorragico nei pazienti con emofilia e altre malattie emorragiche congenite.

## 5 Neoplasie

Nei pazienti con emofilia, occorre considerare che i tumori correlati alle infezioni da HCV (epatocarcinomi) e da HIV (linfomi non Hodgkin e tumori polmonari) hanno una prevalenza maggiore nei pazienti emofilici rispetto alla popolazione generale e, tra gli emofilici, nei pazienti con la forma grave rispetto a coloro che hanno forme moderate o lievi di emofilia, come rilevato dallo studio di Tagliaferri e colleghi, che ha considerato 122 pazienti emofilici che hanno avuto un tumore nell'arco del trentennio considerato [46]. Lo stesso studio ha rilevato che i pazienti sottoposti a chemioterapia o radioterapia sperimentano più frequentemente complicanze emorragiche. Tuttavia, devono essere effettuati tutti i trattamenti oncologici necessari, compresa la chemioterapia, valutando le necessità di una terapia sostitutiva concomitante durante i periodi di piastrinopenia, così come in tutte le specifiche situazioni di rischio emorragico legate alla patologia e al suo trattamento [47].

Come dimostrato dallo studio di Biron-Andreani e colleghi [48] su 1.067 pazienti emofilici che avevano avuto neoplasie, in alcuni casi un cambiamento nel pattern di sanguinamento di un soggetto emofilico adulto può essere indicativo della presenza di un tumore. Nello stesso studio per alcuni pazienti si sono verificate complicanze emorragiche a seguito di indagini invasive o di operazioni chirurgiche: ciò sottolinea, pertanto, l'importanza di fornire adeguata copertura emostatica in questi frangenti [47].

## 6 Malattie renali

Le persone con emofilia, in aggiunta all'aumentato rischio di malattia renale acuta e cronica tipico della popolazione generale in età avanzata [1], hanno un maggior rischio basale di malattia renale. Ciò può dipendere da diversi fattori [49]:

- i sanguinamenti del tratto urinario sono i più comuni dopo gli ematriti;
- in alcuni casi l'uso di agenti antifibrinolitici come l'acido tranexamico può determinare l'insorgenza di ostruzione renale acuta;
- l'infezione da HIV, come detto frequente nei pazienti emofilici trattati con plasmaderivati prima del 1985, può essere associata a glomerulonefrite, insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale e a *HIV-associated nephropathy* (HIVAN);
- alcuni farmaci usati per la cura dell'infezione da HIV, quali farmaci anti-retrovirali, antifungini e antibiotici, possono essere nefrotossici;
- la coinfezione di HIV con HCV o HBV si associa a maggior rischio di patologia renale e a forme più gravi;
- i pazienti con infezione da HCV o HBV sono a rischio di sviluppare una nefropatia membranosa che sembra essere mediata dagli immuno-complessi.

Lo studio di Kulkarni e colleghi ha analizzato le cartelle cliniche dei pazienti affetti da emofilia che hanno avuto almeno un ricovero ospedaliero tra il 1993 e il 1998 [49] in 6 stati USA. Su 2.075 pazienti analizzati, 60 (2,9%) avevano malattia renale, quasi ugualmente ripartiti tra malattia renale acuta (29/60) e malattia renale cronica (31/60). Le associazioni rilevate dall'analisi multivariata sono elencate nella Tabella III.

Malattia renale acuta	Malattia renale cronica
HIV Ipertensione Inibitore	HIV Ipertensione Età avanzata Etnia non bianca Recente ricovero per sanguinamento renale

Tabella III. Associazioni statisticamente significative rilevate all'analisi multivariata nello studio di Kulkarni e colleghi [49]

Un recente studio epidemiologico europeo cross-sectional [50] ha rilevato l'assenza di correlazione tra ematuria e disfunzione renale in 532 pazienti affetti da emofilia. Occorre tenere presente che il rischio di ematuria aumenta con l'età [1]. È consigliabile effettuare una valutazione urologica nei pazienti con ematuria ed emofilia lieve o ematuria ricorrente in pazienti di qualsiasi gravità. Nei pazienti anziani la valutazione urologica ha anche lo scopo di escludere una malignità sottostante [1].

