



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di
MEDICINA (DIMED)

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN: Scienze Cliniche e Sperimentali

CURRICULUM: Scienze Ematologiche e Geriatriche

CICLO: XXXV

TITOLO TESI

La patologia cerebro e cardiovascolare nel paziente emofilico adulto dall'epidemiologia al trattamento. Registro, multicentrico, retrospettivo-prospettico.

Coordinatore: Ch.mo Prof. Paolo Angeli

Supervisore: Ch.mo Prof. Paolo Simioni

Co-Supervisore: dott. Ezio Zanon

Dottorando : dott.ssa Samantha Pasca

RIASSUNTO

Questa tesi rappresenta una parte dell'attività svolta negli anni riguardo i pazienti affetti da disordini ereditari della coagulazione, e tra questi disordini, l'emofilia è senza dubbio quello più frequente.

Le emorragie, anche spontanee, sono la manifestazione tipica di questa patologia, causa a volte di disabilità anche gravi, o nei casi peggiori di morte.

In passato l'aspettativa di vita degli emofilici era molto bassa, non essendoci trattamenti adeguati a risolvere per tempo un sanguinamento acuto, successivamente la situazione è migliorata grazie alla scoperta di farmaci sempre più efficaci e sicuri, il cui utilizzo in profilassi ha di molto ridotto l'instaurarsi di eventi emorragici permettendo di raggiungere ai giorni nostri un'aspettativa di vita sovrapponibile a quella della popolazione generale.

I soggetti con emofilia vivono in un costante stato di ipocoagulabilità, che ha erroneamente indotto i clinici a credere che questi fossero indenni dal soffrire di patologie cerebro e cardiovascolari, affermazione in seguito smentita. E come per la popolazione generale il numero di questi eventi aumenta all'aumentare dell'età.

Scopo di questo lavoro è stato quindi quello di raccogliere i dati riguardanti l'impatto di queste patologie sui soggetti emofilici adulti attraverso l'istituzione di un registro multicentrico retrospettivo-prospettico e la valutazione di come questi pazienti siano gestiti nei diversi Centri emofilia Italiani, con una particolare attenzione all'aspetto cardiologico.

ABSTRACT

This thesis represents part of the activity carried out over the years regarding patients suffering from hereditary coagulation disorders, and among these disorders, hemophilia is undoubtedly the most frequent.

Hemorrhages, even spontaneous ones, are the typical manifestation of this pathology, sometimes the cause of even severe disabilities, or in the worst cases of death.

In the past, the life expectancy of hemophiliacs was very low, as there were no adequate treatments to resolve acute bleeding in time, subsequently the situation improved thanks to the discovery of increasingly effective and safe drugs, whose use in prophylaxis has greatly reduced the onset of hemorrhagic events allowing to reach today a life expectancy comparable to that of the general population.

Subjects with hemophilia live in a constant state of hypocoagulability, which has erroneously led clinicians to believe that they were free from suffering from brain and cardiovascular diseases, a claim later denied. And as for the general population, the number of these events increases with increasing age.

The purpose of this work was therefore to collect data regarding the impact of these diseases on adult hemophilia patients through the establishment of a retrospective-prospective multicenter registry and the evaluation of how these patients are managed in the various Italian hemophilia centers, with particular attention to the cardiological aspect.

INDICE

1. INTRODUZIONE	9
1.1 EMOFILIA	9
1.1.1 Storia.....	9
1.1.2 Epidemiologia e tipologia.....	10
1.1.3 Lo sviluppo di inibitori.....	12
1.2 MANIFESTAZIONI CLINICHE	15
1.2.1 Emorragiche.....	15
1.2.2 Cerebro e cardiovascolari.....	16
1.2.3 Aspettativa di vita.....	17
1.3 TRATTAMENTO	19
1.3.1 Anti-emorragico.....	19
1.3.2 Anti-trombotico.....	22
1.3.3 La bilancia farmacologica nei pazienti emofilici.....	24
1.4 PERCORSI CLINICO-ASSISTENZIALI	27
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	27
3. MATERIALI E METODI	31
3.1 PARTE SPERIMENTALE	31
3.1.1 Prima parte: creazione del registro.....	31
3.1.2 Seconda parte: analisi dei dati.....	32
3.2 PARTE CLINICO-ASSISTENZIALE	32
4. RISULTATI	33
4.1 PARTE SPERIMENTALE	33
4.2 PARTE CLINICO-ASSISTENZIALE	35

5. DISCUSSIONE	39
6. LIMITAZIONI	47
7. CONCLUSIONI	49
8. BIBLIOGRAFIA	51
9. RINGRAZIAMENTI	57
10. ALLEGATI	59
10.1 ALLEGATO 1	59
10.2 ALLEGATO 2	63

1. INTRODUZIONE

1.1 EMOFILIA

1.1.1 Storia

Le malattie emorragiche sono sempre esistite nella storia del genere umano. Inspiegabili sanguinamenti massivi causa di morte o di gravi disabilità sono infatti segnalati fin dall'antichità. Il noto Ippocrate di Kos, nel 400 a.C., aveva osservato un'anomala coagulazione in un soldato ferito, molto diversa da quella che usualmente si poteva osservare in caso di traumi simili, osservazione ribadita successivamente dal filosofo Aristotele nei suoi scritti. Nel secondo secolo d.C. il rabbino Giuda il Patriarca decide di esonerare dalla circoncisione rituale il terzogenito di una coppia che già aveva visto morire i due figli maggiori in seguito a inarrestabile emorragia. Qualche secolo più tardi, intorno all'anno 1000, il medico arabo Albucasis scrive il suo trattato "Kitab al-Tasrif" in cui descrive dettagliatamente una malattia del sangue i cui sintomi sono quelli classicamente riferibili all'emofilia. Cosa però ci sia alla base di questi sanguinamenti, quale sia il meccanismo deficitario che non permette al sangue di alcune persone di coagulare in maniera normale è ancora sconosciuto.

E' solo nel 1770 che William Hewson scopre come il processo coagulativo sia dovuto ad un insieme di fattori che si trovano nella porzione liquida del sangue e non nelle cellule come si era pensato fino ad allora (Kandaan *et al.*, 2009), mentre nel 1803 il medico americano John Conrad Otto descrive la predisposizione emorragica esistente in alcune famiglie e per la prima volta ipotizza come in alcuni casi questo disordine possa essere ereditario, trasmesso da donne portatrici asintomatiche ai soli figli maschi che manifestano quindi tutti i sintomi della malattia (Otto, 1803), conosciuta in seguito come emofilia.

La più nota portatrice di emofilia della storia è senza dubbio la regina Vittoria d'Inghilterra, che a seguito del matrimonio con il principe Alberto di Sassonia-Corburgo diede alla luce nove figli e trasmise il gene mutato a oltre venti discendenti sparsi nelle corti di Spagna, Germania e Russia (Figura 1.1). Da qui la definizione di "emofilia: malattia dei re". Tra questi l'esponente maggiormente conosciuto è sicuramente lo zarevic Alessio, figlio dello zar Nicola II e della zarina Alexandra, la cui malattia si dice sia stata una delle cause precipitanti la rivoluzione russa del 1917 e

dell'ascesa al potere del monaco Rasputin chiamato a palazzo dalla zarina nel tentativo di guarire il figlio (Stevens, 1999). La morte dei Romanov sterminati dai bolscevichi a Ekaterinburg ha in parte limitato la trasmissione dell'emofilia tra i regnanti europei, analisi genetiche effettuate sui corpi hanno infatti dimostrato che tutte le quattro figlie di Nicola II erano carriers. Solo nel 2009 si è poi scoperto che Alessio, come le sue sorelle e i suoi antenati, era affetto da emofilia B (Rogaev *et al.*, 2009).

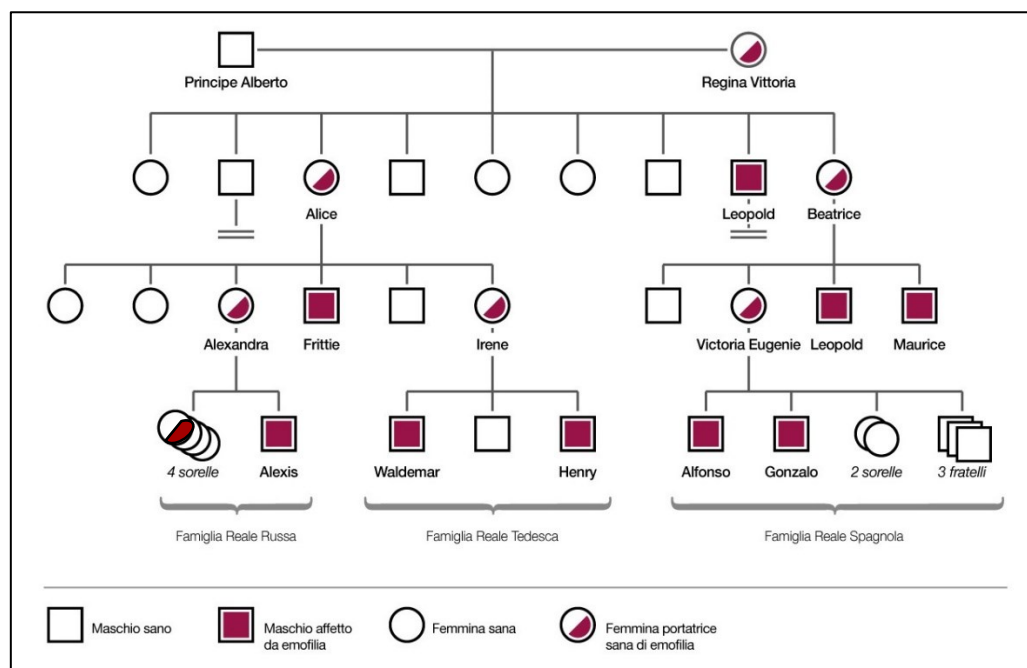


Figura 1.1 Albero genealogico della discendenza della regina Vittoria d'Inghilterra

1.1.2 Epidemiologia e tipologia

L'emofilia è considerata una malattia rara, ciò deriva dal fatto che la sua prevalenza è di circa 1:5/10.000 nati vivi nel caso dell'emofilia A, di 1:30.000 nel caso dell'emofilia B che scende a 1:100.000 nel caso dell'emofilia C, comprensiva di individui etero ed omozigoti (Franchini *et al.*, 2012; Franchini *et al.*, 2014).

L'emofilia A è una malattia X-linked, caratterizzata dalla carenza parziale o totale del fattore VIII (FVIII) della coagulazione, le conseguenze di ciò si manifestano in modo sintomatico con un allungamento dei tempi di arresto del sanguinamento dopo un trauma o con la formazione di ematomi, ematriti o emorragie spontanee e spesso ricorrenti e in termini laboratoristici con inizialmente di un riscontro di un tempo

parziale di tromboplastina attivato (aPTT) allungato, indice di un difetto a carico della via intrinseca della coagulazione. Il gene *F8* che codifica per il FVIII si trova posizionato sul braccio lungo (q) del cromosoma X in posizione 28 (Xq28), contiene 26 esoni e presenta una lunghezza totale di 186 Kb . Negli anni sono state caratterizzate oltre un migliaio di mutazioni all'interno di questo gene di diversa natura: puntiformi (missense, nonsense), delezioni o inversioni causa di deficit qualitativi e quantitativi della proteina più o meno marcati responsabili quindi di un fenotipo emorragico differentemente grave. La mutazione più frequente, presente in quasi la metà dei pazienti emofilici A e causa di un difetto emorragico grave, è un'inversione dell'introne 22, provocata da un evento di ricombinazione intra-cromosomica tra due sequenze omologhe di 9.5 Kb, una intragenica localizzata nell'introne 22 (Int22h1) e l'altra extragenica distale (Int22h2 oppure Int22h3) identiche tra loro per oltre il 99% della loro sequenza e localizzate in direzione telomerica a circa 500 kb dal gene *F8*, seguita da un'altra mutazione l'inversione dell'introne 1 del gene *F8*, data anch'essa da una ricombinazione omologa tra la regione Int1h-1, localizzata all'interno dell'introne 1, e la regione Int1h-2 posta a circa 140 kb in direzione telomerica al gene del FVIII, compresa tra i geni C6.1A e VBP1 (Foster *et al.*, 1989; Andrikovics *et al.*, 2003). L'età a cui viene posta la diagnosi di emofilia dipende dal livello di attività del FVIII residuo e dalla presenza o meno di familiarità nota del difetto. In base al livello plasmatico residuo del FVIII si identificano un'emofilia A lieve (FVIII: 0.05-0.40 UI/ml), un'emofilia A moderata (FVIII: 0.01-0.04 UI/ml) e un'emofilia A grave (FVIII: <0.01 UI/ml).

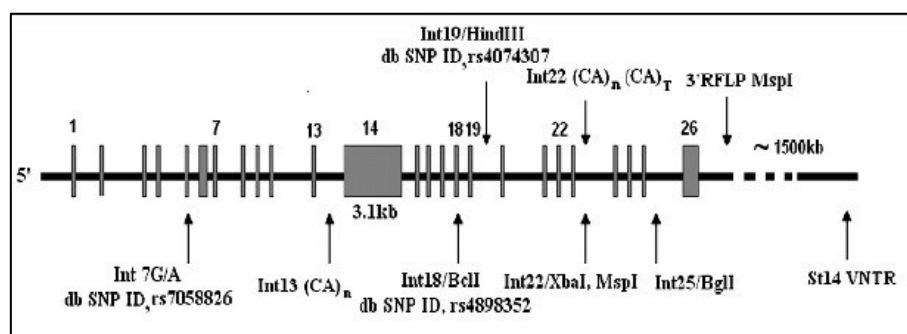


Figura 1.2 Struttura del gene *F8* che codifica per il FVIII della coagulazione

L'emofilia B, denominata anche Malattia di Christmas dal nome del paziente in cui è stata per la prima volta identificata negli anni '50 (Graham, 1953) è anch'essa una patologia X-linked, ed è invece causata da una mancanza parziale o totale del fattore IX (FIX) della coagulazione. Il gene *F9* che codifica per il fattore IX è localizzato sul braccio lungo (q) del cromosoma X tra la posizione 27.1 e 27.2 (Xq27.1-q27.2) ed è costituito da 7 introni e 8 esoni per un totale di 33.5 Kb che codificano per una proteina finale di 415 amminoacidi. Negli anni sono state caratterizzate oltre 900 mutazioni a carico del gene *F9*, le più comuni delle quali sono puntiformi, mentre solo una piccola percentuale riguarda inserzioni o delezioni (Yoshitake, 1985). Anche per l'emofilia B la gravità e le conseguenti manifestazioni cliniche sono determinate dal livello plasmatico residuo del FIX della coagulazione e la suddivisione è identica a quella riportata per l'emofilia A.

