

# BIFE

**IL PERCORSO DI IDENTIFICAZIONE  
DEI PAZIENTI CON EMOFILIA A LIEVE  
CANDIDABILI AL REGIME  
TERAPEUTICO PROFILATTICO:  
LE RACCOMANDAZIONI  
DI UN GRUPPO DI ESPERTI  
DEI PRINCIPALI CENTRI EMOFILIA ITALIANI**

Numero monografico IL PERCORSO DI IDENTIFICAZIONE  
DEI PAZIENTI CON EMOFILIA A LIEVE CANDIDABILI  
AL REGIME TERAPEUTICO PROFILATTICO: LE  
RACCOMANDAZIONI DI UN GRUPPO DI ESPERTI DEI  
PRINCIPALI CENTRI EMOFILIA ITALIANI - Ottobre 2024

**DIREZIONE, REDAZIONE  
E AMMINISTRAZIONE**  
Via Fabio Filzi 29 – 20124 Milano

**DIRETTORE RESPONSABILE**  
Carlo Buonamico

**DIRETTORE SCIENTIFICO**  
Duccio Urbinati

**REDAZIONE**  
Carlotta Del Monaco

**HANNO COLLABORATO  
A QUESTO NUMERO**  
Marina Margherita Norzi  
Lara Vecchi

**COPYRIGHT**  
IQVIA Solutions Italy  
Via Fabio Filzi 29  
20124 Milano

*Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta con qualsiasi mezzo o in qualsiasi forma senza il consenso del detentore del copyright. Ogni richiesta dovrà essere indirizzata all'editore. Registrazione del tribunale di Milano N° 6673/2023 del 13.06.2023*

**EDITORE**  
IQVIA Solutions Italy  
Via Fabio Filzi 29  
20124 Milano

L'editore declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze o omissioni in cui potesse essere incorso involontariamente.



#### **Cordinatori scientifici:**

DOTT. EZIO ZANON – Dirigente Medico Responsabile Centro Emofilia Azienda Ospedale Università di Padova

ERMINIA BALDACCI – Specialista in Ematologia. Dirigente Medico. Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Dermatologia. AOU Policlinico “Umberto I” – Roma

MATTEO DI MINNO – Centro Hub per l’emofilia e le MEC, AOU Federico II

FRANCESCO ARCIONI – Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia, Perugia

ALESSANDRA BORCHIELLINI – Centro di Riferimento Regionale Malattie Emorragiche e Trombotiche dell’Adulto – Ematologia U, Città della Salute e della Scienza; Ospedale Molinette

DORINA CULTRERA – Dirigente Medico, U.O.C. di Ematologia, presso l’Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico “G.Rodolico – San Marco” – Catania

PATRIZIA DI GREGORIO – Direttore del Servizio Immunotrasfusionale, Centro Emofilia, DH Ematologico presso il Policlinico “SS Annunziata” di Chieti

CHIARA GORIO – Medico Specialista in pediatria presso il Reparto di Oncoematologia pediatrica presso gli Ospedali Civili di Brescia

GIUSEPPE MALCANGI – Centro emofilia e trombosi del Policlinico di Bari

PAOLA PEDRAZZI – Medico ematologo presso medicina trasfusionale e centro emofilia ospedale bufalini Cesena

IRENE RICCA – Dirigente Medico Ssd Medicina trasfusionale materno infantile traumatologica presso A.O.U. Città della Scienza e della Salute di Torino

RITA CARLOTTA SANTORO – Responsabile dell’UO Emofilia, Emostasi e Trombosi dell’Azienda Ospedaliero Universitaria Dulbecco

GIANLUCA SOTTILOTTA – Responsabile di alta specialità per le patologie emorragiche del Grande Ospedale Metropolitano “Bianchi – Melacrino – Morelli” di Reggio Calabria

MARIA ROSARIA VILLA – Medico Ematologo presso U.O.C. di Ematologia del P.O. Santa Maria di Loreto



# SOMMARIO

INTRODUZIONE	6
- Sospetto di emofilia: i campanelli d'allarme e il percorso diagnostico	
- Gli approcci terapeutici nell'emofilia A	
- La variabilità fenotipica dell'emofilia A lieve, i rischi e l'impatto sulla vita dei pazienti	
<hr/>	
SCOPI DELL'INDAGINE	10
<hr/>	
METODOLOGIA	11
<hr/>	
RISULTATI	12
- Screening e definizione del rischio	
- Le scelte terapeutiche tra modalità <i>on demand</i> e profilattica	
- Il follow-up e il ruolo della comunicazione nella <i>compliance</i> del paziente	
- L'attuale scenario Italiano dal punto di vista del paziente	
<hr/>	
CONCLUSIONI	20
<hr/>	
BIBLIOGRAFIA	21
<hr/>	

# INTRODUZIONE

L'emofilia A è una patologia emorragica congenita con trasmissione di tipo recessivo legata al cromosoma X, causata da mutazioni nel gene che esprime il fattore VIII (FVIII) della cascata emocoagulativa. A seconda della mutazione, il paziente può presentare un deficit di attività di FVIII più o meno grave e una maggiore o minore tendenza a sanguinamenti [Seaman, 2021]. L'emofilia A rappresenta l'80% di tutti i casi di emofilia ed ha una prevalenza di 1 su 5.000 uomini, mentre le donne sono generalmente portatrici sane del gene mutato e hanno il 50% di probabilità di trasmetterlo alla prole [Salen, 2023]. Ciò nonostante, sono state identificate pazienti donne in cui il deficit di attività è tale da causare un fenotipo emorragico significativo [Salen, 2023].

L'emofilia A viene classificata in base alla percentuale di attività di FVIII in grave, se tale attività è inferiore o uguale all'1%, moderata, se compresa tra l'1 e il 5%, e lieve, se nel range >5-40%. L'emofilia A grave è caratterizzata da sanguinamenti spontanei e le manifestazioni cliniche sono in genere presenti fin dai primi mesi di vita. Nel caso di emofilia moderata o lieve, i sanguinamenti sono nella maggioranza dei casi scatenati da eventi traumatici anche di scarsa entità [Salen, 2023].