## 7 Patologie neurologiche/psicologiche

Nel già citato studio italiano di Siboni e colleghi [27], che ha confrontato 39 pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) affetti da emofilia grave (cioè l'84,6% dei pazienti anziani con emofilia grave italiani registrati a quell'epoca) con 43 soggetti non emofilici di pari età, è emerso che i soggetti emofilici riportavano maggior depressione e un livello più basso di qualità di vita correlata alla salute. Presentavano inoltre, punteggi peggiori relativi alla funzionalità fisica (secondo gli score ADL e IADL), riferiti alle attività della vita quotidiana con significative differenze riguardo a vestirsi, fare il bagno, spostarsi e fare la spesa e, infine, dolore moderato in proporzione maggiore rispetto ai controlli.

Sembra probabile che il dolore, le alterazioni muscoloscheletriche e le patologie virali possano contribuire ad aumentare il rischio di depressione [1].

Nonostante il riscontro di microsanguinamenti cerebrali e demenza con elevata prevalenza in soggetti emofilici indipendentemente dalla gravità in uno studio di Zanon e colleghi [51], lo studio di Siboni e collaboratori non ha rilevato una riduzione dello stato cognitivo (misurato con *MiniMental State Examination* – MMSE) nei soggetti emofilici rispetto ai controlli di pari età [27].

## 8 Obesità

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la prevalenza dell'obesità nel mondo, dal 1975 a oggi, è quasi triplicata [52].

Un'ampia metanalisi, che ha analizzato 90 studi [53], ha evidenziato che la prevalenza di obesità/sovrappeso nei soggetti emofilici è sovrapponibile alla popolazione generale, stimandola pari al 31% in Europa e nel Nord America. Tale percentuale scende al 17% nella valutazione su scala globale. Nell'arco di 10 anni, la popolazione adulta ha fatto registrare un aumento del 20% nella prevalenza di sovrappeso/obesità, mentre l'incremento nella popolazione pediatrica è ancora più preoccupante, in quanto raggiunge addirittura il 40% [53]. Oltre alle ben note associazioni dell'obesità con il rischio di ipertensione, diabete di tipo 2, ictus, osteoporosi, cardiopatia ischemica e depressione, che incrementa ulteriormente con l'età, nell'emofilia essa si associa anche a riduzione della mobilità e del range di movimento articolare e ad aumento del numero di emartri e del dolore cronico [53].



## 9 Altre problematiche

Tra le altre problematiche del paziente emofilico anziano, va considerata la disfunzione sessuale. Rispetto a quanto osservato nella popolazione generale anziana, nel paziente emofilico ulteriori fattori possono peggiorare tale condizione. Si tratta sia di aspetti psicologici, legati alla paura del sanguinamento e del dolore, ma anche della trasmissione delle infezioni da HCV e HIV, così ampiamente presenti in questa popolazione di pazienti [54], sia di aspetti più prettamente fisici, quali l'effettiva presenza di dolore cronico e di artropatia e gli effetti sulla sfera della sessualità generati da farmaci antipertensivi, antivirali e antidepressivi [55].

Un altro aspetto da non sottovalutare è il rischio di insorgenza di nuovi inibitori nei pazienti anziani. L'insorgenza di inibitore è senza dubbio il più grave tra gli eventi avversi correlati al trattamento che si possono manifestare nei pazienti emofilici. Si tratta dello sviluppo, in chi riceve la terapia sostitutiva con concentrati di FVIII, di anticorpi che neutralizzano il fattore VIII esogeno, andando a inficiare la risposta al trattamento, complicando così la prevenzione e il trattamento delle emorragie. Nell'emofilia A grave, l'inibitore si sviluppa generalmente entro i primi 50 giorni di esposizione, ma è stato dimostrato che il rischio di insorgenza permane per tutta la vita del paziente, benché a un tasso decisamente ridotto, rilevandosi però un incremento proprio nei pazienti anziani [56]. Lo studio INSIGHT [57], che ha incluso 1.112 pazienti affetti da emofilia A moderata o lieve, ha dimostrato che in questi pazienti il rischio di sviluppare l'inibitore ha un andamento nel tempo diverso rispetto all'emofilia grave, aumentando in parallelo ai giorni di esposizione: dal 6,7% dopo 50 esposizioni, raggiunge il 13,3% a 100 esposizioni.