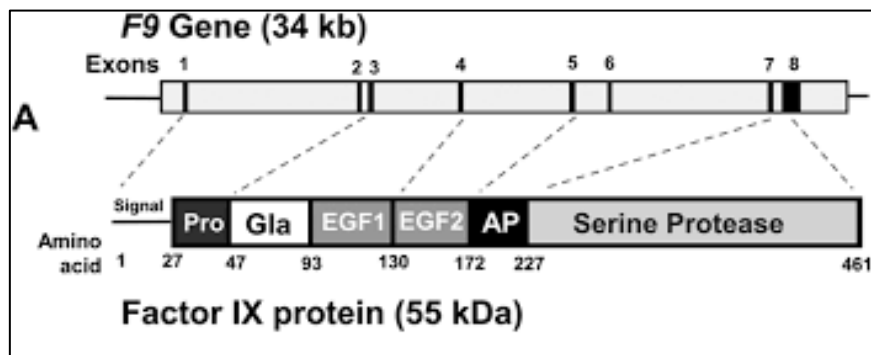


Figura 1.3 Struttura del gene *F9* che codifica per il FIX della coagulazione

L'emofilia C è stata descritta per la prima volta nel 1953 (Rosenthal, 1953), l'incidenza maggiore è stata riscontrata negli ebrei Ashkenazi dove 1/8 individui risultano eterozigoti e 1/90 omozigoti per mutazioni del gene *F11* presente sul cromosoma 4 che codifica per il fattore XI (FXI) della coagulazione (Seligsohn, 1978; Asakai *et al.*, 1987). Alcune mutazioni in particolare sono coinvolte nella determinazione di questo disordine coagulativo, le due mutazioni Glu11stop e Phe283Leu, presenti soprattutto tra gli ebrei Ashkenazi (Goldstein *et al.*, 1999) e la mutazione Cys38 Arg caratteristica della regione Basca (Zivelin *et al.*, 2004). L'emofilia C si riscontra in entrambi i sessi, con gli stessi sintomi e gli stessi gradi di gravità. Diversamente da quanto visto in precedenza, le manifestazioni emorragiche dei soggetti con emofilia C non correlano

direttamente con l'attività plasmatica residua del FIX. Diversamente a quanto riportato in precedenza, per i deficit di FVIII e di FIX, viene considerata grave la forma di emofilia C che presenta un livello plasmatico residuo di FXI <0.15-0.20 UI/ml poiché dai dati clinici ed epidemiologici in nostro possesso il rischio di sanguinamento è risultato maggiore in questi soggetti rispetto a quelli con valori di FXI >0.20 UI/ml. La diagnosi è spesso del tutto casuale a seguito di accertamenti laboratoristici eseguiti ad esempio in previsione di interventi chirurgici programmati o di sanguinamenti inspiegabili non riferibili a deficit di altri fattori della coagulazione. Il trattamento sostitutivo con FXI esogeno è riservato ai soli pazienti omozigoti con FXI < 0.01 UI/ml e in caso di chirurgie o trauma maggiori dove il rischio di sanguinamento è elevato, la gestione dei sanguinamenti e degli interventi minori o dei soggetti che non presentano deficit gravi sono effettuati utilizzando agenti antifibrinolitici (Bolton-Maggs *et al.*, 1988; Gomez *et al.*, 2008). Oggigiorno questo disordine della coagulazione non viene più definito emofilia C, ma deficit del FXI, similmente a quanto accade con il resto dei disordini emorragici dati da una carenza di una fattore della coagulazione non X-linked.

1.1.3 Lo sviluppo di inibitori

L'insorgenza di inibitori, anticorpi contro il fattore della coagulazione a seguito della somministrazione esogena del fattore mancante, è senz'altro la complicanza più grave e temuta nel trattamento dell'emofilia, le cause della loro insorgenza sono molteplici, alcune innate come il profilo genetico di ogni singolo paziente o la familiarità per lo sviluppo di inibitori, altre acquisite come l'età a cui viene somministrato per la prima volta il fattore esogeno, il numero di esposizioni al trattamento, il tipo di concentrato di fattore utilizzato o lo switch da un concentrato all'altro (Gouw *et al.*, 2007; Gouw *et al.*, 2013). Alcune di queste cause sono state chiaramente associate all'insorgenza di questi alloanticorpi, mentre di altre i dati a nostra disposizione non permettono di stabilirne con certezza la correlazione (Franchini *et al.*, 2013). Nel caso dell'emofilia A il meccanismo di formazione degli inibitori (Figura 1.4) prevede l'interazione tra diversi effettori della risposta immunitaria, dopo l'infusione, il concentrato esogeno si lega alle cellule che presentano l'antigene (APC), viene quindi endocitato e clivato dando così origine a degli oligopeptidi che si legano al complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHCII). I complessi che vengono quindi a formarsi

MHC-FVIII vengono poi trasferiti alla membrana cellulare e presentati ai recettori delle cellule T CD4+ (TCR). Alcuni segnali definiti co-stimolatori determinano il rilascio di citochine da parte di due sottotipi di cellule T helper, TH1 e TH2. I linfociti TH1 secernono IL-2, IFN- γ e TNF- β e mediano quindi una risposta immunitaria cellulo-mediata e l'attivazione delle cellule T citotossiche, mentre i linfociti TH2 secernono IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, promuovono l'attivazione delle cellule B e mediano quindi una risposta di tipo umorale. Il successivo legame di queste citochine ai recettori corrispondenti (CK-R) up-regola i geni di risposta immunitaria e molecole 45 co-stimolatorie sulla superficie sia delle cellule B che delle cellule T. L'azione congiunta di citochine e molecole costimolatorie, tra cui l'interazione tra CD40 e CD40L, induce la proliferazione delle cellule B, la differenziazione e la produzione di anticorpi verso il FVIII, inoltre le citochine secrete dalle cellule TH2 mediano anche lo switching delle immunoglobuline nella classe IgG4 (Astermark, 2006). Si stima che circa il 25-30% dei pazienti affetti da emofilia A non precedentemente trattati che ricevono per la prima volta la terapia sostitutiva sviluppino inibitori entro le 150 esposizioni, molto più raro è invece lo sviluppo di inibitori nei soggetti affetti da emofilia B, dove tale complicanza si sviluppa solo nel 3-5% dei casi (Gouw *et al.*, 2007, Franchini *et al.*, 2012). In alcuni casi lo sviluppo di inibitori è solo transitorio, il loro livello in circolo è basso, inferiore a 5 UB (unità Bethesda) e si eliminano in tempi rapidi magari aumentando lievemente i dosaggi del concentrato di fattore abitualmente utilizzati.

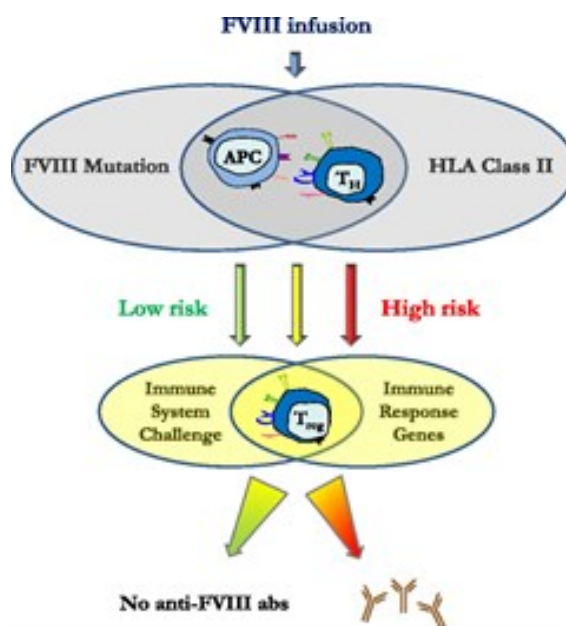


Figura 1.4 Lo sviluppo degli inibitori in emofilia A

1.2 MANIFESTAZIONI CLINICHE

1.2.1 Emorragiche

Le manifestazioni cliniche emorragiche dipendono principalmente dal livello plasmatico di fattore residuo.

I soggetti con emofilia lieve presentano più frequentemente sanguinamenti traumatici o post-chirurgici, mentre le emorragie spontanee sono da sempre ritenute rare (Srivastava *et al.*, 2020). Negli anni questo paradigma comincia però a modificarsi, questo anche a seguito di alcune recenti pubblicazioni che dimostrano come anche gli emofilici lievi possano essere soggetti ad eventi emorragici spontanei (Raso *et al.*, 2020) soprattutto se in presenza di fattori di rischio o comorbidità non trattate, come per esempio nel caso delle emorragie cerebrali in soggetti lievi ipertesi (Zanon *et al.*, 2022). La diagnosi di emofilia lieve può avvenire anche in tarda età, soprattutto nei soggetti asintomatici o paucisintomatici, a seguito magari di un riscontro occasionale del disordine coagulativo durante ad esempio l'esecuzione di uno screening pre-operatorio. I soggetti che presentano emofilia moderata hanno un fenotipo emorragico più complesso dei precedenti, possono infatti presentare sanguinamenti spontanei importanti anche in seguito a traumi lievi o interventi chirurgici minori. L'età alla diagnosi è notevolmente più bassa, spesso avviene nella prima infanzia a seguito di sanguinamenti inspiegabili. In alcuni casi il fenotipo emorragico dei soggetti con emofilia moderata si sovrappone a quello dei soggetti affetti da una forma grave e come questi ultimi devono quindi essere gestiti.

Le persone che invece presentano emofilia grave sono praticamente prive del FVIII o FIX della coagulazione, le emorragie spontanee sono frequenti soprattutto alle articolazioni (emartri), causa se non adeguatamente trattate, di artropatia debilitante e deformante (Figura 1.5), ma sono spesso presenti anche ematomi spontanei importanti e sanguinamenti spontanei a livello gastro-intestinale, uro-genitale o intracranico. La diagnosi avviene in tenera età a seguito spesso di ematomi di dimensioni considerevoli che si formano a seguito di traumi lievi o a livello delle superfici di appoggio del bambino (ginocchia, zona tibiale anteriore, gomiti, ecc.) quando inizia a gattonare (Konkle *et al.*, 2014; Srivastava *et al.*, 2020).



Figura 1.5 Esempio di emartro con conseguente atrofia emofilica

1.2.2 Cerebro e cardiovascolari

I soggetti emofilici vivono in un costante stato ipocoagulativo ritenuto per molto tempo protettivo per lo sviluppo di patologie cerebro o cardiovascolari. Con il trascorrere degli anni la gestione del paziente emofilico è notevolmente cambiata e migliorata, l'aspettativa di vita dei pazienti aumentata e anche alcune patologie legate all'età hanno quindi cominciato a manifestarsi sempre più di frequente in questa particolare popolazione. Fibrillazione atriale, ictus, infarti miocardici, ma anche ipertensione arteriosa spesso non perfettamente controllata sono divenute causa di morbidità e a volte di mortalità nei portatori di emofilia.

Nel registro Italiano dal titolo "Describing the Occurrence of Cardio-Cerebrovascular Events and Treatment in Hemophilia", i cui dati sono stati presentati in forma di abstract al XV Congresso dell'Associazione Italiana Centri Emofilia (Coppola *et al.*, 2012), che include i dati di 1034 soggetti emofilici di età >40 anni, 432 di questi con patologia grave, raccolti in 14 centri emofilia Italiani, sono stati complessivamente individuati 6 eventi cerebrovascolari (4 ictus; 2 attacchi ischemici transitori) e 22 eventi cardiovascolari (11 infarti miocardici; 11 angina pectoris).

Un recente studio prospettico multicentrico su 579 pazienti emofilici (Shapiro *et al.*, 2022) ha riscontrato un tasso di eventi cardiovascolari pari all'1.7%, ridotto rispetto a quanto riportato nel precedente registro Italiano, ma ugualmente rappresentativo di un rischio presente in questa tipologia di pazienti.

I dati dello studio AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) (Go *et al.*, 2001) riporta una prevalenza di fibrillazione atriale nella popolazione generale complessiva dello 0.95%, che raggiunge il 3% dei soggetti con età compresa tra 65 e 69 anni e oltre il 9% negli anziani con età >80 anni. Percentuali inferiori a quelle di riportate nelle recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (Hindricks *et al.*, 2021) dove la prevalenza di fibrillazione atriale nella popolazione generale si attesta tra il 2 e il 4%. Uno studio Europeo su 3952 soggetti emofilici (Schutgens *et al.*, 2014) individua una prevalenza di fibrillazione atriale complessiva dello 0.84%, sovrapponibile a quella dello studio ATRIA (Go *et al.*, 2001). Lo stesso studio pone inoltre l'attenzione sul fatto che la prevalenza di questa patologia è significativamente più bassa nei pazienti gravi rispetto ai lievi moderati (0.4% vs 1.1%).

Un'altra importante patologia cardiovascolare, a volte fattore di rischio per eventi più gravi, è l'ipertensione arteriosa, soprattutto se non ben controllata mediante terapia farmacologica. Un recente studio Italiano (Zanon *et al.*, 2022) ha mostrato come la prevalenza di emorragia cerebrale, in alcuni casi anche fatale, nei soggetti emofilici lievi sia sovrapponibile a quella dei gravi, ma nel primo caso l'unica causa correlata a tale evento statisticamente significativa sia l'ipertensione arteriosa scarsamente controllata. L'ipertensione arteriosa è infatti risultata essere maggiormente presente nei soggetti emofilici adulti rispetto alla popolazione generale in due distinti studi, uno olandese (49% vs 40%) e uno statunitense (49% vs 32%). Dati questi che dovrebbe sicuramente far riflettere riguardo la necessità di una valutazione più completa ed esaustiva del paziente emofilico, che non si limiti quindi al solo stato coagulativo e alla presenza o meno di sanguinamenti nell'arco di un dato periodo.