Uno dei segni distintivi dell'emofilia è il frequente sanguinamento a livello articolare (emartro) che può portare a danni articolari irreversibili e ad artropatia emofilica, un'artrosi ingravescente con progressiva degenerazione e perdita della funzione articolare. Ne consegue che i pazienti possono soffrire di dolore cronico e di disabilità a causa della rigidità e deformazione delle articolazioni [Seaman 2021; Gualtierotti 2021]. Risulta pertanto essenziale prevenire gli episodi di emartri allo scopo di garantire una normale funzionalità articolare e una buona qualità di vita ai pazienti [Majid, 2019].

## **Sospetto di emofilia: i campanelli d'allarme e il percorso diagnostico**

Al fine di diagnosticare l'emofilia A è importante fare attenzione ad alcuni campanelli d'allarme che devono suscitare il sospetto nel paziente, nelle famiglie e nei clinici, anche nei soggetti in cui non è nota una familiarità per l'emofilia [Paroskie, 2015; Di Michele, 2014] (*Tabella 1*).

**Tabella 1**

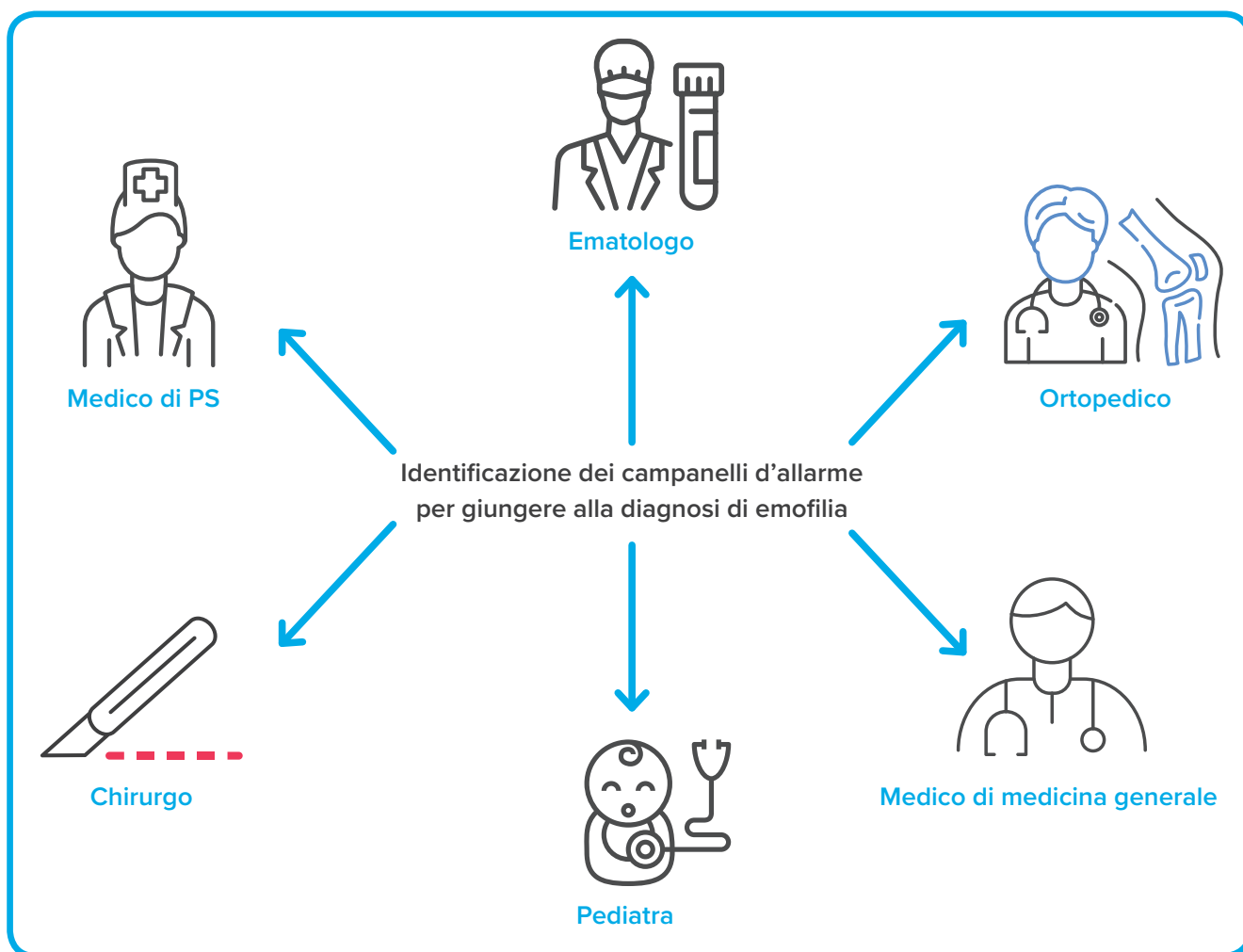
I campanelli d'allarme dell'emofilia.

Sanguinamenti ricorrenti o severi
Presenza di ematomi sottocutanei
Affaticamento
Emartri senza causa identificata
Prolungamenti nel tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) in pazienti che presentino, o meno, familiarità per emofilia

Trattandosi di una patologia che può portare a danno articolare e sanguinamenti in varie sedi, sono molti gli specialisti coinvolti nell'intercettazione del paziente, quali medici di medicina generale, pediatri, ematologi, reumatologi, chirurghi e medici di pronto soccorso (Figura 1). Può non essere sempre facile cogliere i campanelli d'allarme della malattia e la conseguente diagnosi tardiva può portare il paziente a manifestare danni permanenti a tessuti e organi, principalmente a livello articolare quando si siano presentati emartri.

**Figura 1**

Gli specialisti coinvolti nell'intercettazione del paziente con emofilia A.