Anche nei pazienti con emofilia, alcune variazioni dovute all'avanzare dell'età nella popolazione generale possono contribuire a modificare il rischio di sanguinamento (Box 3).

Infine merita un accenno il tema della politerapia, notoriamente associata a problematiche quali eventi avversi, errori di prescrizione e di assunzione, scarsa aderenza e aumentata mortalità [62]. Si potrebbe ipotizzare che, a causa delle multiple comorbidità, gli emofilici in età avanzata assumano più farmaci rispetto ai soggetti non emofilici di pari età. In realtà il già citato studio multicentrico osservazionale italiano S+PHERA [62] ha rilevato che, escludendo la terapia sostitutiva ed eventuali farmaci antivirali, pazienti ultrasessan-

**Box 3. Variazioni correlate all'età che modificano il rischio di sanguinamento nella popolazione generale anziana [1]**

- ↑ FVIII [58]
- ↑ fattore di von Willebrand [58]
- ↑ trombosi venosa [58]
- ↑ rischio emorragico nei pazienti in trattamento con anticoagulanti [59]
- ↑ rischio tromboembolico nei pazienti in trattamento con anticoagulanti [59]
- ↑ rischio di ematuria [60]
- ↑ rischio emorragico da angiodisplasia [61]

tenni affetti da emofilia grave (n=102) assumono meno farmaci (2,4 in media) rispetto ai controlli (3 in media, n=204) e hanno prescrizioni più appropriate. Ciò potrebbe essere il risultato di una revisione puntuale e periodica delle prescrizioni da parte dei clinici del centro emofilia a cui afferiscono per le visite di controllo.

## 10 Conclusioni

Il tema delle comorbidità nel paziente con emofilia sta assumendo una crescente importanza negli ultimi anni.

Nella storia dell'Emofilia, il primo problema da superare è stato l'assenza di trattamenti efficaci: la terapia sostitutiva con il concentrato di fattore della coagulazione carente ha consentito di allungare di molto la speranza di vita dei pazienti.

Un secondo ostacolo si è presentato con la contaminazione virale presente nei concentrati di fattori della coagulazione ed è stato superato con l'introduzione di step di inattivazione virale nel processo produttivo.

Un ulteriore problema è rappresentato dall'insorgenza di inibitore: si tratta di una questione non ancora risolta, ma per la quale le nuove opzioni terapeutiche hanno favorito notevoli progressi.

Date queste premesse, appare chiaro come solo di recente, accanto a problematiche già note come quelle articolari e delle infezioni, sia emerso il tema della gestione delle comorbidità legate all'invecchiamento, sempre più importante a seguito dell'aumento del numero di pazienti che raggiunge un'età avanzata.

Occorre anche considerare che l'attuale popolazione di emofilici anziani può considerarsi una "popolazione di sopravvissuti", perché sono rimasti in vita solo coloro che non hanno avuto sanguinamenti fatali nonostante la mancanza di una terapia adeguata per alcuni decenni della loro vita e la scarsa diffusione della profilassi in seguito, e che non hanno subito conseguenze letali dovute alle infezioni da HCV e HIV. Si tratta, quindi di una popolazione emofilica anziana selezionata e diversa da quella che sarà costituita dagli attuali cinquantenni tra qualche anno, vissuta nell'epoca della terapia con i concentrati e del crescente utilizzo della profilassi.

Al momento le incertezze su come gestire le comorbidità elencate sono molte: non sono ancora disponibili linee guida *ad hoc*, per via della carenza di studi solidi di *real-world* dovuta alla rarità della patologia e per i dati non sempre univoci. Il clinico, per il momento, può prendere le decisioni riguardo alla gestione e alle terapie sulla base della propria esperienza e di alcune pubblicazioni che riportano il parere di esperti.