1.2.3 Aspettativa di vita

Negli anni l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da emofilia è notevolmente cambiata a seguito di nuove conoscenze e nuovi trattamenti che hanno contribuito a renderla oggi quasi sovrapponibile a quella della popolazione generale.

Agli inizi del secolo scorso la situazione dei soggetti affetti da emofilia grave era drammatica, Ikkala *et al.* pubblicano nel 1982 uno studio che compara l'aspettativa di vita di due gruppi di pazienti emofilici finlandesi nati rispettivamente tra il 1930 e il 1939 e tra il 1970 e il 1979, decennio quest'ultimo nel quale hanno cominciato ad essere

a disposizione dei clinici le prime terapie per il trattamento della patologia emofilica come il crioprecipitato, scoperto nel 1965 grazie all'attività di ricerca della dottoressa Judith Pool, ed entrato nell'uso comune alcuni anni dopo (Pool, 1970) o la desmopressina, il cui utilizzo in questo ambito è stato per primo intuito dal professor Pier Mannuccio Mannucci nel 1977 (Mannucci *et al.*, 1977). L'analisi dei dati mostra che nella coorte degli anni '30 i pazienti difficilmente riuscivano a raggiungere l'età adolescenziale-adulta, morendo a causa di emorragie maggiori durante l'infanzia, l'aspettativa di vita media era infatti di 7.8 anni, più che triplicata (25.5 anni) negli anni '70 grazie alla possibilità di controllare, se non prevenire, i sanguinamenti acuti. Quanto riportato dallo studio finlandese conferma lo studio svedese del 1962 di Ramgren (Ramgren, 1962) dove l'aspettativa di vita media dei soggetti inclusi nell'analisi raggiungeva i 16.3 anni per gli emofilici gravi nati tra il 1900 e il 1942 per raggiungere i 23.2 anni nel quindicennio successivo, quando in Svezia, prima tra le Nazioni europee, si cominciava ad avere un approccio diverso al trattamento del paziente emofilico.

Quando l'aspettativa di vita di questi pazienti sembrava aumentare progressivamente fino a raggiungere i 63 anni degli olandesi descritti da Rosendaal *et al.* nel 1989, la conseguente pandemia da HCV e HIV causata dalla somministrazione di sangue ed emoderivati infetti, ha nuovamente contribuito a ridurre questo valore soprattutto in alcuni Paesi, come gli Stati Uniti, dove il numero di vittime di queste infezioni virali è stato superiore riportandolo, in alcuni casi, al di sotto dei 50 anni.

Plug *et al.* nel 2006 hanno analizzato la mortalità, l'aspettativa di vita e le cause di morte di 967 pazienti emofilici A e B di qualsiasi grado, tra il 1992 e il 2001. L'aspettativa di vita media è stata rispettivamente di 74 anni per tutti gli emofilici considerati, e di 71 per i soli soggetti gravi. Notevolmente maggiore a quanto riportato nei precedenti lavori, ma conseguenti lo sviluppo di nuovi farmaci frutto dell'ingegneria genetica e della nascita del concetto di profilassi, volta a prevenire il sanguinamento causa di disabilità e di morte.

Oggi giorno l'aspettativa di vita del soggetto emofilico correttamente gestito può ritenersi sovrapponibile a quella della popolazione generale; questo porta però anche all'instaurarsi di alcune patologie tipiche dell'età anziana, soprattutto cerebro e cardiovascolari, fino a poco tempo fa non considerate in questa popolazione di pazienti. Si rende quindi necessario un approccio diverso al trattamento di questo paziente che comprenda l'inserimento di alcuni specialisti finora rimasti al di fuori dal team

multidisciplinare previsto nella gestione della patologia emofilica, come il cardiologo o il geriatra.

1.3 TRATTAMENTO

1.3.1 Anti-emorragico

Nel 1937, negli Stati Uniti, Patek e Taylor intuirono che utilizzando una sostanza estratta dal plasma umano da loro denominata globulina anti-emofilica si sarebbe potuto correggere il difetto coagulativo dei soggetti emofilici. Alcuni anni dopo, nel 1944, a Buenos Aires, Pavlosky scoprì che trattando due pazienti emofilici uno con il sangue dell'altro il disordine emorragico di entrambi poteva essere corretto, in questo caso è evidente come un soggetto fosse affetto da emofilia A e l'altro da emofilia B.

Queste due osservazioni sono state la base su cui poi nei decenni successivi si è sviluppata la moderna terapia dell'emofilia, parte della quale utilizzata ancora ai giorni nostri (Franchini *et al.*, 2014). Tra gli anni '50 e '60 del secolo scorso l'unico trattamento disponibile per i pazienti emofilici era costituito dal sangue intero o dal plasma fresco, ma sfortunatamente entrambi non sufficientemente ricchi in FVIII e FIX da riuscire ad arrestare i sanguinamenti gravi. Un notevole miglioramento nel trattamento dei pazienti emofilici si è avuto a metà anni '60 quando Judith Pool scoprì che la frazione crioprecipitata dal plasma umano conteneva elevati quantitativi di FVIII e poteva quindi essere impiegata per arginare le emorragie e ridurre i sanguinamenti in caso di intervento chirurgico nei pazienti con difetti coagulativi (Pool, 1970).

Ma è con i primi anni '70 che ha inizio l'era della moderna terapia dell'emofilia, quando l'utilizzo di concentrati plasmatici liofilizzati dei fattori della coagulazione, prima esclusivamente come terapia al bisogno poi anche in profilassi primaria, hanno ridotto enormemente il tasso emorragico di questi pazienti, riducendo al contempo gli ematomi causa dell'instaurarsi di una debilitante artropatia emofilica (Mannucci, 2008).

Nel 1977 il prof. Mannucci (Mannucci *et al.*, 1977) per primo intuisce l'importanza della desmopressina, il cui utilizzo permette di aumentare il livello di FVIII e fattore vonWillebrand circolante. Particolarmente indicata per i soggetti affetti da emofilia A lieve e da malattia di vonWillebrand permette di limitare l'uso dei concentrati

plasmaderivati, riducendo contemporaneamente i costi dei trattamenti e il rischio di infezioni virali.

Sarà infatti quella delle infezioni virali, in particolare da HIV e HCV, la vera piaga dei pazienti emofilici degli anni '80 e '90, molti di loro contrarranno questi virus e alcuni di loro moriranno per questo (Mannucci, 2005). Lo scandalo del sangue infetto, l'elevato numero di contagiati ha favorito la ricerca scientifica, è del 1984 il sequenziamento completo del gene responsabile della produzione di FVIII, pietra miliare per la successiva produzione dei concentrati di origine esclusivamente ricombinante. Nel 1989 la pubblicazione sul *New England Journal of Medicine* dei primi due casi di pazienti trattati con FVIII ricombinante (White *et al.*, 1989), commercializzato poi su larga scala nel 1992 con il nome di fattore antiemofilico, seguito cinque anni più tardi dal nonocog alfa, il FIX di origine ricombinante in uso tutt'oggi.

Oggi il trattamento del paziente emofilico segue sostanzialmente due strade: 1) il trattamento al bisogno dove la terapia sostitutiva viene somministrata esclusivamente in caso di sanguinamento o in previsione di interventi chirurgici a rischio emorragico; 2) il trattamento in profilassi dove i concentrati di fattore vengono somministrati ai pazienti preventivamente proprio per ridurre fino quasi ad azzerare il rischio di eventi emorragici spontanei e gravi (Manco-Johnson *et al.*, 2007). I farmaci vengono infusi endovena utilizzando le vene cubitali o, nel caso dei bambini o dei pazienti con accessi venosi difficili, utilizzando cateteri venosi centrali (Port-a-cath o Broviac).

Rispetto al passato i clinici hanno oggi a disposizione numerosi concentrati di fattore a disposizione per il trattamento dei soggetti emofilici. A fianco dei prodotti di origine plasmatica, sempre meno utilizzati soprattutto a causa della loro non semplice modalità di conservazione, che necessita di un luogo refrigerato, e del volume infuso, superiore a quello dei farmaci di origine ricombinante, per questo non molto gradito ai pazienti costretti a trattamenti infusionali periodici, da diversi anni sono presenti sul mercato numerosi farmaci ottenuti mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Nel caso dei prodotti per il trattamento dell'emofilia A troviamo concentrati la cui molecola di FVIII può essere full-length, dominio B-troncato, dominio B-deleto, ecc., tutte queste modifiche della molecola sono state fatte per rendere il farmaco più efficace nel contenere il numero di sanguinamenti e nel risolvere gli eventi acuti e più sicuro

nel ridurre il rischio di sviluppo di inibitori. Come per i farmaci plasmaderivati, i dosaggi impiegati seguono generalmente quanto stabilito dal protocollo di Malmö (Nilsson *et al.*, 1992) o dal protocollo di Utrecht (Fisher *et al.*, 2013), con infusioni periodiche a giorni alterni o 2-3 volte alla settimana. Obiettivo primario della ricerca di questi ultimi anni è stato quindi quello di cercare di prolungare l'emivita media di questi prodotti mediante l'impiego di strategie biochimiche già ampiamente impiegate in ambito farmaceutico come la pegilazione, l'utilizzo di proteine di fusione con albumina o con il frammento Fc delle immunoglobuline in modo da ridurre così il numero di infusioni necessarie a mantenere un livello di fattore (trough level) tale da ridurre il rischio emorragico del soggetto trattato.

Il risultato è stato finora ottimale con il FIX dove sia con eftrenonacog-alfa (Powell *et al.*, 2013) che con albutrepenonacog-alfa (Santagostino *et al.*, 2016) si è riusciti a raggiungere un'emivita compresa tra le 90 e le 110 ore, permettendo così di portare le infusioni a una ogni 7-10-14 o in alcuni selezionati casi a 21 giorni. Meno entusiasmante è stato il risultato finora ottenuto dai FVIII ad emivita prolungata dove sia l'unico farmaco della classe ad oggi in commercio ottenuto dalla fusione con il frammento Fc, efmorotocog alfa (Frampton, 2016), che i tre FVIII pegilati (damotocog-alfa, ruriotocog-alfa e turotocog-alfa) mostrano un aumento dell'emivita plasmatica del fattore di appena 1.4-1.5 volte rispetto ai fattori standard ancora in uso, riuscendo quindi a portare le infusioni periodiche a una ogni 3-5 o al massimo 7 giorni.

Per i pazienti con emofilia A è attualmente disponibile un'altra strategia terapeutica data dall'utilizzo dell'anticorpo monoclonale bispecifico emicizumab capace di favorire la generazione della trombina legandosi contemporaneamente al FIX attivato e al FX e mimando così l'azione del cofattore esogeno FVIII, viene somministrato sottocute, con un conseguente aumento della compliance del paziente al trattamento. Studi di fase I e II hanno dimostrato l'efficacia del farmaco somministrato al dosaggio di 1 mg/kg e la cui emivita plasmatica raggiunge le 28-34 ore, garantendo così una lunga copertura emostatica al paziente (Shima *et al.*, 2016). Inizialmente approvato per la terapia dei pazienti con emofilia A con inibitori, oggi può essere utilizzato anche nei soggetti emofilici A gravi di ogni età.

Oltre a questo anticorpo monoclonale bispecifico che mima l'azione del FVIII, e il suo simile in fase di sviluppo Mim8, nuove strategie terapeutiche si stanno affacciando nel mondo dell'emofilia da alcuni anni a questa parte. E' del 2014 (Nathwani *et al.*, 2014) la pubblicazione dello studio sui primi dieci pazienti affetti da emofilia B grave e transfettati con il virus adeno-associato (AAV8) e i cui risultati incoraggianti sia nell'efficacia con una marcata riduzione dei sanguinamenti rispetto alla terapia standard che nella sicurezza non essendoci state reazioni avverse nel follow-up successivo alla somministrazione del vettore fanno ben sperare per il futuro di questo filone di ricerca. A questo si sono successivamente aggiunti studi riguardanti l'impiego della terapia genica nel trattamento dell'emofilia A (Pasi *et al.*, 2021; Ozelo *et al.*, 2022), che hanno portato nell'agosto di quest'anno alla prima autorizzazione condizionata di valoctocogene roxaparvovec per il trattamento di pazienti adulti con emofilia A grave, senza una storia di inibitori del FVIII e senza anticorpi rilevabili contro il sierotipo 5 del virus adeno-associato - AAV5 (Blair HA, 2022). Oltre alla terapia genica altre due promettenti classi di farmaci sono in corso di sperimentazione nel trattamento dell'emofilia A e B, con o senza inibitori. ALN-AT3 (fitusiran) appartiene alla classe degli siRNA, è una piccola molecola il cui target specifico è l'antitrombina e in particolare dai dati riportati negli studi di fase I e II è emerso che la somministrazione di fitusiran sottocute al dosaggio di 15, 45 o 75 µg/kg una volta a settimana o di dosaggi maggiori 225, 450, 900 o 1800 µg/kg una volta al mese (o ogni due mesi) riducono notevolmente l'attività dell'antitrombina, aumentando al contempo il picco di generazione della trombina (Peyvandi *et al.*, 2016; Pasi *et al.*, 2015). Similmente a fitusiran, gli anticorpi inibitori della via del fattore tissutale (TFPI) sono attualmente in fase di studio. Tra questi, concizumab (Pasca, 2022), è senza dubbio quello il cui programma di studi è attualmente il più avanzato. E' anch'esso un anticorpo monoclonale che raggiunge lo stato stazionario a seguito di una somministrazione sottocute giornaliera.

Nell'ambito della terapia sostitutiva classica sicuramente incoraggianti sono i primi risultati dei trials su nuovo FVIII di origine ricombinate, rFVIII-Fc-VWF-XTEN (BIVV001), fisicamente disaccoppiato dal VWF endogeno con proprietà farmacocinetiche migliorate rispetto a tutti i precedenti concentrati. BIVV001 è infatti una proteina di fusione unica costituita da un dominio VWF-D'D3 unito con rFVIII

tramite domini Fc immunoglobuline-G1 e due polipeptidi XTEN, che ha permesso di raggiungere un'emivita nei modelli murini di circa 34 ore (Konkle *et al.*, 2020).