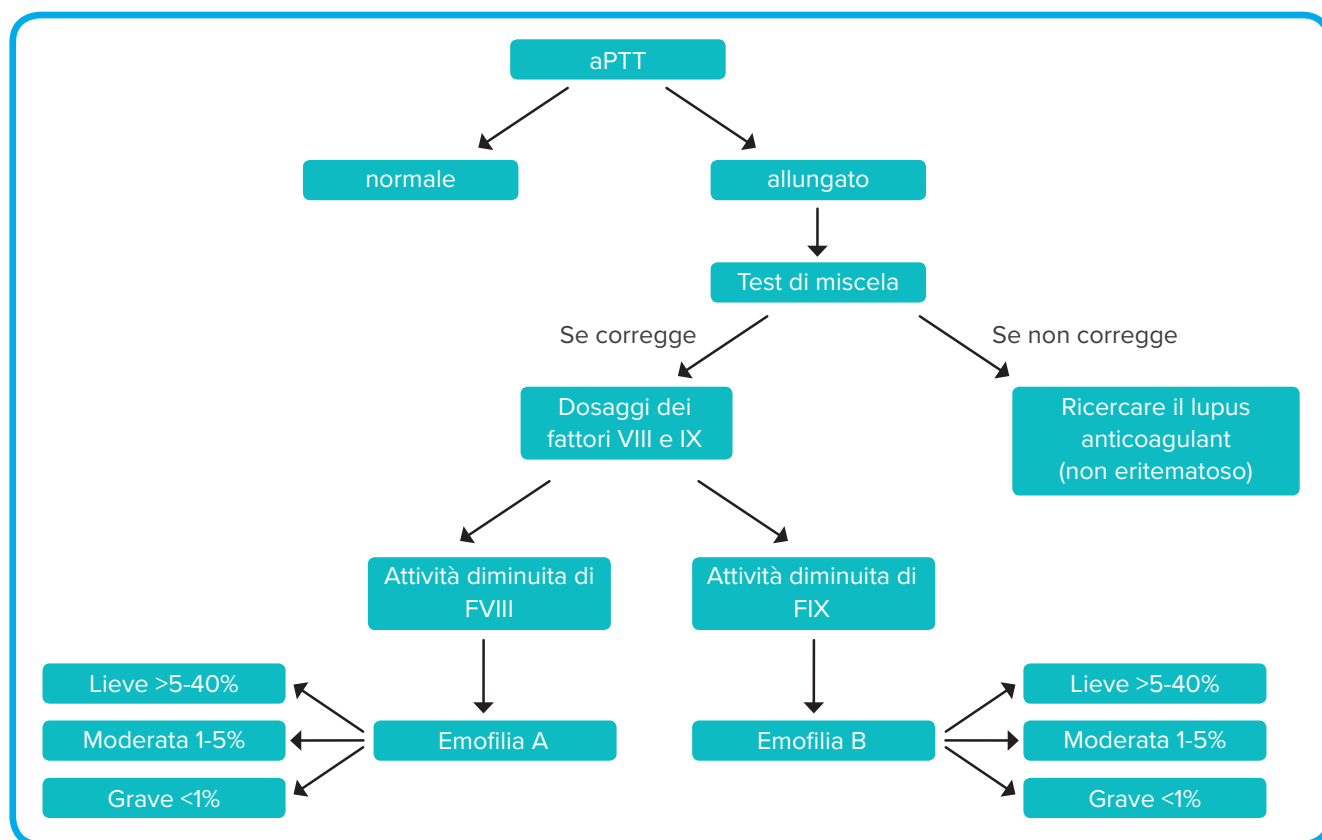


La diagnosi dell'emofilia può essere effettuata tramite l'analisi del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), che misura il tempo impiegato dal campione di sangue del paziente per coagulare. Se l'aPTT risulta allungato viene effettuato, di seguito, il test di miscela: l'emofilia è diagnosticata quando la correzione del fattore della coagulazione carente riporta a livelli normali la coagulazione. Per determinare il tipo e la gravità di severità dell'emofilia è necessario richiedere il dosaggio dei fattori della coagulazione VIII (emofilia A)

o IX (emofilia B). D'altra parte, se non si osserva una correzione della coagulazione nel test di miscela, è necessario ricercare il Lupus anticoagulant (non eritematoso) (Figura 2) [aPTT].

**Figura 2**

L'iter diagnostico dell'emofilia.



## Gli approcci terapeutici nell'emofilia A

La terapia di riferimento è costituita da infusioni di concentrati di FVIII ricombinante (rFVIII) di tipo *standard* o *long-acting*, al bisogno (*on demand*) o in regime profilattico. L'obiettivo della terapia di profilassi per l'emofilia A grave è di rendere il fenotipo dei pazienti comparabile ad una forma più lieve di malattia, in passato mantenendo i livelli di attività di FVIII al di sopra dell'1% e attualmente, con l'arrivo dei *long-acting*, a livelli di attività di FVIII al di sopra 3-5% [Srivastava, 2020].

Le frequenti infusioni endovenose richieste dai concentrati *standard* (almeno 3 volte la settimana, in giorni non consecutivi) possono in alcuni casi pregiudicare l'aderenza al trattamento da parte del paziente [Okaygoun, 2021; Roggeri, 2020]. D'altra parte, le preparazioni di rFVIII di tipo *long-acting*, grazie alla loro emivita più lunga, hanno consentito di allungare gli intervalli infusionali, promuovendo una maggior aderenza alla terapia e permettendo il raggiungimento di livelli di FVIII più elevati. I concentrati di rFVIII di tipo *long-acting*, grazie alla loro emivita più lunga, sono somministrati al paziente ad intervalli di circa 3-7 giorni, in funzione del farmaco utilizzato e della risposta individuale emorragico del paziente.

Il trattamento di scelta dell'emofilia A grave, secondo le linee guida odierne, consiste in infusioni di rFVIII in regime profilattico [Samuelson, 2019; Preijers, 2019]. Nelle ultime linee guida si dà indicazione a trattare in profilassi i pazienti con emofilia A moderata che presentino un fenotipo emorragico rilevante (o grave) [Srivastava, 2020]. I pazienti con emofilia A lieve generalmente ricevono,



on demand, infusioni di rFVIII o possono, previo test di *recovery* del fattore VIII, essere trattati con la desmopressina, che promuove il rilascio di FVIII dalle cellule endoteliali [Samuelson, 2019; Preijers, 2019].