## Bibliografia

1. Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. *Br J Haematol* 2019; 184: 712-20; <https://doi.org/10.1111/bjh.15745>
2. Makris M, Konkle BA. Hepatitis C in haemophilia: time for treatment for all. *Haemophilia* 2017; 23: 180-81; <https://doi.org/10.1111/hae.13183>
3. Darby SC, Kan SW, Spooner RJD, et al. The impact of HIV on mortality rates in the complete UK haemophilia population. *AIDS* 2004; 18: 525-33; <https://doi.org/10.1097/00002030-200402200-00020>
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007; 110: 815-25; <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435>
5. Vangipuram R, Tyring SK. AIDS-Associated Malignancies. *Cancer Treat Res* 2019; 177: 1-21; [https://doi.org/10.1007/978-3-030-03502-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-03502-0_1)
6. Powles T, Robinson D, Stebbing J, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* 2009; 27: 884-90; <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6626>
7. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2018; 138: 1100-1112; <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369>
8. DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356: 1723-35; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062744>
9. Franssen van de Putte DE, Makris M, Fischer K, et al. Long-term follow-up of hepatitis C infection in a large cohort of patients with inherited bleeding disorders. *J Hepatol* 2014; 60: 39-45; <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.010>
10. Thompson AJ, Holmes JA. Treating hepatitis C – what’s new? *Aust Prescr* 2015; 38: 191-97; <https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.068>
11. Lee J, Conniff J, Kraus C, et al. A Brief Clinical Update on Hepatitis C-- The Essentials. *WMJ* 2015; 114: 263-69; quiz 270;
12. Stedman C a. M, Hyland RH, Ding X, et al. Once daily ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination with ribavirin in patients with

- inherited bleeding disorders and hepatitis C genotype 1 infection. *Haemophilia* 2016; 22: 214-17; <https://doi.org/10.1111/hae.12791>
13. Walsh CE, Workowski K, Terrault NA, et al. Ledipasvir-sofosbuvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bleeding disorders. *Haemophilia* 2017; 23: 198-206; <https://doi.org/10.1111/hae.13178>
  14. Goedert JJ, Eyster ME, Lederman MM, et al. End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion-associated infections. *Blood* 2002; 100: 1584-89; [https://doi.org/10.1182/blood.V100.5.1584.h81702001584\\_1584\\_1589](https://doi.org/10.1182/blood.V100.5.1584.h81702001584_1584_1589)
  15. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 2115-24; <https://doi.org/10.1111/jth.13811>
  16. Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol* 2018; 9: 227-37; <https://doi.org/10.1177/2040620718784834>
  17. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Rofecoxib as adjunctive therapy for haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2005; 11: 240-44; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2005.01087.x>
  18. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006; 12: 514-17; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01311.x>
  19. Boban A, Lambert C, Hermans C. Is the cardiovascular toxicity of NSAIDs and COX-2 selective inhibitors underestimated in patients with haemophilia? *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 100: 25-31; <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.02.002>
  20. Anderson JA, Mason JA, Halliday B. Clinical outcomes and patient satisfaction following total hip and knee arthroplasty in patients with inherited bleeding disorders: A 20-year single-surgeon cohort. *Haemophilia* 2018; 24: 786-91; <https://doi.org/10.1111/hae.13559>
  21. Kiper Unal HD, Comert Ozkan M, Atilla FD, et al. Evaluation of bone mineral density and related parameters in patients with haemophilia: a single center cross-sectional study. *Am J Blood Res* 2017; 7: 59-66;
  22. Iorio A, Fabbriciani G, Marcucci M, et al. Bone mineral density in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2010; 103: 596-603; <https://doi.org/10.1160/TH09-09-0629>
  23. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial

- sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 847-58; [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30265-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1)
24. Sammels M, Vandesande J, Vlaeyen E, et al. Falling and fall risk factors in adults with haemophilia: an exploratory study. *Haemophilia* 2014; 20: 836-45; <https://doi.org/10.1111/hae.12512>
  25. Putte DEF van de, Fischer K, Makris M, et al. Increased prevalence of hypertension in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2012; 108: 750-55; <https://doi.org/10.1160/TH12-05-0313>
  26. von Drygalski A, Kolaitis NA, Bettencourt R, et al. Prevalence and Risk Factors for Hypertension in Hemophilia. *Hypertension* 2013; 62; <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01174>
  27. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Health status and quality of life of elderly persons with severe hemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2009; 7: 780-86; <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03318.x>
  28. Zanon E, Iorio A, Rocino A, et al. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia* 2012; 18: 39-45; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02611.x>
  29. Biere-Rafi S, Zwiers M, Peters M, et al. The effect of haemophilia and von Willebrand disease on arterial thrombosis: a systematic review. *Neth J Med* 2010; 68: 207-14;
  30. Makris M, Veen JJV. Reduced cardiovascular mortality in hemophilia despite normal atherosclerotic load. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 20-22; <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04542.x>
  31. Biere-Rafi S, Tuinenburg A, Haak BW, et al. Factor VIII deficiency does not protect against atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 30-37; <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04499.x>
  32. Zwiers M, Lefrandt JD, Mulder DJ, et al. Coronary artery calcification score and carotid intima-media thickness in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 23-29; <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04514.x>
  33. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
  34. Holmes DR, Alkhouli M, Reddy V. Left Atrial Appendage Occlusion for The Unmet Clinical Needs of Stroke Prevention in Nonvalvular

- Atrial Fibrillation. *Mayo Clinic Proceedings* 2019; 94: 864-74; <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.025>
35. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-72; <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>
  36. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-1100; <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>
  37. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-62; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
  38. Schutgens REG, Klamroth R, Pabinger I, et al. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia* 2014; 20: 682-86; <https://doi.org/10.1111/hae.12445>
  39. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-75; <https://doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>
  40. Marchesini E, Oliovecchio E, Coppola A, et al. Comorbidities in persons with haemophilia aged 60 years or more compared with age-matched people from the general population. *Haemophilia* 2018; 24: e6-10; <https://doi.org/10.1111/hae.13379>
  41. Desjonqueres A, Guillet B, Beurrier P, et al. Bleeding risk for patients with haemophilia under antithrombotic therapy. Results of the French multicentric study ERHEA. *Br J Haematol* 2019; 185: 764-67; <https://doi.org/10.1111/bjh.15606>
  42. Mannucci PM, Schutgens REG, Santagostino E, et al. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood* 2009; 114: 5256-63; <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-215665>
  43. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. The Management of Cardiovascular Diseases in Patients with Hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2010; 31: 091-102; <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248728>

44. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood* 2016; 128: 178-84; <https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-635094>
45. Schutgens REG, van der Heijden JF, Mauser-Bunschoten EP, et al. New concepts for anticoagulant therapy in persons with hemophilia. *Blood* 2016; 128: 2471-74; <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-727032>
46. Tagliaferri A, Di Perna C, Santoro C, et al. Cancers in patients with hemophilia: a retrospective study from the Italian Association of Hemophilia Centers. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 90-95; <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04566.x>
47. Astermark J, Makris M, Mauser-Bunschoten E, et al. Malignant disease in the haemophilic population: moving towards a management consensus? *Haemophilia* 2012; 18: 664-71; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02846.x>
48. Biron-Andreani C, Moerloose P de, D'oiron R, et al. Cancer detection and management in patients with haemophilia: a retrospective European multicentre study. *Haemophilia* 2014; 20: 78-82; <https://doi.org/10.1111/hae.12250>
49. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt B. Renal disease among males with haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9: 703-10; <https://doi.org/10.1046/j.1351-8216.2003.00821.x>
50. Holme PA, Combesure C, Tait RC, et al. Hypertension, haematuria and renal functioning in haemophilia – a cross-sectional study in Europe. *Haemophilia* 2016; 22: 248-55; <https://doi.org/10.1111/hae.12847>
51. Zanon E, Manara R, Milan M, et al. Cognitive dysfunctions and cerebral microbleeds in adult patients with haemophilia A: A clinical and MRI pilot-study. *Thrombosis Research* 2014; 134: 851-55; <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.08.005>
52. Anon. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed December 17, 2020
53. Wilding J, Zourikian N, Minno MD, et al. Obesity in the global haemophilia population: prevalence, implications and expert opinions for weight management. *Obesity Reviews* 2018; 19: 1569-84; <https://doi.org/10.1111/obr.12746>
54. Bar-Chama N, Snyder S, Aledort L. Sexual evaluation and treatment of ageing males with haemophilia. *Haemophilia* 2011; 17: 875-83; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02507.x>