1.3.2 Anti-trombotico e cerebro-cardiovascolare

Gli antiaggreganti piastrinici sono tra i farmaci più utilizzati in ambito cardiovascolare, sono efficaci nel prevenire lo sviluppo di trombosi principalmente a livello del distretto arterioso, e trovano quindi indicazione nella prevenzione e trattamento di malattie cardiovascolari, cerebrali e periferiche, come l'infarto miocardico, gli attacchi ischemici transitori, l'ictus ischemico, le malattie delle arterie degli arti inferiori.

Sono molti i farmaci antiaggreganti piastrinici a nostra disposizione, i principali sono rappresentati dall'aspirina, dagli inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ come ticlopidina, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor, o da altri farmaci che possono essere utilizzati nel trattamento iniziale delle sindromi coronariche acute, come gli antagonisti della glicoproteina piastrinica IIb/IIIa (Eikelboom *et al.*, 2012).

L'aspirina appartiene al gruppo dei FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei), agisce inibendo un enzima, la ciclo-ossigenasi, che blocca la sintesi dei prostanoidei. Nelle piastrine la ciclo-ossigenasi è coinvolta nella sintesi del più potente agente in grado di indurre l'aggregazione piastrinica, il trombossano A₂; pertanto, l'aspirina, bloccando la ciclo-ossigenasi e inibendo la produzione di trombossano A₂, ha come effetto una riduzione dell'aggregazione piastrinica.

Il clopidogrel si è invece dimostrato efficace sia come farmaco da associare all'aspirina nel trattamento delle sindromi coronariche acute, sia come singola terapia antiaggregante per la prevenzione secondaria non solo nella cardiopatia ischemica, ma anche in alcune forme di ictus ischemico. Recentemente sono stati approvati per l'uso nei pazienti affetti da sindromi coronariche acute anche nuovi farmaci antiaggreganti, come il prasugrel e il ticagrelor che hanno un meccanismo d'azione analogo al clopidogrel, ma che sono più potenti e più rapidi nell'inizio di azione, e presentano una minor variabilità interindividuale nella capacità di inibire la funzione delle piastrine.

Oltre alle eparine non frazionate e al fondaparinux, nel trattamento delle patologie cerebro e cardiovascolari a domicilio e a lungo termine i farmaci più utilizzati

appartengono alle classi degli anti vitamina K (AVK) o degli anticoagulanti orali ad azione diretta.

Gli AVK, comunemente noti come Coumadin (warfarin) o Sintrom (acenocumarolo) sono farmaci per uso orale. La dose efficace e sicura per il singolo paziente viene prescritta in base ad un controllo di laboratorio continuo e frequente, mediante il quale è possibile individualizzare la dose per ogni singolo paziente. Il test utilizzato per determinare la corretta terapia con AVK è denominato tempo di protrombina (PT), il cui risultato deve essere espresso in una scala universale chiamata rapporto internazionale normalizzato (INR). L'intervallo terapeutico entro il quale deve essere mantenuto il paziente può variare da 2.0 a 3.0 nella scala INR. Il rischio emorragico è tanto più elevato quanto più l'INR è maggiore di 3.0 ed il rischio trombotico è tanto più elevato quanto più l'INR è minore di 2.0. Lo sforzo costante è quello di mantenere il paziente all'interno dell'intervallo terapeutico per la maggior parte del tempo (Hindriks *et al.*, 2021).

Oggi giorno abbiamo a disposizione quattro diversi anticoagulanti orali ad azione diretta: dabigatran (inibitore del FII della coagulazione); apixaban, edoxaban e rivaroxaban (inibitori del FX della coagulazione) tutti ugualmente indicati per il trattamento e prevenzione del tromboembolismo venoso per la prevenzione dell'ictus ischemico nella fibrillazione atriale (Zhang *et al.*, 2021). Questi farmaci sono usati a dose fissa, senza necessità di aggiustamento posologico sulla base del test di laboratorio. Gli studi clinici ai quali sono stati sottoposti hanno dimostrato un'efficacia e sicurezza non inferiore e talvolta superiore a quella degli AVK dimostrando così un vantaggio nella maneggevolezza rispetto agli AVK.

Una particolare attenzione va posta inoltre alla terapia antiipertensiva, come infatti evidenziato in diversi studi, una ipertensione non controllata può essere causa di eventi trombotici ed emorragici anche gravi nei pazienti emofilici. In questo caso molte sono le molecole che possono essere utilizzate in funzione del tipo di ipertensione, dell'età del paziente, delle comorbilità presenti, come ACE-inibitori, inibitori dell'angiotensina II, calcioantagonisti e betabloccanti.

1.3.3 La bilancia farmacologica nei pazienti emofilici

L'aspettativa di vita aumentata dei pazienti emofilici ha portato questi a raggiungere un'età media sovrapponibile a quella della popolazione generale, con la conseguenza comparsa di patologie tipiche dell'età adulta-anziana, come ad esempio la fibrillazione atriale. Fondamentale quindi in questi soggetti è poter correttamente bilanciare l'uso di farmaci anti-emorragici, necessari al trattamento della loro patologia emofilica, e di farmaci anti-trombotici, necessari nella prevenzione di eventi tromboembolici.

Nel 2009 Mannucci *et al.* pubblicano alcune raccomandazioni per il trattamento del paziente emofilico con fibrillazione atriale basato sul livello di fattore plasmatico e sullo score CHADS₂. Nei pazienti con FVIII/FIX ≥ 0.30 UI/ml e CHADS₂ ≥ 2 è raccomandato l'utilizzo degli AVK, mentre con CHADS₂ < 2 è più indicato l'utilizzo di aspirina a basse dosi. Quando invece il livello di FVIII/FIX si attesta tra 1-5 UI/ml è consigliato l'uso di aspirina a basse dosi nel caso il CHADS₂ sia ≥ 2 . Nessun trattamento è da prendersi invece in considerazione se il livello plasmatico di fattore non raggiunge lo 0.01 UI/ml (Figura 1.6).

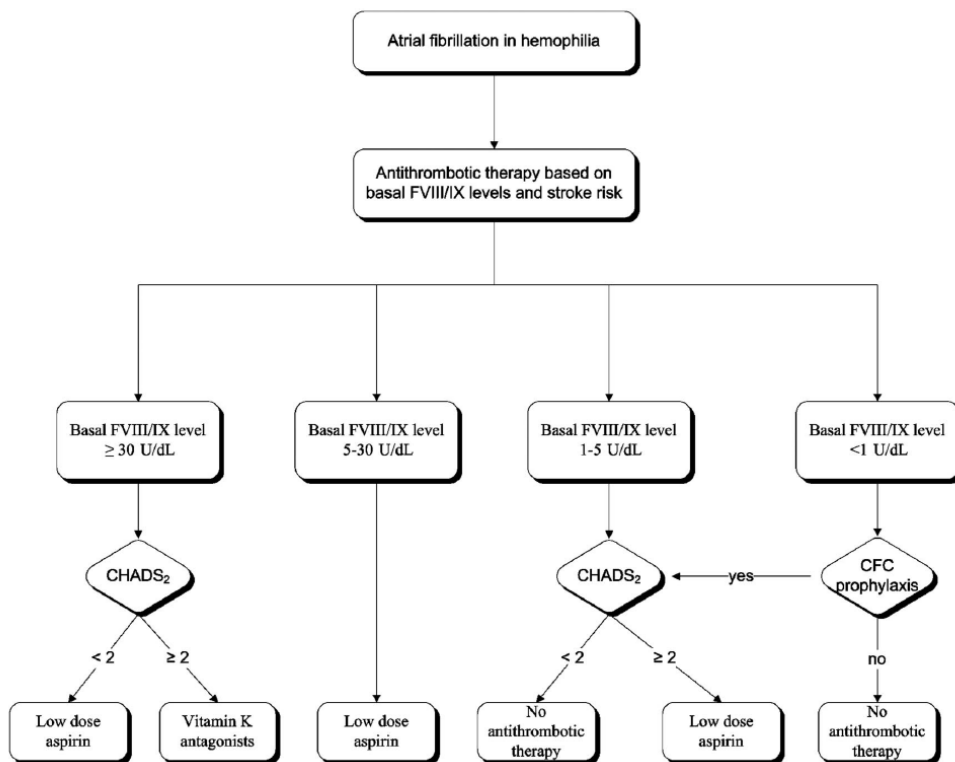


Figura 1.6 Raccomandazioni per la terapia antitrombotica e per quella sostitutiva con concentrati di fattori della coagulazione nei pazienti con emofilia A/B con FA non valvolare (Mannucci *et al.*, 2009)

Queste raccomandazioni sono state poi modificate da Schutgens *et al.* nel 2016, dopo l'immissione in commercio dei farmaci anticoagulanti orali ad azione diretta. Il livello plasmatico di FVIII/FIX ritenuto sicuro per l'utilizzo concomitante di anticoagulanti, in presenza di una $CHA_2DS_2-Vasc \geq 2$, scende ora a 0.20 UI/ml, mentre per valori compresi tra 0.01 e 0.20 UI/ml e $CHA_2DS_2-Vasc \geq 4$ viene suggerita l'ablazione transcateretere, al posto del trattamento anticoagulante; nessuna terapia invece con questi valori di fattore plasmatico e $CHA_2DS_2-Vasc < 4$. Come in precedenza, nessun trattamento è raccomandato nei soggetti emofilici con un livello plasmatico di fattore inferiore a 0.01 UI/ml (Schutgens *et al.*, 2016).

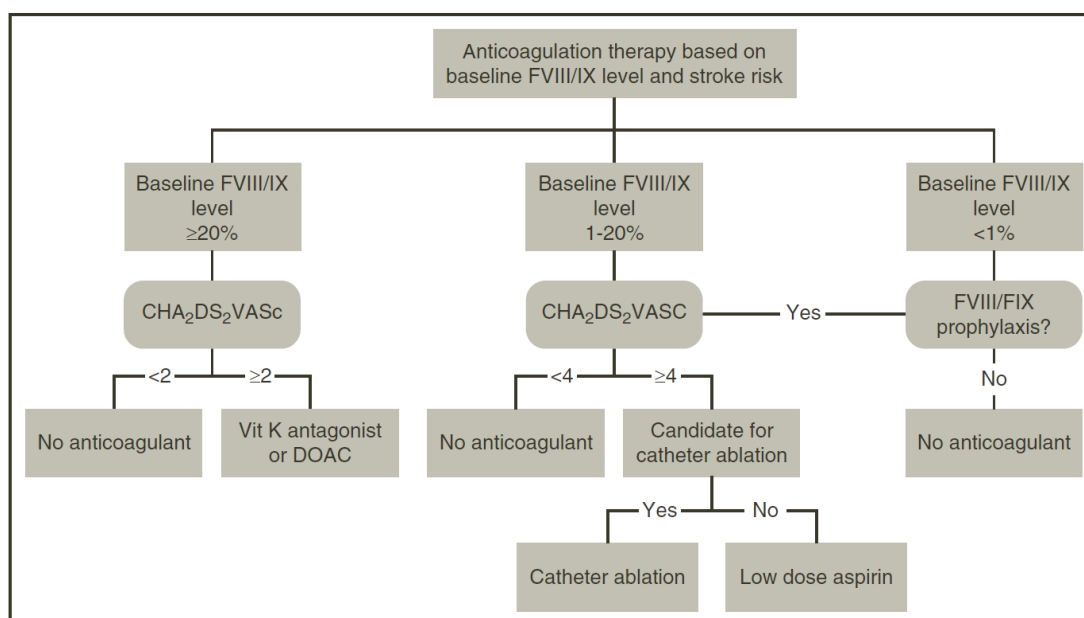


Figura 1.7 Raccomandazioni per la terapia anticoagulante in pazienti con emofilia e fibrillazione atriale (Schutgens *et al.*, 2016)

Fatti salvo i pazienti emofilici lievi che in alcuni casi possono presentare un livello plasmatico basale di FVIII/FIX superiore a 0,20 UI/ml, tutti gli altri devono necessariamente essere in profilassi con un concentrato di fattore che garantisca loro il mantenimento di un trough level adeguato.

Le ultime raccomandazioni datate 2016 non prendono in considerazioni le ultime opzioni di trattamento come emicizumab. Il vantaggio di questo anticorpo monoclonale è la possibilità di mantenere uno stato stazionario farmacologico adeguato ad evitare il

rischio di sanguinamento nei pazienti in trattamento con questo prodotto; non è ancora completamente chiaro se questo farmaco possa garantire una copertura emostatica sufficiente al contemporaneo utilizzo di anticoagulanti e antiaggreganti. Misgav *et al.* (2021) nel loro studio hanno di recente descritto l'efficacia del trattamento profilattico con emicizumab in un gruppo di 17 pazienti con età 50 anni e concomitanti fattori di rischio cardiovascolare, quattro di questi erano inoltre in trattamento con farmaci antiaggreganti e/o anticoagulanti, nessuno ha presentato eventi emorragici durante il periodo di osservazione evidenziando così la sicurezza di questa terapia combinata. Il numero di soggetti considerati è comunque molto limitato e altri studi e registri sono quindi necessari per poter dare una risposta più esaustiva a questo importante quesito.

1.4 PERCORSI CLINICO-ASSISTENZIALI

La nascita negli Stati Uniti dei cosiddetti “Hemophilia Diagnostic and Treatment Centers” in cui si prevede la presenza di un team multidisciplinare, comprensivo di ematologi, internisti, pediatri, ecc., per la gestione del paziente emofilico data 1975. Solo nel 1991 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) emette un bollettino in accordo con un gruppo di esperti scelti dalla World Federation of Haemophilia (WFH) in cui si auspica la creazione di una rete che unisca i vari esperti di emofilia nei diversi centri e si sottolinea l'importanza di un approccio integrato e multidisciplinare della patologia emofilica (Page, 2019).

Nonostante ciò, si devono aspettare ancora molti anni affinché queste prime indicazioni vengano recepite a livello internazionale. Nel 2007 in Canada vengono emanati i “Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and other Inherited Bleeding Disorders” in cui oltre a ribadire la necessità di un coinvolgimento di più specialisti diversi nella gestione dei pazienti con disturbi della coagulazione, viene per la prima volta citata l'importanza della ricerca clinica (Page, 2019).