## La variabilità fenotipica dell'emofilia A lieve, i rischi e l'impatto sulla vita dei pazienti

Nei pazienti affetti da emofilia A lieve esiste una grande variabilità di livelli di FVIII (>5-40%), a seconda dei quali, si possono avere espressioni di malattia assimilabili tanto alla forma moderata/grave quanto a forme lievi, quasi paragonabili all'assenza di malattia [Castaman, 2023]. Inoltre, i pazienti possono essere soggetti a variazioni di fenotipo emorragico nel corso delle loro vite [Osooli, 2017; Tagliaferri, 2012]. In alcuni pazienti, a causa del fenotipo non grave, la diagnosi è spesso tardiva e fortuita e, di conseguenza, la terapia viene instaurata con un ritardo significativo [Peyvandi, 2019]. In alcuni di questi pazienti, che presentano un fenotipo particolarmente severo, questa dilazione può determinare alterazioni articolari, anche irreversibili [Benson, 2018; Franchini, 2010; Ling, 2011].

Nonostante sia noto che l'emofilia A lieve in alcuni casi possa causare dolori alle articolazioni e, di conseguenza, limitazioni delle attività giornaliere e danno riduzione della qualità di vita, l'impatto di questa patologia è, ad oggi, sottostimato [Peyvandi, 2019]. Un recente lavoro ha evidenziato che un terzo dei pazienti affetti da emofilia A lieve manifesta sanguinamenti articolari, anche in assenza di traumi [Chiari, 2024]. Uno studio precedente ha documentato come le disfunzioni cognitive in pazienti con emofilia A lieve, con ogni probabilità, erano secondarie a sanguinamenti cerebrali asintomatici [Zanon, 2014]. Oltre a ciò, la letteratura riporta che le forme moderate e lievi sono state finora poco considerate e pertanto attualmente manifestano esigenze cliniche spesso non soddisfatte [Castaman, 2023; Alesci, 2024].

Alla luce di questi dati, emergono vari possibili unmet needs che riguardano l'ambito diagnostico, terapeutico e di monitoraggio dei pazienti con emofilia A lieve in Italia (Box 1).

### Box 1

Possibili unmet needs nell'ambito dell'emofilia A lieve in Italia.

#### L'emofilia A lieve: il nuovo grave?

- Il grado di rischio nei pazienti con emofilia A lieve è stato valutato in modo adeguato?
- Quali sono le possibili complicanze cui può essere esposto un paziente affetto da emofilia A lieve?
- I pazienti con emofilia A lieve ricevono le terapie appropriate sulla base del proprio grado di rischio?
  - Qual è il ruolo della profilassi nel paziente con emofilia A lieve? Quali sono i possibili vantaggi del trattamento in regime profilattico *versus* regime *on demand* nei pazienti con emofilia A lieve?
- Come selezionare il paziente con emofilia A lieve candidabile alla terapia di profilassi?

# SCOPI DELL'INDAGINE

Al fine di aumentare la consapevolezza circa il percorso diagnostico e di gestione del paziente con emofilia A lieve, è stata condotta un'indagine avente come scopo quello di fotografare lo scenario di trattamento dei pazienti affetti da emofilia A lieve con rFVIII, in regime *on demand* o profilattico, nei principali centri emofilia italiani. L'indagine è stata inoltre finalizzata alla descrizione e definizione delle procedure di gestione dei pazienti e delle problematiche incontrate in questo percorso, alla definizione dei criteri per la valutazione del grado di rischio del paziente, all'analisi del profilo del paziente candidabile al trattamento in regime profilattico e alla descrizione del razionale a supporto di una terapia di profilassi, con conseguente approfondimento degli aspetti che ostacolano o promuovono il passaggio alla stessa.

# METODOLOGIA

---

Per questa indagine è stata utilizzata la metodologia DOUBLE Q che si avvale di strumenti di raccolta quali-quantitativa integrati e contestuali. Durante la prima fase (quantitativa) è stato somministrato un questionario della durata di 20 minuti a clinici ematologi di 15 centri emofilia italiani, mentre nella seconda fase (qualitativa) i dati sono stati commentati e approfonditi dai clinici durante colloqui della durata di un'ora, con l'obiettivo di ricostruire il percorso di screening, trattamento e gestione del paziente con emofilia A lieve. I risultati dell'indagine sono stati oggetto di una discussione collettiva durante un Board che, alla presenza di tutti i clinici coinvolti, ha evidenziato le opportunità in questo ambito terapeutico e ha definito possibili azioni da intraprendere per migliorare l'attuale scenario dell'emofilia A lieve in Italia.

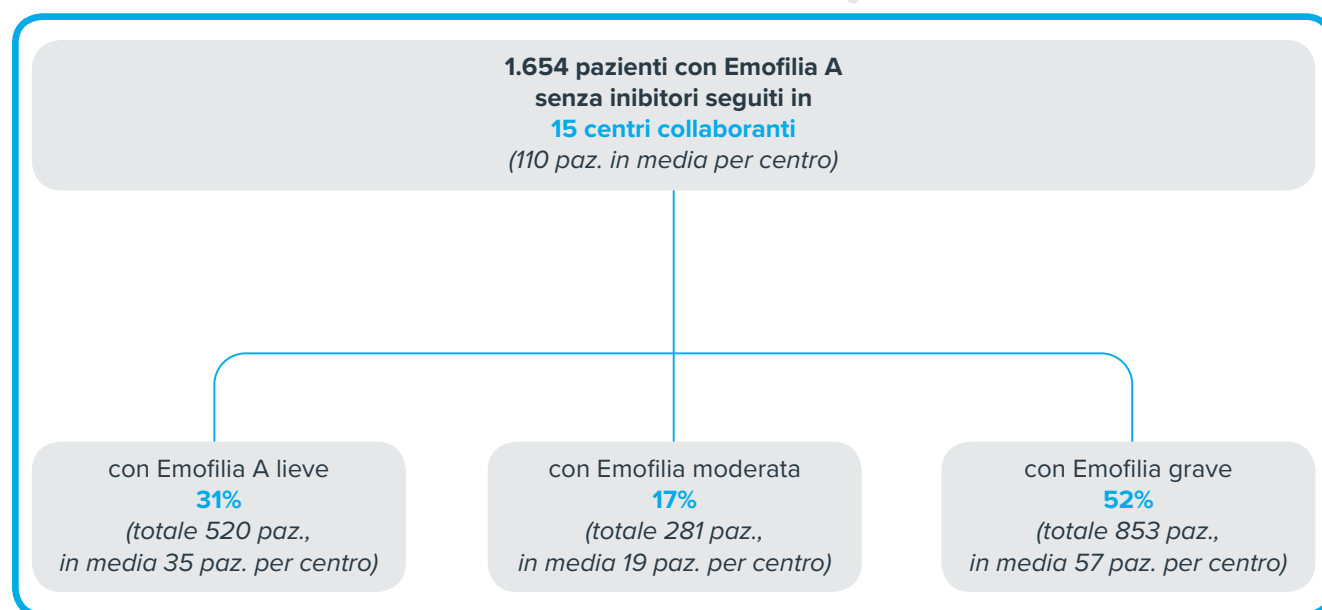
# RISULTATI

## Screening e definizione del rischio

I 15 centri emofilia Italiani partecipanti hanno dichiarato una casistica di 1.654 pazienti con emofilia A senza inibitori, con una media di 110 pazienti per centro. Di questi pazienti il 31% (513) presenta la forma lieve (in media 35 pazienti per centro), il 17% presenta la forma moderata (in media 19 pazienti per centro) e il 52% presenta la forma grave (in media 57 pazienti per centro) (Figura 3).