55. Gianotten WL, Heijnen L. Haemophilia, aging and sexuality. *Haemophilia* 2009; 15: 55-62; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01914.x>
56. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977–99. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1047-54; <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2004.00710.x>
57. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood* 2013; 122: 1954-62; <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-483263>
58. Favaloro EJ, Franchini M, Lippi G. Aging Hemostasis: Changes to Laboratory Markers of Hemostasis As We Age—A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 621-33; <https://doi.org/10.1055/s-0034-1384631>
59. Torn M, Bollen WLEM, van der Meer FJM, et al. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1527-32; <https://doi.org/10.1001/archinte.165.13.1527>
60. Moudi E, Hosseini S-R, Bijani A. Higher rate of microscopic hematuria in elderly patients who take regular doses of aspirin: Result from AHAP Study. *Caspian J Intern Med* 2016; 7: 278-82;
61. Sharma R, Gorbien MJ. Angiodysplasia and lower gastrointestinal tract bleeding in elderly patients. *Arch Intern Med* 1995; 155: 807-12;
62. Mannucci PM, Nobili A, Marchesini E, et al. Rate and appropriateness of polypharmacy in older patients with hemophilia compared with age-matched controls. *Haemophilia* 2018; 24: 726-32; <https://doi.org/10.1111/hae.13595>

Per la prima volta nella storia dell'Emofilia, ci sono dei pazienti anziani da curare. Si tratta ancora di una popolazione di "sopravvissuti": sopravvissuti ai sanguinamenti nonostante la mancanza prima e la scarsità dopo di una terapia adeguata per alcuni decenni della loro vita e sopravvissuti alle conseguenze derivanti dalle infezioni da HCV e HIV prima che i concentrati dei fattori della coagulazione andassero incontro a inattivazione virale.

Grazie alle nuove terapie e alla diffusione della profilassi, si prospetta un crescente allungamento dell'aspettativa e della qualità di vita del paziente emofilico. In questo scenario, la gestione delle comorbidità è diventato un tema più che mai attuale.

Alcuni clinici esperti nella cura dell'emofilia si sono riuniti per discutere delle comorbidità di più frequente riscontro nel paziente emofilico e di quali siano le strategie terapeutiche più adeguate per fronteggiarle. Da tale incontro è nato il presente volume, che effettua una carrellata sia sulle comorbidità tipiche del paziente emofilico, sia sulle comorbidità che, per la loro diffusione nella popolazione generale anziana, meritano certamente una riflessione. In quest'ultima categoria ricadono, ad esempio, alcune patologie cardiovascolari, su cui il testo si sofferma, che presentano importanti implicazioni a livello emostatico delle terapie impiegate per prevenire le complicanze tromboemboliche.

**Giuseppe Malcangi.** Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari, Centro Emofilia e Trombosi, Bari, Italia

**Antonio Coppola.** Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Struttura Semplice Dipartimentale Centro Hub Emofilia e Malattie Emorragiche Congenite, Parma, Italia

**Renato Marino.** Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari, Centro Emofilia e Trombosi, Bari, Italia

**Angelo Claudio Molinari.** Istituto Giannina Gaslini, Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche, Genova, Italia

**Rita Carlotta Santoro.** Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Centro Regionale di Riferimento per le malattie Emorragiche e Trombotiche, Catanzaro, Italia

**Annarita Tagliaferri.** Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Struttura Semplice Dipartimentale Centro Hub Emofilia e Malattie Emorragiche Congenite, Parma, Italia