Un anno dopo, nel 2008, vengono pubblicati gli “European principles of haemophilia care”. Colvin *et al.* suddividono i centri emofilia in soli centri di trattamento dove può essere fatta diagnosi di emofilia e il paziente viene trattato e seguito secondo le linee guida previste, e in centri cosiddetti “comprehensive care” in cui a quanto indicato in precedenza si aggiunge la presenza di percorsi assistenziali e di specialisti

multidisciplinari che accompagnano il paziente lungo tutta la sua vita, e in cui riveste ruolo sempre più importante la ricerca e la partecipazione a studi clinici (Figura 1.8).

Nel 2013 anche in Italia esce il documento frutto di un accordo Stato-Regioni che definisce *“la necessità di garantire un'adeguata presa in carico del paziente con MEC in tutto il territorio nazionale, riducendo differenze ed iniquità di accesso alla diagnosi, alle cure e ai trattamenti ottimali in base alle evidenze scientifiche, tenendo conto degli indirizzi per la definizione di percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da MEC”*. (Repertorio atti n. 66/CSR del 13.03.2013; Gazzetta Ufficiale n. 107 del 09.05.2013).

Principi questi fortemente ribaditi anche nell'ultima edizione delle linee guida pubblicate dalla World Federation of Hemophilia (WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition; Srivastava *et al.*, 2020), ma a distanza di quasi dieci anni dalla pubblicazione del documento condiviso, solo alcune regioni italiane hanno recepito appieno o in parte quanto indicato, tant'è che l'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) ha evidenziato tra le maggiori criticità una disomogenea attuazione sul territorio nazionale di quanto previsto dall'accordo e una scarsa verifica dei centri e dei livelli di assistenza erogati.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. A central haemophilia organization with supporting local groups2. National haemophilia patient registries3. Comprehensive care centres (CCCs) and Haemophilia treatment centres (HTCs)4. Partnership in delivery of care5. Safe and effective concentrates at optimum treatment levels6. Home treatment and delivery7. Prophylactic (preventive) treatment8. Specialist services and emergency care9. Management of inhibitors10. Education and research |
|--|

Figura 1.8 Gli *“European Principles of Haemophilia Care”* (Colvin *et al.*, 2008)

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare l'impatto delle patologie cerebro e cardiovascolari su una popolazione di soggetti emofilici adulti (≥ 45 anni), i trattamenti ricevuti e le conseguenze dell'evento acuto (parte sperimentale).

Obiettivi secondari dello studio sono stati quello di valutare l'esistenza di percorsi assistenziali, di prevenzione e cura, delle patologie cerebro e cardiovascolari nei diversi Centri Emofilia italiani e quello di analizzare la percezione dei pazienti riguardo la gestione dello loro stato di salute generale, con particolare focus sulla valutazione cardiologica in due centri emofilia campione (parte clinico-assistenziale).

3. MATERIALI E METODI

3.1 PARTE SPERIMENTALE

Registro, multicentrico, retrospettivo-prospettico, iniziato a ottobre 2019 e concluso a maggio 2022, realizzato in due fasi distinte e successive: 1) creazione di un registro dei pazienti emofilici affetti da patologie cerebro e cardiovascolari; 2) analisi dei dati del registro.

3.1.1 Prima fase: Creazione del registro

La prima fase ha previsto la compilazione da parte dei centri partecipanti al registro di un Case Report Form (CRF) in formato elettronico (e-CRF) o cartaceo (CRF). La e-CRF (o CRF) era completamente anonima e comprendeva diverse sezioni: 1. Demografica; 2. Anamnestica; 3. Clinica; 4. Farmacologica; 5. Outcomes.

La CRF è stata resa disponibile in formato elettronico grazie alla collaborazione con la Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi (ISTH) e in particolare con il sottocomitato dedicato allo studio dei soggetti che presentano deficit coagulativi congeniti (Scientific and Standardization Committee on FVIII, FIX and Rare Bleeding Disorders). Per la compilazione della e-CRF è stato utilizzato il sistema RedCap dove l'inserimento dei dati poteva essere effettuato autonomamente dai singoli centri partecipanti mediante l'utilizzo di credenziali specifiche. La scheda raccolta dati elettronica era accessibile a tutti i centri presso i quali esisteva una iscrizione ISTH attiva, la piattaforma di inserimento dati avviata ufficialmente a maggio 2021 è rimasta fruibile fino a fine maggio 2022.

I centri che desideravano partecipare al progetto senza usufruire della piattaforma online potevano fare richiesta di CRF cartacea. Una volta compilata la scheda doveva essere inviata al promotore del progetto che avrebbe provveduto a raccogliere tutti i dati, elettronici e cartacei, nell'apposito registro (Allegato 1).

Tutti i dati sono stati raccolti sia in termini retrospettivi (senza limitazione temporale), sia in termini prospettici (dalla data di inizio studio alla data di chiusura della raccolta dati, coincidente con la data di chiusura della piattaforma online).

3.1.2 Seconda fase: Analisi dei dati

I dati sono stati analizzati in modalità aggregata utilizzando metodi statistici descrittivi.

Le analisi statistiche descrittive sono state eseguite utilizzando il programma statistico di Windows 10 Home. Data la natura non interventistica di questo studio tutti i pazienti inseriti nel registro sono stati inclusi nell'analisi. Tutte le variabili raccolte sono state successivamente riassunte in tabelle che utilizzano statistiche descrittive appropriate.

3.2 PARTE CLINICO-ASSISTENZIALE

La valutazione della presenza di percorsi assistenziali specifici è stata effettuata grazie ai dati di monitoraggio periodico resi disponibili dall'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Ulteriori dati statistici sono stati ottenuti dall'analisi del rapporto ISTISAN 2018 dell'Istituto Superiore di Sanità, ultimo a nostra disposizione.

E' stata inoltre effettuata una breve intervista a un campione di pazienti emofilici adulti afferenti ai centri emofilia di Padova e Milano in cui veniva chiesto: 1) qual è il vostro medico di riferimento?; 2) quanto spesso vi rivolgete al vostro medico di medicina generale (MMG)?; 3) discutete con il medico del centro emofilia della vostra salute generale non correlata all'emofilia?; 4) vi siete rivolti ad altri specialisti? 5) sareste favorevoli a una valutazione periodica fatta da un team multidisciplinare comprendente un cardiologo?; 6) quale altro specialista vorreste fosse inserito in questo eventuale team? (Allegato 2)

4. RISULTATI

4.1 PARTE SPERIMENTALE

Complessivamente hanno partecipato a questo registro 23 centri emofilia, 14 italiani e 9 esteri (4 USA, 2 Canada, 1 Messico, 1 UK, 1 Germania, 1 Olanda).

Nel registro sono stati inclusi 137 soggetti adulti (≥ 45 anni) con diagnosi di emofilia, 114 (83.2%) presentavano emofilia A, 23 (16.8%) emofilia B. 81 (59.1%) pazienti erano affetti da emofilia lieve, 7 (5.1%) da emofilia moderata e i restanti 49 (35.8%) da emofilia grave. Nessun paziente presentava inibitori contro il FVIII o FIX al momento dell'inclusione nel registro.

In Tabella 4.1 sono state riportate dettagliatamente tutte le patologie cerebrali e cardiache inserite nel registro suddivise per fasce d'età.

	45-64 anni (n = 91)	65-74 anni (n = 29)	≥ 75 anni (n = 17)
Ipertensione arteriosa (n; %)	87 (95.6)	19 (65.5)	15 (88.2)
Ictus ischemico(n; %)	4 (4.4)	2 (6.9)	1 (5.9)
Infarto miocardico(n; %)		3 (10.3)	
Fibrillazione atriale (n; %)	1 (1.1)	9 (31.0)	4 (23.5)
Emorragia cerebrale (n; %)	5 (5.5)	4 (13.8)	2 (11.8)

Tabella 4.1 Patologie cerebrali e cardiache riportate e suddivise per fasce d'età

L'emorragia cerebrale riportata è stata riscontrata in 11 soggetti affetti da emofilia lieve (9 emofilia A, 2 emofilia B) tutti con ipertensione arteriosa descritta al momento dell'evento. Sono inoltre stati complessivamente riportati 7 eventi ischemici, 3 infarti miocardici e 14 casi di fibrillazione atriale nei 137 pazienti inclusi nel registro (17.5%).

Due eventi ischemici si sono verificati in pazienti con emofilia A moderata (uno di età compresa tra i 65-74 anni e uno di età superiore ai 75 anni); i rimanenti cinque in

soggetti con patologia grave (4/5 emofilia A). L'infarto miocardico è stato registrato in tre pazienti tutti con emofilia A (2 di grado lieve, 1 grave) di età compresa tra i 65 e i 74 anni. La fibrillazione atriale è risultata essere maggiormente presente nei soggetti di età superiore ai 65 anni; 8 di questi presentavano emofilia A lieve, 5 emofilia A grave e 1 emofilia A moderata.

L'ipertensione arteriosa è risultata essere presente nell'88.3% dei pazienti, con nessuna differenza statisticamente significativa tra i tipi e gradi di emofilia o tra le diverse fasce d'età.

Tutti gli 89 pazienti lievi e moderati erano inizialmente in trattamento al bisogno con concentrati di FVIII/FIX, il 38.2% con concentrati di origine plasmatica, mentre il restante 61.8% con concentrati di origine ricombinante. Tra i pazienti con emofilia grave erano in profilassi con concentrati di fattore 37/48 (77.1%), di questi 11/37 (29.7%) utilizzavano farmaci plasmaderivati.

Sia gli ictus ischemici che gli infarti miocardici si sono verificati in soggetti trattati esclusivamente al bisogno, successivamente all'evento tutti sono stati posti in profilassi anti-emorragica con concentrati di origine ricombinante al fine di poter intraprendere anche un concomitante trattamento antitrombotico. Aspirina a basso dosaggio è stata utilizzata in 7 pazienti (3 con infarto miocardico, 4 con ictus ischemico) e mantenuta a lungo termine solo nei pazienti che avevano presentato l'evento cardiaco. Nessuno di questi pazienti ha intrapreso un trattamento con farmaci anticoagulanti.

I soggetti con emofilia grave erano già in profilassi al momento della diagnosi di fibrillazione atriale. Seguendo le linee guida e basandosi sui valori del CHA₂DS₂-Vasc sono stati avviati a terapia anticoagulante con apixaban al dosaggio di 2.5 mg/bid due pazienti con emofilia A lieve di età compresa tra i 65 e i 74 anni che probabilmente già presentavano livelli plasmatici basali superiore a 0.20 UI/ml, non essendo stato segnalato l'inizio di una concomitante profilassi anti-emorragica, mentre in altri cinque (3 lievi, 2 gravi) si è optato per un trattamento con aspirina a basse dosi. Nessun paziente è stato sottoposto ad ablazione transcateretere, a cardioversione o a trattamento chirurgico per la chiusura dell'auricola.

Nessun paziente incluso nel registro era in trattamento con emicizumab, mentre va segnalata la presenza di un paziente di età compresa tra i 65 e i 74 anni con ipertensione arteriosa in trattamento sperimentale con fitusiran, un inibitore dell'antitrombina che

può aumentare il rischio di eventi tromboembolici soprattutto nel caso di trattamenti concomitanti con concentrati di fattori della coagulazione.

Non sono state segnalate recidive, mentre tre decessi si sono verificati esclusivamente tra i pazienti colpiti da emorragia cerebrale

4.2 PARTE CLINICO-ASSISTENZIALE

Sulla base di quanto riportato negli “European Principles of Haemophilia Care” (Colvin et al, 2008), figura 4.1, e su quanto stabilito nell’accordo stato-regioni del 13 marzo 2013 riguardante la necessità di istituire percorsi clinico-assistenziali adeguati per i soggetti con malattie emorragiche congenite (MEC), è stata analizzata l’attuale situazione dei centri emofilia italiani, con particolare attenzione alla gestione del paziente con patologie cerebro e cardiovascolari.

Comprehensive care centre (CCC)	Haemophilia treatment centre (HTC)
Minimum of 40 patients with severe haemophilia (FVIII/IX <1%)	No minimum number of patients specified
24 h specialized care available	24 h specialist cover
24 h lab service available	Lab services available (with delay)
Provide multidisciplinary comprehensive care teams, including:	Provide multidisciplinary comprehensive care teams, including:
Employment of one full time haematologist and/or paediatrician	Employment of one full time haematologist and/or paediatrician
Dedicated nurse	Access to dedicated nurse
Experienced physiotherapist	Access to experienced physiotherapist
Social worker	Access to social worker
Data management	Keep adequate records
Provide home treatment, prophylaxis, inhibitor treatment & ITI	In collaboration with CCC: provide home treatment, prophylaxis, inhibitor treatment & ITI
Access to OBGYN, orthopaedics, dental care, genetics	In collaboration with CCC: provide access to OBGYN, orthopaedics, dental care, genetics
Carry out clinical audits (internal essential, external desirable)	Carry out internal clinical audits
Adhere to consensus guidelines and provide medical education	Adhere to consensus guidelines and provide medical education
Perform and/or initiate research	–

Figura 4.1 Differenze tra Haemophilia Treatment Centre (HTC) e Comprehensive Care Centre (CCC) come definito da Colvin et al., 2008.

Una prima valutazione è stata fatta considerando quanti e quali centri emofilia italiani possano considerarsi Haemophilia Treatment Centre (HTC) e quanti Comprehensive Care Centre (CCC) in base ai principi sopra riportati. Il primo requisito è infatti il numero di pazienti gravi seguiti con regolarità, stabilito a 40 per poter essere considerato CCC. Questo limite pone però alcuni problemi, soprattutto nelle regioni in cui è presente un unico centro emofilia che ha in carico un numero di pazienti gravi non elevatissimo, ma che è l'unico presente in un territorio vasto. In questo caso il centro dovrebbe essere considerato solo un HTC, ma ovviamente è impensabile che questo possa accadere, soprattutto perchè, come sempre descritto nei principi Europei di trattamento dell'emofilia, questo dovrebbe costantemente interfacciarsi con un CCC e seguirne le direttive. Ma con quale CCC dovrebbe interagire un centro unico in regione? Quello più vicino da un punto di vista geografico? Quello più affine da un punto di vista clinico-scientifico? Non è stato stabilito. Occorre quindi per forza considerare questi piccoli centri come dei CCC, in deroga a quanto riportato dalle raccomandazioni Europee condivise anche a livello italiano. Nel caso invece in cui in una regione siano presenti più centri emofilia, a meno che i pazienti afferenti a ogni singolo centro non siano in un numero sovrapponibile, l'ideale sarebbe creare un network in cui il centro con più pazienti trattati sarebbe il CCC, il centro HUB, mentre gli altri sarebbero gli HTC, i centri Spokes, ma anche questa seconda ipotesi non sempre è perseguibile.