**Figura 3**

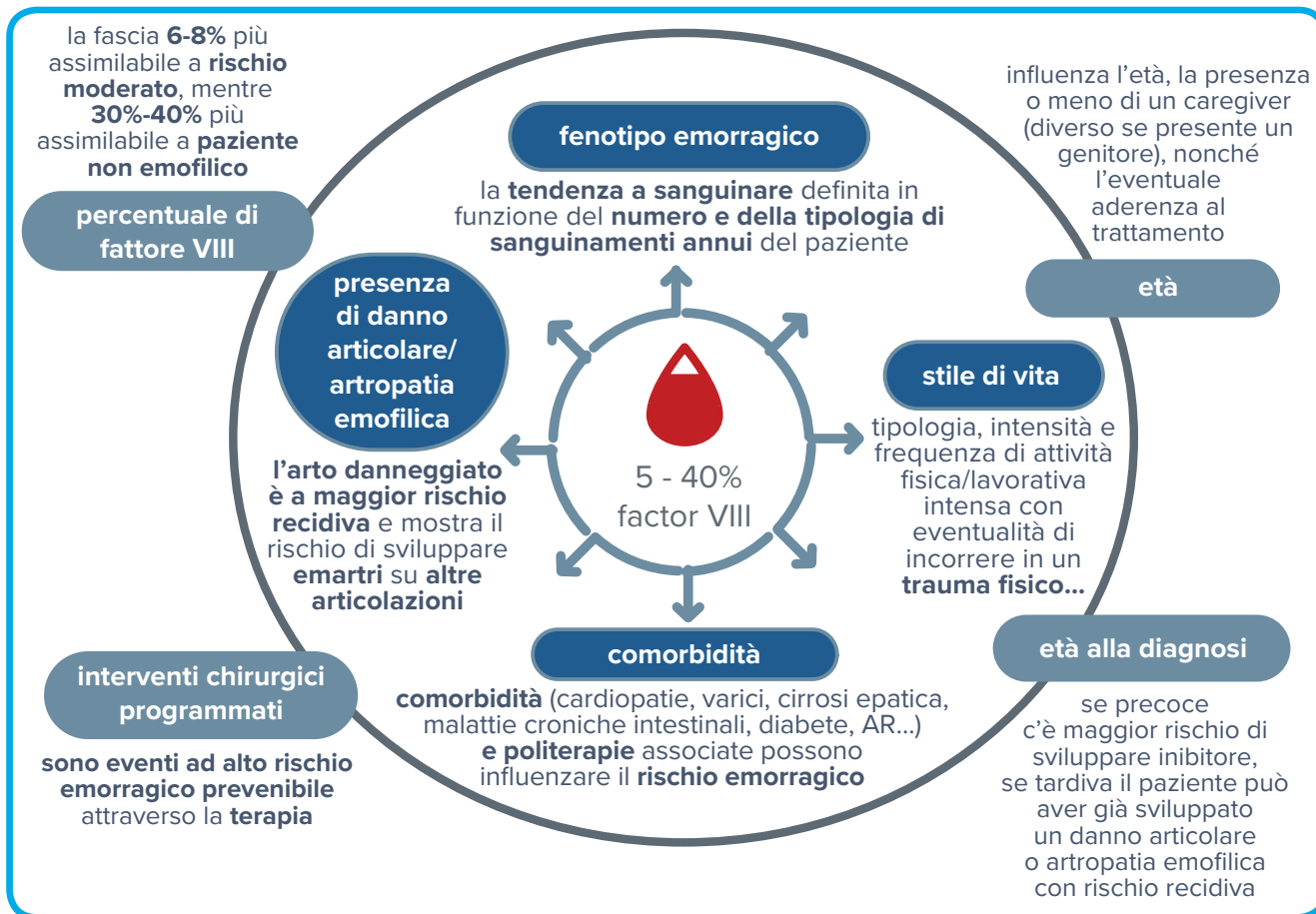
I casi di emofilia A nei centri Italiani partecipanti all'indagine.



Un aspetto essenziale per determinare la probabilità di sanguinamento e d'insorgenza di problematiche a esso correlate, è la definizione dei livelli di rischio dei pazienti. Dall'indagine è stato evidenziato che un fenotipo emorragico significativo, definito come la presenza di due o più sanguinamenti annui, è il criterio di rischio più rilevante. Come ulteriori fattori di rischio sono stati riportati lo stile di vita caratterizzato da attività sportive o lavorative che predispongono a traumi fisici, la presenza di comorbilità, la presenza di danno articolare o artropatia emofilica, la percentuale di attività di FVIII nel range %>5<8%, la previsione di interventi chirurgici programmati e l'età, anche al momento della diagnosi. Per quel che concerne l'età, è stato osservato che una diagnosi tardiva può essere correlata con un aumento della prevalenza di artropatia (Figura 4).

**Figura 4**

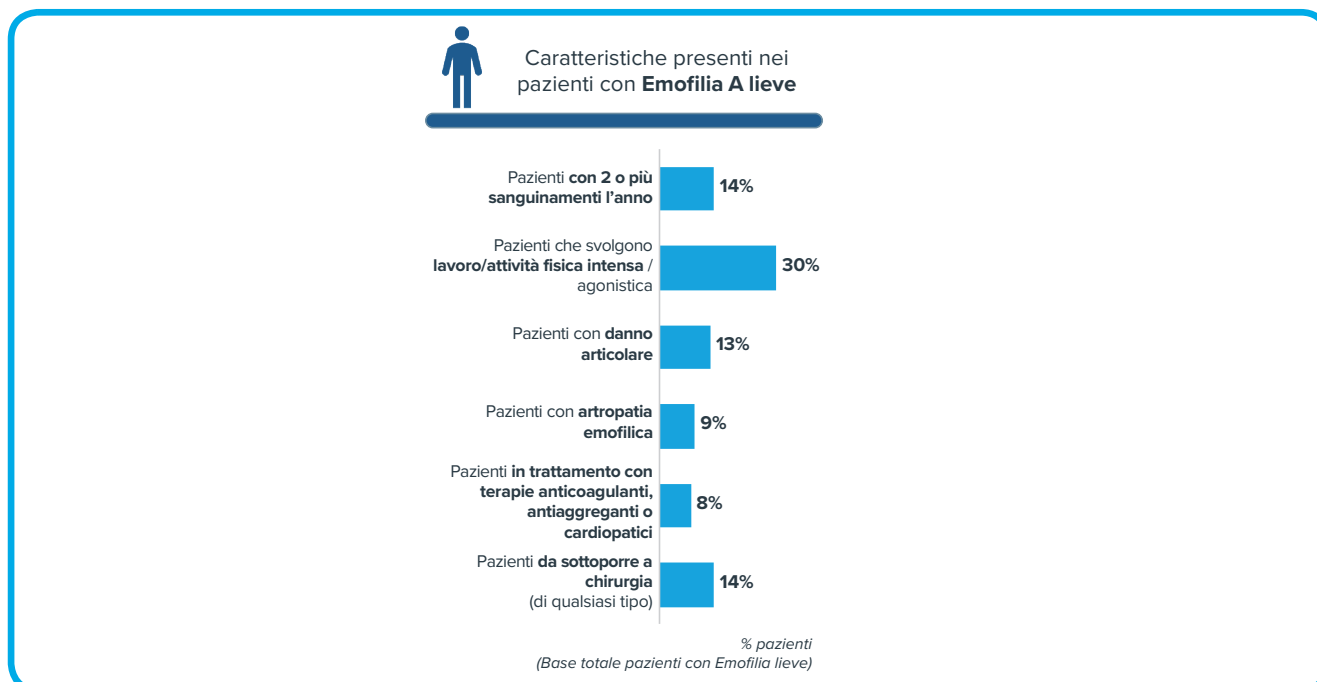
Le caratteristiche per stabilire i livelli di rischio del paziente.



Dall'indagine è emerso che nei centri Italiani, il fenotipo emorragico è significativo nel 14% dei pazienti con emofilia A lieve. Il 30% dei pazienti svolge attività fisiche o lavorative intense. Nel 13% è presente danno articolare e il 9% presenta artropatia emofilica. L'8% dei pazienti è in trattamento con terapie anticoagulanti, antiaggreganti o presenta cardiopatie e il 14% dei pazienti deve sottoporsi a interventi chirurgici (Figura 5).

**Figura 5**

Le caratteristiche dei pazienti con emofilia A lieve nei centri Italiani.





Durante la discussione sono stati messi in luce gli aspetti che riguardano lo scenario Italiano attuale di screening e di definizione del rischio dei pazienti, per cui sono state proposte possibili azioni da intraprendere (Tabella 2).

**Tabella 2**

L'attuale scenario Italiano e le possibili azioni da intraprendere per favorire lo screening e la definizione del rischio.

Situazione attuale	Azioni da intraprendere
<p>Esiste una sottostima dei casi di emofilia A lieve a causa della limitata considerazione di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• valori di aPTT allungati</li> <li>• sanguinamenti anomali giudicati non gravi</li> <li>• sanguinamenti anomali nelle donne</li> <li>• possibili casi di emofilia in contesti familiari in cui la patologia non è nota</li> <li>• una relazione causale tra l'emofilia e i danni articolari riscontrati durante visite specialistiche</li> </ul> <p>Il livello di rischio del paziente è di difficile definizione in quanto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La percentuale di attività di FVIII residuo non rappresenta un criterio sufficiente per definire il grado di rischio</li> <li>• Esiste variabilità nei referti tra laboratori in funzione del metodo utilizzato</li> </ul>	<p>Promuovere percorsi di formazione sull' emofilia A lieve, rivolti ai medici di pronto soccorso, medici di medicina generale, pediatri, fisiatri, ginecologi, cardiologi e chirurghi.</p> <p>Definire linee guida per valutare il rischio nei pazienti tramite un punteggio che consideri il fenotipo emorragico analizzando: gli ABR, lo stile di vita, le co-morbidità, l'età e la presenza di artropatie</p> <p>Eseguire test diagnostici presso un network di laboratori sottoposti ai medesimi controlli di qualità, con standardizzazione di metodiche e reagenti utilizzati (es. test cromogenico)</p> <p>Necessità di ridefinire la gravità e i livelli di rischio emorragico del paziente emofilico, non solo sulla base del livello di FVIII</p>