La situazione italiana riguardante il numero di centri emofilia presenti in ciascuna regione e il numero di pazienti trattati è illustrato in Tabella 4.2. I dati derivano dal rapporto ISTISAN 2018 dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Per quanto riguarda le regioni con più centri emofilia presenti sul territorio si è provveduto ad indicare una media pazienti trattati, che non sempre rappresenta la realtà, ma che può aiutare a meglio comprendere quali sia la prevalenza della patologia emofilica in Italia.

Complessivamente ci sono 49 centri emofilia in Italia, in precedenza questi erano 54, ma a seguito della decisione della regione Emilia Romagna in accordo con le associazioni pazienti di ridurre il numero dei centri accreditati da 8 a 3, anche il numero complessivo sul territorio nazionale si è ridotto.

	Numero centri	Emofilia A grave	Emofilia A non grave	Emofilia B grave	Emofilia B non grave	Totale gravi	Media pz gravi/centro
ITALIA	49	1801	2308	299	583	2100	43
Abruzzo	2	24	96	12	26	36	18
Basilicata	/	/	/	/	/	/	/
Calabria	3	52	96	11	25	63	21
Campania	4	190	185	31	64	221	55
Emilia Romagna	3 ^o	115	330	18	79	133	44
Friuli Venezia Giulia	1	18	23	4	12	22	22
Lazio	4	192	223	17	40	209	52
Liguria	1	35	125	14	26	49	49
Lombardia	6	380	490	54	96	434	72
Marche	1	26	52	7	28	34	34
Molise	1	5	4	/	/	5	5
Piemonte	4	68	95	16	22	84	21
Puglia	4	140	70	34	24	174	43
Sardegna	2	38	58	/	8	38	19
Sicilia	3	151	114	18	32	169	54
Toscana	2	162	188	27	63	189	94
Trentino Alto Adige	2	25	45	2	40	27	14
Umbria	1	26	61	6	16	32	32
Valle d'Aosta	/	/	/	/	/	/	/
Veneto	5	192	193	37	39	229	46

Tabella 4.2 Centri emofilia e numero di pazienti trattati in Italia (fonte ISTISAN 2018). °:Centri accreditati in Emilia Romagna

La regione Emilia Romagna è quindi la prima dove è stato sostanzialmente applicato il modello HTC/CCC o se vogliamo HUB and Spoke, e dove l'unico CCC, così come classificato dai principi Europei, sarebbe il centro emofilia di Parma (Centro HUB emofilia e malattie emorragiche congenite). Qui esistono diversi percorsi clinico-assistenziali condivisi con degli specialisti di riferimento, formati per il trattamento e la gestione del paziente emofilico come il pediatra, l'ortopedico, il fisiatra o il ginecologo. Negli ultimi anni però anche una nuova figura ha iniziato a far parte di questo team multidisciplinare: il cardiologo, proprio in funzione del fatto che sempre più pazienti emofilici di età adulta o adulta-anziana presentano patologie cardiovascolari che necessitano una valutazione periodica adeguata.

Finora i percorsi clinico-assistenziali nei diversi centri emofilia in cui sono stati messi in atto e formalizzati, si sono rivolti ad alcune figure ritenute fondamentali per la gestione multidisciplinare del paziente con questa patologia emorragica e così riconosciute dalla comunità scientifica internazionale: ginecologi, ostetrici e pediatri fondamentali alla nascita e nella prima infanzia; odontoiatri, ortopedici, fisiatra e fisioterapisti utili per prevenire e limitare i danni del sanguinamento, soprattutto articolare, lungo tutta la vita del paziente; epatologi e infettivologi per trattare i pazienti

affetti da comorbidità virali. Al centro emofilia di Padova è ad esempio attivo un ambulatorio multidisciplinare per la gestione dell'artropatia emofilia che vede coinvolti oltre al medico esperto di emofilia, l'ortopedico e il fisiatra. Assieme, questi specialisti riescono quindi a stabilire un percorso terapeutico condiviso, unico per ogni singolo paziente.

Nessun centro emofilia Italiano ha invece ad oggi in essere percorsi clinico-assistenziali cardiologici strutturati. Con l'eccezione del centro di Parma, dove la figura del cardiologo comincia ad avere un suo ruolo ben preciso; altri centri, soprattutto quelli inseriti in dipartimenti di medicina, programmano comunque dei check-up periodici in cui i medici di reparto gestiscono una valutazione cardiologica del paziente. In queste strutture lo specialista cardiologo viene interpellato solo in casi particolari quando la gestione del paziente risulta complessa, ma non entra a far parte della valutazione periodica del paziente in affiancamento agli esperti di emofilia che hanno in carico la gestione complessiva del paziente.

Sono state infine poste alcune domande a un campione di pazienti emofilici adulti afferenti ai centri di Padova e Milano per meglio comprendere qual è il loro rapporto con il medico del centro emofilia e quali sono le loro percezioni riguardo la gestione delle comorbidità, cerebro e cardiovascolari in particolare. Sono stati interpellati 46 soggetti emofilici di età ≥ 45 anni, di questi 38 (82.6%) hanno dichiarato di ritenere il medico del centro emofilia il proprio medico di riferimento e di rivolgersi raramente al medico di medicina generale (MMG). Il 67.4% ha riferito però che il medico del centro emofilia non sempre rivolge loro domande sullo stato di salute generale, non strettamente correlato alla patologia emorragica, una metà di questi si è quindi rivolta a degli specialisti privati. La totalità dei pazienti intervistati sarebbe invece favorevole a che si formassero dei team multidisciplinari in cui fosse presente un cardiologo e magari anche un nutrizionista da cui poter essere periodicamente valutati.

5. DISCUSSIONE

L'emofilia è nata con l'uomo, ma sono i trattamenti che nei secoli sono cambiati e migliorati, fino a giungere a quelli in uso ai giorni nostri che permettono al paziente con questo disordine coagulativo di condurre una vita sempre più vicina a quella usualmente considerata normale, e di avere un'aspettativa di vita alla nascita sovrapponibile a quella della popolazione generale.

Nell'Italia del 2022 l'aspettativa di vita è complessivamente di 83.0 anni, con una lieve differenza tra maschi e femmine, dove è rispettivamente di 80.9 anni e 84.9 anni.

L'aumento dell'età porta con sé anche l'inesorabile aumento di patologie tipiche dell'adulto e dell'adulto-anziano, tra cui spiccano le patologie cerebro e cardiovascolari, con in primis la fibrillazione atriale.

Lo studio pubblicato da Roth *et al.* (2020) ha evidenziato come le patologie cerebro e cardiovascolari siano la principale causa di mortalità e disabilità a livello mondiale, con una prevalenza di casi quasi raddoppiata nell'arco di trent'anni, passando dai 271 milioni del 1990 ai 523 milioni del 2019.

Nel 2019, i disability-adjusted life yearst (DALYs) totali correlati a queste patologie, e che ne descrivono l'impatto sulla qualità di vita delle persone che hanno sperimentato uno di questi eventi, risultano più elevati negli uomini rispetto alle donne prima degli 80-84 anni, mentre dopo questa età, il modello si inverte. Le differenze di sesso nei DALYs sono comunque più evidenti tra i 30 ei 60 anni, dove i maschi presentano un livello più elevato, indice di una più elevata disabilità causata da patologie cerebro o cardiovascolari, mentre dopo gli 80 anni tale valore è più alto nelle donne (Roth *et al.*, 2020).

La popolazione emofilica è costituita per la quasi totalità da maschi, quindi i dati descritti nello studio sopraccitato devono necessariamente essere presi in considerazione. Nel nostro studio sono infatti stati riportati casi di infarto miocardico e ictus ischemico anche in soggetti di età compresa tra i 45 e i 64 anni, popolazione ad elevato rischio di sviluppare disabilità gravi e invalidanti che andrebbero necessariamente a sommarsi a quelle potenziali, ma sempre possibili, date dal sottostante disturbo coagulativo, come l'artropatia.

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia cardiaca più frequente al mondo ed è stato stimato che entro il 2050 negli Stati Uniti tra i 6 e 12 milioni di persone presenteranno questa condizione, mentre entro il 2060 lo stesso disturbo sarà diagnosticato in circa 17.9 milioni di Europei. La fibrillazione atriale è anche uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di ictus ischemico, e, come evidenziato da Lippi *et al.* (2021), la sua prevalenza è in notevole e costante aumento nel corso degli anni, passando dai 3751 casi per milione di abitanti del 1997 ai 4977 del 2017. L'età, associata ad altri fattori di rischio quali obesità, ipertiroidismo, problemi cardiaci, abuso di alcool o insufficienza renale, influisce negativamente sullo sviluppo di questa aritmia. Ahmad *et al.* (2013) riportano come la prevalenza di FA sia maggiore nella popolazione di età superiore ai 65 anni, concetto ripreso e sviluppato da diversi altri autori, tra cui Morseth *et al.* (2021) che hanno evidenziato come il tasso di incidenza della FA sia aumentato da 0.9 per 1000 anni-persona nella fascia d'età 40-49 anni a 17.7 nella fascia d'età ≥ 70 anni, mentre l'hazard ratio (HR) aggiustato per la FA sia anch'esso aumentato con l'età, risultando 13.5 volte superiore (HR 13.53, 95% CI da 10.98 a 16.68) nei soggetti con età ≥ 70 anni rispetto a quelli con età tra i 40 e i 49 anni.

La differenza di genere è anche questa da considerarsi quando si parla di FA. Andrade *et al.* (2018) hanno infatti sottolineato come questa aritmia si manifesti in età più giovane nei maschi rispetto alle femmine, ma queste ultime risultino spesso sotto diagnosticate e quindi sotto trattate con esiti inesorabilmente più gravi. Il Framingham Heart Study (Schnabel *et al.*, 2015) ha riportato che l'incidenza complessiva di FA nelle donne è 1.6 casi per 1000 anni persona rispetto a 3.8 casi per 1000 anni persona negli uomini, similmente a quanto riportato nello studio statunitense di Miyasaka *et al.* (2008) dove sono stati registrati 2.7 casi per 1000 anni-persona nel sesso femminile contro i 4.7 casi della popolazione maschile. Diversamente questa incidenza tende a sovrapporsi quando si considera la fascia di età superiore agli 85 anni innalzandosi a 30.4 casi per 1000 anni-persona nelle donne e a 32.9 nei maschi. Nel nostro caso il numero maggiore di FA è stato riscontrato nella fascia di età 65-74, nettamente superiore rispetto a quelli evidenziati nella popolazione 45-64 (30.1% vs 1.1% dei pazienti inseriti per fascia d'età), ma non significativamente differente rispetto ai casi riscontrati nella popolazione anziana, di età superiore a 75 anni. Schutgens *et al.* pubblicano nel 2014 i dati di uno studio che aveva visti coinvolti 14 diversi centri emofilia sparsi tra diversi Paesi Europei in cui veniva analizzata la prevalenza della FA

in un gruppo di pazienti di diversa età e con diversi gradi di emofilia. Come per gli studi riportati in precedenza, e confermato anche nel nostro studio, il numero di casi di FA aumentava progressivamente all'aumentare dell'età, ma con una differenza statisticamente significativa tra gli emofilici gravi e quelli moderati/lievi (0.4% contro 1.1%, $P < 0,001$), similmente a quanto evidenziato nel nostro registro dove dei 14 soggetti con FA, solo cinque presentavano emofilia A grave. Schutgens *et al.* (2014) evidenziano inoltre tra i fattori di rischio principali per lo sviluppo di FA l'ipertensione arteriosa, riscontrata complessivamente nel 48% dei pazienti, ma che raggiungeva il 75% nei pazienti lievi.

Nel nostro registro su 137 pazienti inseriti, l'88.3% presentava ipertensione arteriosa, in alcuni casi riscontrata al momento dell'evento cerebro o cardiovascolare, senza differenze statisticamente significative tra i diversi gradi di emofilia. Da sottolineare però come invece questa sia risultata essere il fattore di rischio principale nei pazienti con emofilia lieve che hanno successivamente sviluppato un'emorragia cerebrale grave, in alcuni casi anche fatale. Lo studio Italiano di Zanon *et al.* (2022), recentemente pubblicato, ha infatti dimostrato come in una popolazione di emofilici adulti l'emorragia cerebrale sia stata riscontrata in un numero simile di soggetti gravi e lievi, e come l'unico fattore di rischio statisticamente significativo sia risultato essere l'ipertensione arteriosa, superiore nei soggetti con disturbo coagulativo lieve (85.7% vs 23.5%, $p < 0.05$). A fronte di questi risultati, un monitoraggio costante dei livelli pressori dovrebbe quindi entrare nella pratica clinica abituale dei centri emofilia, con particolare attenzione ai soggetti adulti, con emofilia lieve o moderata/grave magari in trattamento anti-emorragico al bisogno dove il rischio di un sanguinamento, anche cerebrale, già presente con questo tipo di regime terapeutico, può venire accentuato da una ipertensione non controllata o scarsamente controllata.

Oltre all'utilizzo di farmaci antiaritmici, di particolari tipi di trattamento come la cardioversione elettrica o farmacologica e di trattamenti chirurgici come la chiusura dell'auricola, a seconda del tipo di FA e del paziente considerato, le recenti linee guida dell'European Society of Cardiology (ESC) ribadiscono la necessità dell'utilizzo di farmaci anticagulanti nei pazienti con FA al fine di prevenire il rischio di ictus ischemico. Naturalmente lo stesso trattamento deve essere impiegato nei pazienti con disturbi coagulati benchè con alcuni accorgimenti.