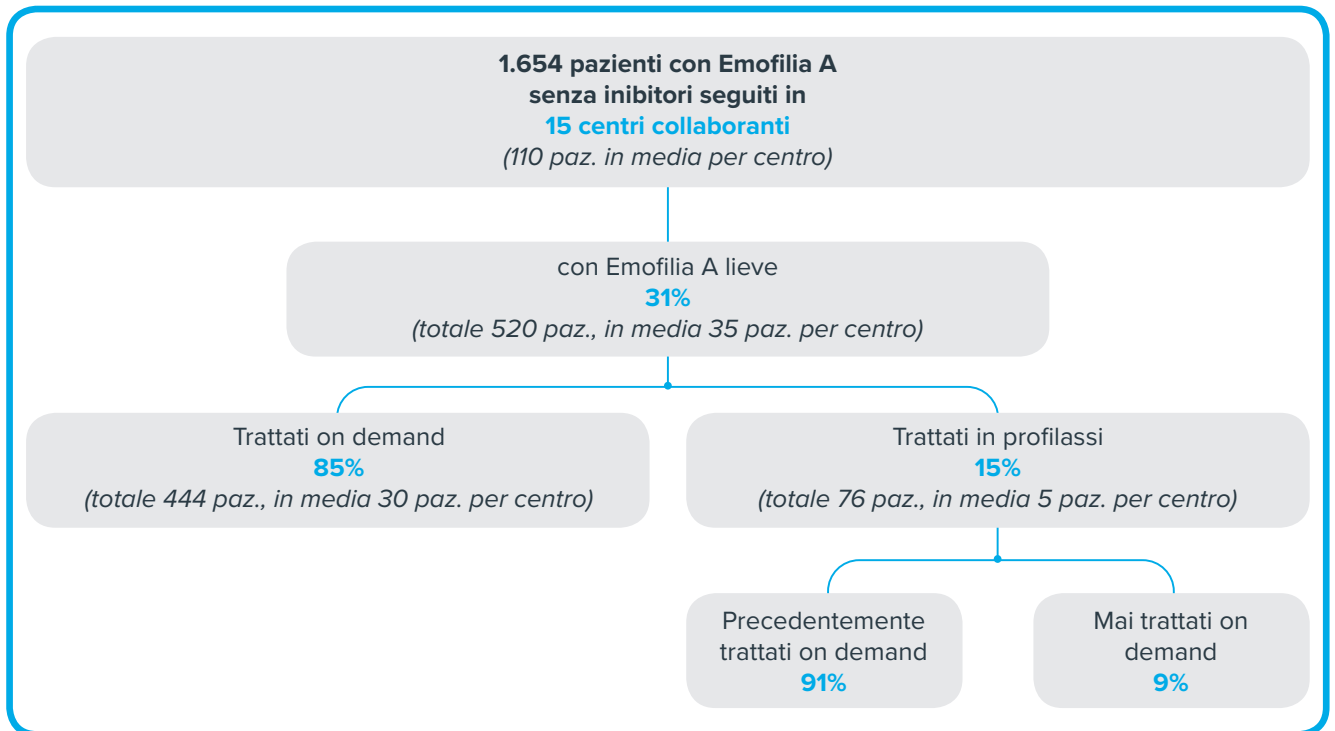
ABR: tassi annualizzati di sanguinamento; aPTT: tempo di tromboplastina parziale attivata.

## Le scelte terapeutiche tra modalità *on demand* e profilattica

Dall'indagine è emerso che, dei 1.654 pazienti, l'85% è in trattamento on demand e il 15% segue un regime profilattico. In due dei centri selezionati nessun paziente con emofilia A lieve è attualmente in trattamento profilattico. Tra i pazienti in regime profilattico, il 91% (4,6 pazienti per centro) era stato in precedenza trattato in regime on demand. Il 9% non aveva ricevuto alcuna terapia e, tra questi, si segnalano per lo più pazienti adulti con diagnosi tardiva e conclamato danno articolare o artropatia emofilica, che giustificano la profilassi (Figura 6).

**Figura 6**

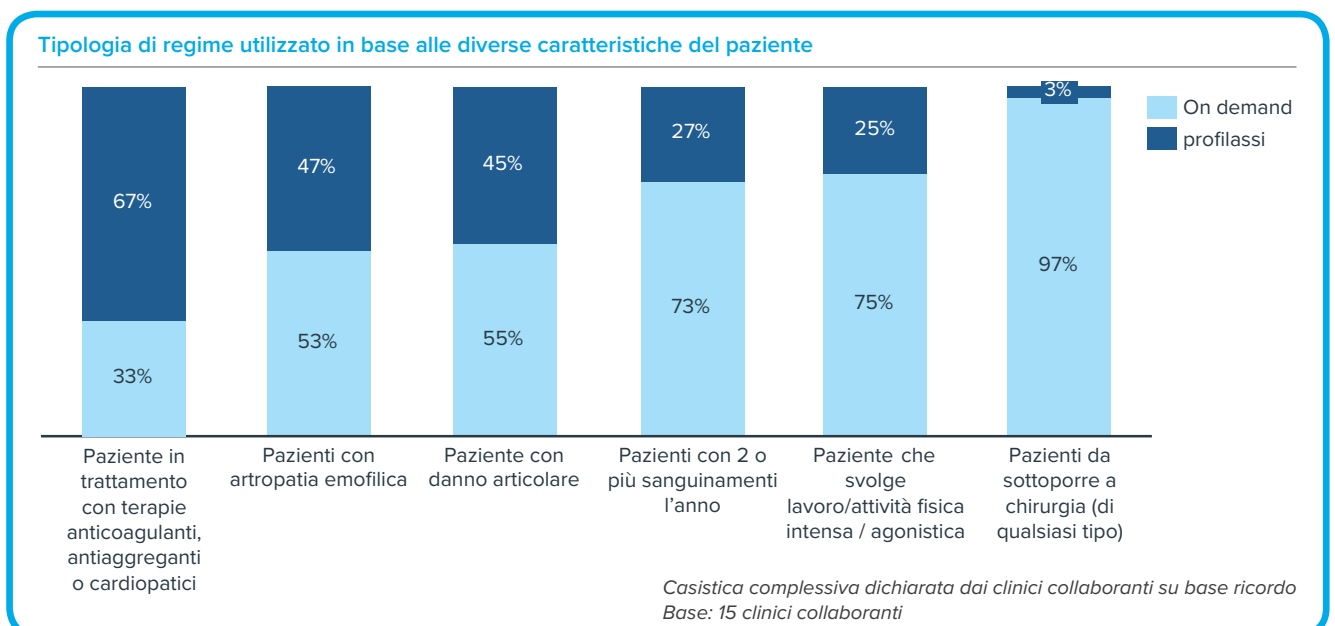
L'attuale scenario di trattamento dei pazienti con emofilia A lieve nei centri italiani partecipanti all'indagine.



La terapia profilattica risulta essere un'opzione ad oggi diffusa nei pazienti con emofilia A lieve in trattamento con terapie anticoagulanti, antiaggreganti o affetti da cardiopatie (il 67% è in regime profilattico). Esiste un consenso anche per i pazienti con danno articolare o con artropatia emofilica tra cui rispettivamente il 45% e il 47% segue un regime profilattico. D'altra parte, si evidenzia che nei pazienti che svolgono attività fisiche intense e nei pazienti con un numero di sanguinamenti annui maggiore o uguale a 2, solo il 25% e 27% rispettivamente, seguono un regime di profilassi, nonostante questi siano fattori di rischio ritenuti importanti dai clinici (Figura 7).