Mannucci *et al.* hanno pubblicato nel 2008 delle raccomandazioni sul trattamento dei pazienti con emofilia e FA basate sul livello plasmatico di fattore della coagulazione residuo e sul valore del CHADS₂ score, aggiornate dagli stessi autori alcuni anni dopo (Schugrens *et al.*, 2016) con l'aggiunta degli anticoagulanti orali ad azione diretta, non disponibili in precedenza, e con la sostituzione del precedente score cardiologico con il CHA₂DS₂-Vasc score. Il limite di FVIII/FIX plasmatico ritenuto sicuro per poter procedere con l'anticoagulazione è stato posto a 0.20 UI/ml; pertanto com'è facilmente intuibile, nei pazienti gravi, in quelli moderati e nei lievi che non raggiungono questi livelli di fattore occorre procedere con l'utilizzo concomitante di un concentrato di fattore esogeno. Nel nostro caso i pazienti con emofilia grave erano già in profilassi al momento della diagnosi di FA, due di loro sono quindi stati posti in trattamento con aspirina a basse dosi in base ai valori dello score cardiologico, mentre i pazienti lievi presentavano con molta probabilità livelli plasmatici di fattore della coagulazione tali da essere sia anticoagulati (due pazienti) che antiaggregati (tre pazienti); la scheda raccolta dati così come modificata non prevedeva infatti l'indicazione laboratoristica del livello di fattore plasmatico basale che può quindi soltanto essere dedotta dalla gestione successiva dei pazienti.

Quando sono state pubblicate le ultime raccomandazioni da parte di Schugrens *et al.* (2016) non erano ancora disponibili farmaci per il trattamento dell'emofilia diversi dai concentrati di fattore, oggi giorno però per l'emofilia A con (Oldenburg *et al.*, 2017) o senza inibitori (Mahlangu *et al.*, 2018) ci si può avvalere di emicizumab, un anticorpo monoclonale bispecifico che mima l'azione del FVIII endogeno legandosi contemporaneamente al FIXa e al FX, attivandolo a sua volta; mentre sono in fase di studio altre terapie non sostitutive come ad esempio concizumab (Pasca, 2022) o fitusiran (Pasi *et al.*, 2017).

Barg *et al.* (2021) hanno riportato i dati relativi a 17 pazienti di età > 50 anni con comorbidità cardiovascolari e in trattamento profilattico con emicizumab. In quattro di questi pazienti è stato inoltre utilizzato un trattamento antiaggregante, e anche anticoagulante in un soggetto, per un periodo limitato a seguito di interventi per bypass aorto-coronarico (CABG) e angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA), nessun evento avverso è stato segnalato. Il ruolo di emicizumab in questa tipologia di pazienti con patologie cardiovascolari concomitanti è ancora controverso e dibattuto dalla comunità scientifica internazionale, così come sono ancora carenti dati che

valutano l'utilizzo combinato con farmaci antiaggreganti o anticoagulanti soprattutto a lungo termine. Nel nostro caso nessun paziente è risultato essere in trattamento con emicizumab al momento dell'inserimento nel registro, mentre è stato riportato il caso di un paziente emofilico A grave, iperteso, di età compresa tra i 45 e i 64 anni in trattamento sperimentale con fitusiran.

La gestione del paziente affetto da patologie emorragiche congenite è una gestione complessa che implica la collaborazione sinergica di diverse figure professionali.

Questa necessità di avere a disposizione un team multidisciplinare costituito, oltre che da esperti di emofilia, da internisti, pediatri, ortopedici, fisioterapisti e infermieri dedicati è chiara agli americani fin dal 1975 (Page *et al.*, 2019), data in cui sono cominciat a sorgere proprio negli Stati Uniti i primi centri di diagnosi e trattamento della patologia emofilica. Purtroppo il resto del mondo non è andato di pari passo e solo nel 1991 l'Organizzazione Mondiale di Sanità (OMS) in collaborazione con la World Federation of Hemophilia ha pubblicato un breve memorandum in cui si parla di approccio integrato nel trattamento del paziente coagulopatico.

Un anno dopo le raccomandazioni canadesi datate 2007, finalmente anche l'Europa emana i suoi "*Principles of haemophilia care*" (Colvin *et al.*, 2008). Vengono identificati due diverse tipologie di centri emofilia, un centro esclusivamente dedicato al trattamento dei pazienti coagulopatici, che offre servizi minimi di gestione, emergenziali e routinari, mentre per qualsiasi attività specialistica si deve necessariamente interfacciare con un centro definito di comprehensive care, capace di fornire invece dei percorsi clinico-assistenziali dedicati e specifici per ogni singolo paziente. E' sempre in questo periodo che entra a far parte delle raccomandazioni l'importanza per un centro emofilia (CCC) di partecipare a progetti di ricerca nazionale e internazionale.

Devono trascorrere ancora cinque anni affinché anche l'Italia attraverso l'accordo stato-regioni del 13 marzo 2013 riprenda in parte i principi Europei del 2008 e decreti l'importanza di creare dei percorsi clinico-assistenziali per la gestione dei pazienti con malattie emorragiche congenite.

Fisher *et al.* sempre nel 2013 hanno eseguito un sondaggio tra 21 centri emofilia presenti in 14 diversi Paesi Europei per stabilire in che misura i dieci principi Europei (Colvin *et al.*, 2008) per la cura del paziente emofilico erano stati applicati. I risultati

del sondaggio hanno mostrato che registri della popolazione emofilica e dei trattamenti effettuati, utili sia dal punto di vista epidemiologico che di farmacovigilanza erano stati predisposti dal 57% degli intervistati, mentre in tutti i 14 Paesi coinvolti erano stati individuati sia HTC che CCC, ma comunque il 36% dei partecipanti all'indagine ha dichiarato che alcuni pazienti venivano abitualmente trattati al di fuori dei centri accreditati come centri emofilia. Nessuna limitazione all'utilizzo di farmaci per il trattamento della patologia emofilica è emersa dal sondaggio, mentre non sempre specialisti di riferimento come ortopedici, pediatri o fisioterapisti risultavano presenti nei centri .

L'assenza di specialisti di riferimento o di percorsi adeguati è emersa anche al congresso annuale dell'Associazione Italiana Centri Emofilia del 2017 dove è stato evidenziato come la direttiva riportata nell'accordo stato-regioni di quattro anni prima fosse in realtà recepita e applicata diversamente sul territorio nazionale.

A distanza di anni dalla pubblicazione di questi dati la situazione non sembra essere molto cambiata, come emerso infatti dalla nostra indagine non molti centri emofilia possiedono percorsi clinico-assistenziali definiti e strutturati, inoltre quando esistono, come nel caso di Padova, sono parziali e non coprono tutte le necessità che un paziente emofilico nel 2022 presenta.

Il fatto che l'aspettativa di vita di questi soggetti sia aumentata e che con essa siano cominciate a manifestarsi con sempre più frequenza patologie tipiche dell'età anziana non è ancora del tutto recepito a livello dei diversi centri emofilia, che continuano invece a focalizzare l'attenzione sul paziente giovane o giovane adulto, dimenticando quanto alcune patologie, come quelle cerebro e cardiovascolari, possano negativamente impattare sulla qualità di vita di chi ne è colpito e con quali costi per il paziente stesso e per la società.

Dal breve sondaggio effettuato su un campione di pazienti afferenti ai centri emofilia di Padova e Milano è infatti emersa l'importanza che il medico del centro emofilia riveste nelle loro vite; questi viene infatti ritenuto il proprio medico di riferimento dalla quasi totalità dei pazienti, che però a volte ne denunciano una scarsa attenzione rispetto al loro stato di salute generale. Il medico del centro emofilia ha quindi un ruolo fondamentale nella gestione del paziente emofilico, che non è solo quello di prescrivere il farmaco anti-emorragico più appropriato, ma è più ampio e deve necessariamente

vedere la partecipazione di altre figure professionali, medici specialisti, ma anche infermieri, ricercatori e le stesse associazioni pazienti che devono essere necessariamente interpellate riguardo ai bisogni e alle speranze dei propri iscritti.

6. LIMITAZIONI

Principale limitazione di questo studio è stata data dal fatto che il periodo di realizzazione del progetto è coinciso completamente con la pandemia Covid-19 che ha portato a dover convivere con un altalenante stato di emergenza da inizio marzo 2020 fino a fine marzo 2022. Questo stato emergenziale ha coinvolto la maggior parte degli operatori sanitari, quindi anche quelli impiegati presso i centri emofilia, ed inseriti in contesti più ampi come dipartimenti di medicina generale o specialistica. L'attività di ricerca è stata quindi ridotta dovendo utilizzare le risorse disponibili nella gestione della pandemia.

Al fine di poter comunque produrre dei risultati utili magari come base per uno sviluppo futuro di questo progetto, si è optato per rendere più semplice la raccolta dati e l'analisi successiva. Si è quindi deciso di analizzare i dati in forma aggregata, non individuale. Questa è senza dubbio una ulteriore limitazione dello studio, ma ci ha comunque permesso di procedere senza dover sottoporre il progetto ai diversi comitati etici dei diversi centri partecipanti, cosa che avrebbe allungato notevolmente i tempi, soprattutto in un momento come quello appena trascorso, dove le priorità erano sicuramente altre.

Nonostante il registro prevedesse una parte retrospettiva e una prospettica, i dati raccolti sono stati per la quasi totalità retrospettivi, questa è quindi un'ulteriore limitazione della ricerca. Si auspica quindi di poter procedere in futuro con uno studio prospettico strutturato al fine di poter rispondere a quei quesiti rimasti ancora in sospeso.

Avendo inoltre optato per una scheda raccolta dati semplificata e anonima, dove veniva indicato solo lo stato di provenienza del centro partecipante, non è stato possibile effettuare un'analisi sull'incidenza della patologia cerebro e cardiovascolare nella popolazione emofilica generale afferente a questi centri, analisi che dovrà essere sicuramente effettuata qualora il progetto prosegua.

7. CONCLUSIONI

Questo studio, seppur con alcune limitazioni, ci ha permesso di evidenziare due aspetti in particolare: 1) le patologie cerebro e cardiovascolari sono presenti nei soggetti emofilici, e sono in costante crescita; 2) ad oggi non esistono percorsi clinico-assistenziali strutturati che vedano coinvolti i cardiologi, o altri specialisti necessari alla prevenzione e cura delle patologie cerebro e cardiovascolari.

L'aspettativa di vita del soggetto emofilico è notevolmente aumentata negli anni grazie soprattutto alle sempre nuove terapie a disposizione di clinici e pazienti, tant'è che oggi risulta essere quasi sovrapponibile a quella della popolazione generale. Raggiungere l'età anziana porta però al manifestarsi di patologie tipiche di questo periodo della vita, si rende quindi sempre più necessario lo sviluppo di percorsi assistenziali adeguati in cui vengono inserite figure professionali fino ad oggi non considerate.

Il paziente emofilico ritiene il medico del centro emofilia il proprio medico di fiducia, ed è quindi su queste basi che il sanitario deve muoversi affinché lo stato di salute del suo assistito venga valutato e gestito nella sua totalità.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Ahmad Y., G.Y. Lip, e D.A. Lane. Recent developments in understanding epidemiology and risk determinants of atrial fibrillation as a cause of stroke. *Can. J. Cardiol.* 2013; **29**: S4–S13
2. Andrade J.A., M.W. Deyell, A.Y.K. Lee, e L. Macle. Sex Differences in Atrial Fibrillation. *Can. J. Cardiol.* 2018 Apr; **34** (4): 429-436
3. Andrikovics H., I. Klein, A. Bors, et al. Analysis of large structural changes of the factor VIII gene, involving intron 1 and 22, in severe hemophilia A. *Haematologica.* 2003 Jul; **88** (7): 778-84
4. Asakai R., e D.W. Davie. Organization of the gene for human factor XI. *Biochemistry.* 1987; **26**: 7221-8
5. Astermark J. Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia. *Haemophilia.* 2006 Jul; **12** (Suppl 3): 52-60
6. Barg A.A., I. Budnik, E. Avishai, et al. Emicizumab prophylaxis: Prospective longitudinal real-world follow-up and monitoring. *Haemophilia.* 2021 May; **27** (3): 383-391
7. Blair H.A. Valoctocogene Roxaparvovec: First Approval. *Drugs.* 2022 Sep; **82** (14):1505-10
8. Bolton-Maggs P.H., B. Young Wan-Yin, H.I. McCraw, et al. Inheritance and bleeding in factor XI deficiency. *Br. J. Haematol.* 1988; **69**: 521-8
9. Colvin B.T., J. Astermark, K. Fisher, et al.; the Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia.* 2008 Mar; **14** (2): 361-74
10. Coppola A., E. Zanon, E.R. Fasulo, et al. Prevalence of cardiovascular and cerebrovascular diseases among Italian persons with haemophilia A. Abstract, XV Congresso AICE, 2012.
11. Eikelboom J.W., J. Hirsh, F.A. Spencer, et al. Antiplatelet drugs. *Chest.* 2012 Feb; **141** (2 Suppl): e89S–e119S.
12. Fischer K., C. Hermans, European Haemophilia Therapy Standardisation Board. The European Principles of Haemophilia Care: a pilot investigation of adherence to the principles in Europe. *Haemophilia.* 2013 Jan; **19** (1): 35-43

13. Fischer K., K. Steen Carlsson, P. Petrini, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood*. 2013; **122** (7):1129–37
14. Foster P.A., e T.S. Zimmerman. Factor VIII structure and function. *Blood*. Rev. 1989 Sep; **3** (3): 180-91
15. Frampton J.E. Efmoroctocog Alfa: A Review in Haemophilia A. *Drugs*. 2016 Sep; **76** (13): 1281-91
16. Franchini M., A. Coppola, A. Rocino, et al.; Italian Association of Hemophilia Centers (AICE) working group. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013 update. *Semin. Thromb. Hemost.* 2013 Oct; **39** (7):752-66
17. Franchini M., e P.M. Mannucci. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2012 MAY 2; **7**: 24
18. Franchini M., e P.M. Mannucci. The history of hemophilia. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014 Jul; **40** (5): 571-6
19. Go A.S., E.M. Hylek, K.A. Phillips, 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 May 9; **285** (18): 2370-5
20. Goldstein D.B., D.E. Reich, N. Bradman, et al. Age estimates of two common mutations causing factor XI deficiency: recent genetic drift is not necessary for elevated disease incidence among Ashkenazi Jews. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; **64**: 1071-5
21. Gomez K., e P. Bolton-Maggs. Factor XI deficiency. *Haemophilia*. 2008; **14**: 1183-87
22. Gouw S.C., J.G. Van der Bom, e H. Marijke Van der Berg. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007 Jun 1; **109** (11): 4648-54
23. Gouw S.C., J.G. Van der Bom, R. Ljung, et al.; PedNet and Rodin study group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N. Engl. J. Med.* 2013 Jan 17; **368** (3): 231-9
24. Graham J.B., e K.M. Brinkhouse. Christmas disease. *Br. Med. J.* 1953 Jul 11; **2** (4827): 97

25. Hindricks G., T. Potpara, N. Dagres, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart. J.* 2021 Feb 1; **42** (5): 373-498
26. Ikkala E., T. Heslske, G. Myllylä, et al. Changes in the life expectancy of patients with severe haemophilia A in Finland in 1930-79. *Br. J. Haematol.* 1982 Sep; **52** (1): 7-12
27. Kaandan A.N., e M. Angrini. Who discovered hemophilia? *International Society for the History of Islamic Medicine text version*, 2009: 1-9
28. Konakle B.A., N.C. Josephson, e S. Nakaya Fletcher. Hemophilia A. *GeneReviews*. 2014 (Internet): 1-62
29. Konkle B.A., A.D. Shapiro, D.V. Quon, et al. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N. Engl. J. Med.* 2020 Sep 10; **383** (11): 1018-27
30. Lippi G., F. Sanchis-Gomar, e G. Cervellin. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int. J. Stroke.* 2021 Feb; **16** (2): 217-221
31. Mahlangu J., J. Oldenburg, I. Paz-Priel, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2018 Aug 30; **379** (9): 811-822
32. Manco-Johnson M.J., T.C. Abshire, A.D. Shapiro, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N. Engl. J. Med.* 2007 Aug 9; **357** (6): 535-44
33. Mannucci P.M. Back to the future a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia.* 2008; **14** (Suppl 3): 10-18
34. Mannucci P.M. Haemophilia: treatment options on the twenty-first century. *J. Thromb .Haemost.* 2005; **1**: 1349-55
35. Mannucci P.M., R.E.G. Schutgens, E. Santagostino, et al. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood.* 2009 Dec 17; **114** (26): 5256-63

36. Mannucci P.M., Z.M. Ruggeri, F.I. Pareti, e A. Capitanio. 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrands' diseases. *Lancet*. 1977 Apr 23; **1** (8017): 869-72
37. Miyasaka Y., M.E. Barnes, B.J. Gersh, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006; **114**: 119-25
38. Morseth B., B. Geelhoed, A. Linneberg, et al. Age-specific atrial fibrillation incidence, attributable risk factors and risk of stroke and mortality: results from the MORGAM Consortium. *Open. Heart*. 2021 Jul; **8** (2): e001624.
39. Nathwani A.C., U.M. Reiss, E.G. Tuddenham, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N. Engl. J. Med.* 2014 Nov 20; **371** (21):1994-2004
40. New concepts for anticoagulant therapy in persons with hemophilia. *Blood*. 2016 Nov 17; **128** (20): 2471-2474
41. Nilsson I.M., E. Berntorp, T. Lofqvist, e T.H. Pettersson. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J. Intern. Med.* **232**: 25-32
42. Olbenburg J., J.N. Mahlangu, B. Kim., et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2017 Aug 31; **377** (9): 809-818
43. Otto J.C. An account of a hemorrhagic disposition existing in certain families. *Med Repos.*1803; **6**: 1-4
44. Ozelo M.C., Mahlangu J, Pasi K.J., et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2022 Mar 17; **386** (11): 1013-25
45. Page D. Comprehensive care for hemophilia and other inherited bleeding disorders. *Transfus. Apher. Sci.* 2019 Oct; **58** (5): 565-8
46. Pasca S. Concizumab as a Subcutaneous Prophylactic Treatment Option for Patients with Hemophilia A or B: A Review of the Evidence and Patient's Perspectives. *J. Blood. Med.* 2022 Apr 16; **13**: 191-199
47. Pasi K.J., S. Rangarajan, P. Georgiev, et al. Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. *N. Engl. J. Med.* 2017 Aug 31; **377** (9): 819-828
48. Pasi K.J., Laffan M, Rangarajan S., et al. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2021 Nov; **27** (6): 947-56

49. Peyvandi F., I. Gargiola, e E. Biguzzi. Advances in the treatment of bleeding disorders. *J. Thromb. Haemost.* 2016; **14**: 2095-106
50. Plug I., J.G. Van Der Bom, M. Peters, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2006 Mar; **4** (3): 510-6
51. Pool J.G. Cryoprecipitate in the treatment of hemophilia. *Calif. Med.* 1970 Aug; **113** (2): 66-7
52. Powell J.S., K.J. Pasi, M.V. Ragni, et al.; B-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N. Engl. J. Med.* 2013 Dec 12; **369** (24): 2313-23
53. Ramgren O. A clinical and medico-social study of haemophilia in Sweden. *Acta. Med. Scand. Suppl.* 1962; **379**: 111-90
54. Raso S., C. Lambert, A. Boban, et al. Can we compare haemophilia carriers with clotting factor deficiency to male patients with mild haemophilia? *Haemophilia.* 2020 Jan; **26** (1): 117-121
55. RogaevE.I., A.P. Grigorenko, G. Faskhutdinova, et al. Genotype analysis identifies the cause of the “royal disease”. *Science.* 2009 Nov 6; **326** (5954): 817
56. Rosendaal F.R., I. Varekamp, C. Smit, et al. Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs, 1973-86. *Br. J. Haematol.* 1989 Jan; **71** (1): 71-6
57. Rosenthal R.L., O.H. Dreskin, N. Rosenthal. New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma factor. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1953; **82**: 171-4
58. Roth, G.A., G.A. Mensah, C.O. Johnson, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020 Dec 22; **76** (25): 2982–3021
59. Santagostino E., U. Martinowitz, T. Lissitchkov, et al.; PROLONG-9FP Investigators study group. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood.* 2016 Apr 7; **127** (14): 1761-9
60. Schnabel R.B., X. Yin, P. Gona, et al. 50-year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015; **386**: 154-62
61. Schutgens R.E.G., R. Klamroth, I. Pabinger, et al.; ADVANCE working group. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia.* 2014 Sep; **20** (5): 682-6

62. Schutgens R.E.G., J.F. van der Heijden, E.P. Mauser-Bunschoten, e P.M.M. Mannucci. New concepts for anticoagulant therapy in persons with hemophilia. *Blood*. 2016 Nov 17; **128** (20): 2471-4.
63. Seligsohn U. High gene frequency of factor XI (PTA) deficiency in Ashkenazi Jews. *Blood*. 1978; **51**: 1223-8
64. Shapiro S., G. Benson, G. Evans, et al. Cardiovascular disease in hereditary haemophilia: The challenges of longevity. *Br. J. Haematol*. 2022 May; **197** (4): 397–406
65. Shima M, H. Hnabusa, M. Taki, et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N. Engl. J. Med*. 2016 May 26; **374** (21): 2044-53
66. Srivastava A., E. Santagostino, A. Dougall, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug; **26** Suppl 6: 1-158
67. Stevens R. The history of haemophilia in the royal families of Europe. *Br. J. Hematol*. 1999 Apr; **105** (1): 25-32 *Transfus. Apher. Sci*. 2019 Oct; **58** (5): 565-568
68. White G.C., C.V. McMillan, H.S. Kingdom, e C.B. Shoemaker. Use of recombinant antihemophilic factor in the treatment of two patients with classic haemophilia. *N. Engl. J. Med*. 1989; **320**: 166-70
69. Yoshitake S., B.G. Schach, D.C., et al. Nucleotide sequence of the gene for human factor IX (antihemophilic factor B). *Biochemistry*. 1985 Jul 2; **24** (14): 3736-50
70. Zanon E., S. Pasca, F. Demartis, et al. Intracranial Haemorrhage in Haemophilia Patients Is Still an Open Issue: The Final Results of the Italian EMO.REC Registry. *J. Clin. Med*. 2022 Apr 1; **11** (7): 1969
71. Zhang J., X. Wang, X. Liu, et al. Comparative effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2021 Aug; **36** (8): 793-812
72. Zivelin A., F. Bauduer, L. Ducout L, et al. Factor XI deficiency in French Basques is caused predominantly by an ancestral Cys38Arg mutation in the factor XI gene. *J. Thromb. Haemost*. 2004; **2**: 918-24

9. RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento va innanzitutto al mio supervisore, il prof. Paolo Simioni: grazie per avermi permesso di concludere questo percorso iniziato tanti anni fa, nel lontano 2009, quando per la prima volta mi sono affacciata al mondo della coagulazione.

Ringrazio poi il dott. Ezio Zanon con cui ho collaborato per quasi sei anni e con cui ho avuto la possibilità di portare avanti progetti importanti per i clinici e per i pazienti: grazie per avermi accolta in un momento di difficoltà e avermi aiutata ad arrivare fin qui.

Grazie al prof. Paolo Angeli e alla prof.ssa Daniela Basso, rispettivamente coordinatore del corso di dottorato in Scienze Cliniche e Sperimentali e direttrice della Scuola di Specializzazione in Patologia Clinica e Biochimica Clinica per avermi permesso di frequentare entrambi questi corsi universitari contemporaneamente.

Infine il mio ringraziamento va al prof. Pier Mannuccio Mannucci, un'istituzione nel campo dell'emofilia, e non solo, che mi ha consigliato e spronato, sempre credendo in me e nel mio operato: grazie professore, se mi sarà concesso cercherò di “non mollare la coagulazione” come mi dice sempre lei!

10. ALLEGATI

10.1 ALLEGATO 1

**BRIEF SURVEY ON:
“PATIENTS WITH HEMOPHILIA AND CARDIOVASCULAR DISEASES:
EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT”**

- Country.....

Patients with CVD (Hemophilia A)

- 45-64 yrs (n)..... 65-74 yrs (n)..... ≥75yrs (n).....

- Atrial fibrillation (n)..... (age.....; hemophilia type.....; degree.....)

- Hypertension (n).....(age.....; hemophilia type.....; degree.....)

- Myocardial Infarction (n).....(age.....; hemophilia type.....; degree.....)

- CAD (n).....(age.....; hemophilia type.....; degree.....)

- Stroke (n)(age.....; hemophilia type.....; degree.....)

- Other, e.g. Intracranial hemorrhage (n)..... (age.....; hemophilia type.....; degree.....)

Patients with CVD (Hemophilia B)

- 45-64 yrs (n)..... 65-74 yrs (n)..... ≥75yrs (n).....

- Atrial fibrillation (n)..... (age.....; hemophilia type.....; degree.....)

- Hypertension (n).....(age.....; hemophilia type.....; degree.....)

- Myocardial Infarction (n).....(age.....; hemophilia type.....; degree.....)

- CAD (n).....(age.....; hemophilia type.....; degree.....)
- Stroke (n).....(age.....; hemophilia type.....; degree.....)
- Other, e.g. Intracranial hemorrhage (n)..... (age.....; hemophilia type.....; degree.....)

Treatments (hemophilia A)

- Antithrombotic treatment (n).....(severe.....; moderate.....; mild.....)
- DOACs (n).....(severe.....; moderate.....; mild.....)
- Warfarin (n)..... (severe.....; moderate.....; mild.....)
- LWMH (n)..... (severe.....; moderate.....; mild.....)
- Antiplatelets(n)..... (severe.....; moderate.....; mild.....)
- Specify (eg. Clopidogrel, ASA, etc.)..... Dose.....
- Long-term treatment (n)..... (severe.....; moderate.....; mild.....)
- Short-term treatment (n)..... (severe.....; moderate.....; mild.....)
- Patients on emicizumab (n)..... (severe.....; moderate.....; mild.....)
- With inhibitors (n)..... (severe.....; moderate.....; mild.....)
- Patients on FVIII prophylaxis (n)..... (severe.....; moderate.....; mild.....)
- Plasmaderived FVIII (n)..... Recombinant FVIII (n).....
- Other drugs (n).....Specificity drugs (e.g. DDAVP, fitusiran).....

Comments:.....

- Adverse events no yes
- Specify.....

Emicizumab (n)..... FVIII (n)..... Other drugs (n).....

Treatments (hemophilia B)

- **Antithrombotic treatment (n).....** (severe.....; moderate.....; mild.....)

DOACs (n)..... (severe.....; moderate.....; mild.....)

Warfarin (n)..... (severe.....; moderate.....; mild.....)

LWMH (n)..... (severe.....; moderate.....; mild.....)

- **Antiplatelets(n).....** (severe.....; moderate.....; mild.....)

Specify (eg. Clopidogrel, ASA, etc.)..... Dose.....

- **Long-term treatment (n).....** (severe.....; moderate.....; mild.....)

- **Short-term treatment (n).....** (severe.....; moderate.....; mild.....)

- **Patients on emicizumab (n).....** (severe.....; moderate.....; mild.....)

- **With inhibitors (n)** (severe.....; moderate.....; mild.....)

- **Patients on FVIII prophylaxis (n).....** (severe.....; moderate.....; mild.....)

- **Plasmaderived FVIII (n)..... Recombinant FVIII (n).....**

- **Other drugs (n).....** Specify drugs (e.g. DDAVP, fitusiran).....

Comments:.....

.....

.....

- **Adverse events** no yes

Specify.....

.....

Emicizumab (n)..... FVIII (n)..... Other drugs (n).....

Notes.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Thank you for collaboration!

Please send the filled form to:.....

10.2 ALLEGATO 2

INTERVISTA ANONIMA PAZIENTI EMOFILICI DI ETA' \geq 45 ANNI

1. Qual è il vostro medico di riferimento?.....
.....
2. Quanto spesso vi rivolgete al vostro medico di medicina generale (MMG)?.....
.....
3. Discutete con il medico del centro emofilia della vostra salute generale non correlata all'emofilia?.....
.....
4. Vi siete rivolti ad altri specialisti?.....
.....
5. Sareste favorevoli a una valutazione periodica fatta da un team multidisciplinare comprendente un cardiologo?.....
.....
6. Quale altro specialista vorreste fosse inserito in questo eventuale team?.....
.....

Note.....
.....
.....