**Figura 7**

La scelta del regime terapeutico in base al profilo del paziente in Italia.

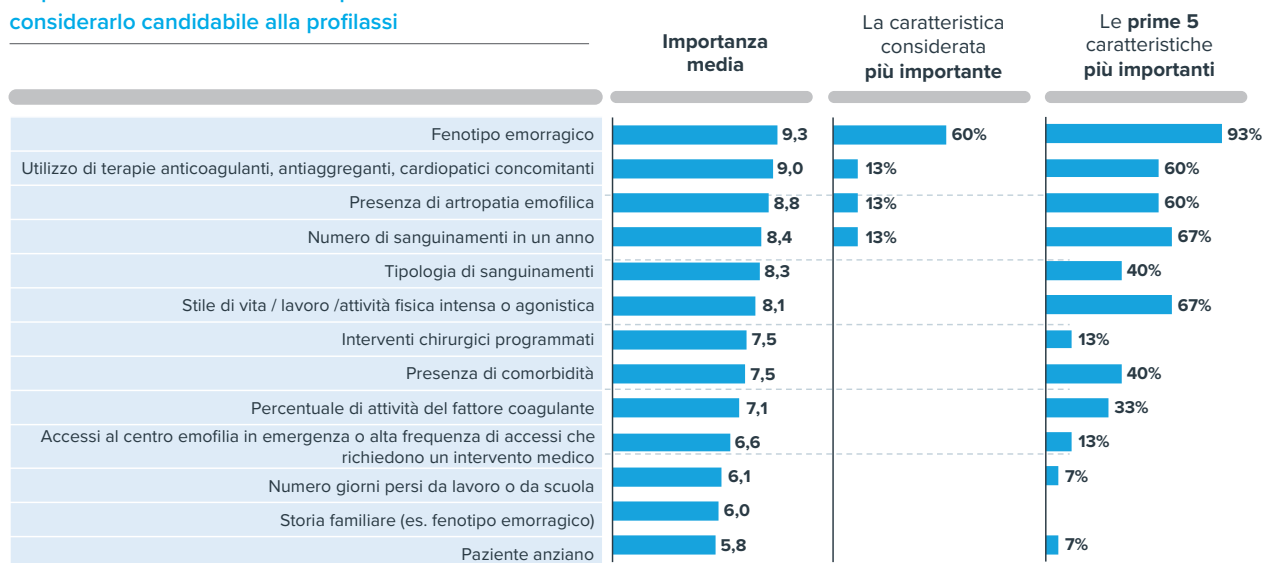


Sono state dunque analizzate le caratteristiche che sono considerate fondamentali per individuare il paziente candidabile alla profilassi. Il fenotipo emorragico, valutato secondo gli ABR annui, è stato indicato come la caratteristica più rilevante dal 60% dei clinici e tra le cinque caratteristiche più importanti dal 93% dei clinici. A questa caratteristica è stata attribuita un'importanza media di 9,3, su una scala da 1 a 10. Seguono l'utilizzo di terapie anticoagulanti, antiaggreganti o la presenza di cardiopatie, la presenza di artropatia emofilica, il numero di sanguinamenti in un anno, la tipologia di sanguinamenti, lo stile di vita che contempla attività fisiche o lavorative intense, gli interventi chirurgici programmati e la presenza di comorbidità (Figura 8).

**Figura 8**

Le caratteristiche per individuare il paziente candidabile alla profilassi.

**Le caratteristiche valutate più importanti in un paziente con Emofilia A lieve per considerarlo candidabile alla profilassi**

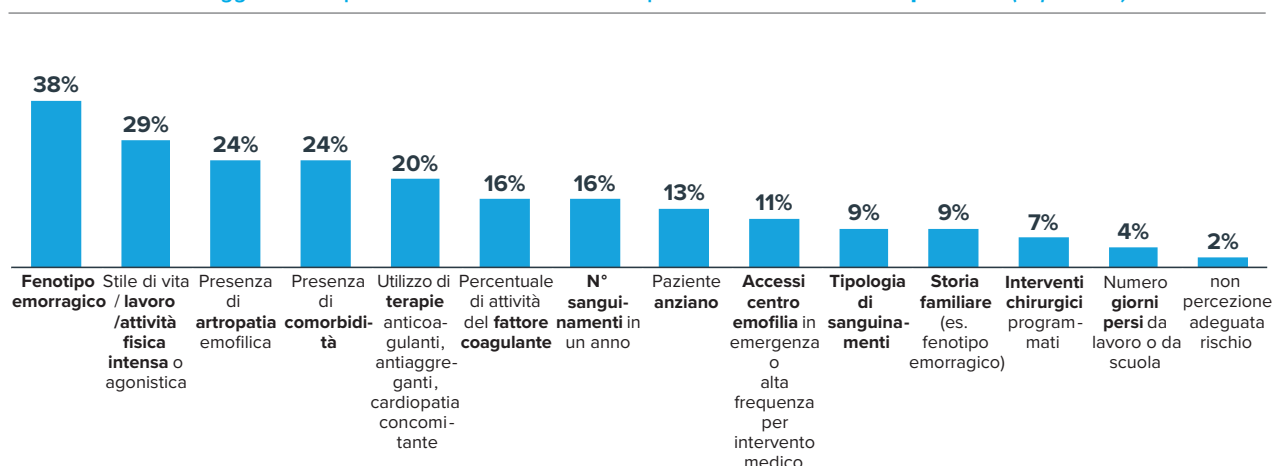


Con l'obiettivo di identificare ulteriormente l'insieme di caratteristiche che permettono di individuare il paziente eleggibile al regime profilattico, è stato chiesto ai clinici di descrivere tre pazienti lievi ideali come candidabili alla profilassi. Le caratteristiche maggiormente presenti nelle descrizioni dei pazienti candidabili sono presentate in Figura 9. Nel 76% dei pazienti descritti come candidabili al regime profilattico sono presenti almeno due o più caratteristiche e, solamente nel 24% dei pazienti, è stata indicata una sola caratteristica per descrivere il paziente.

**Figura 9**

Le caratteristiche dei pazienti candidabili alla profilassi.

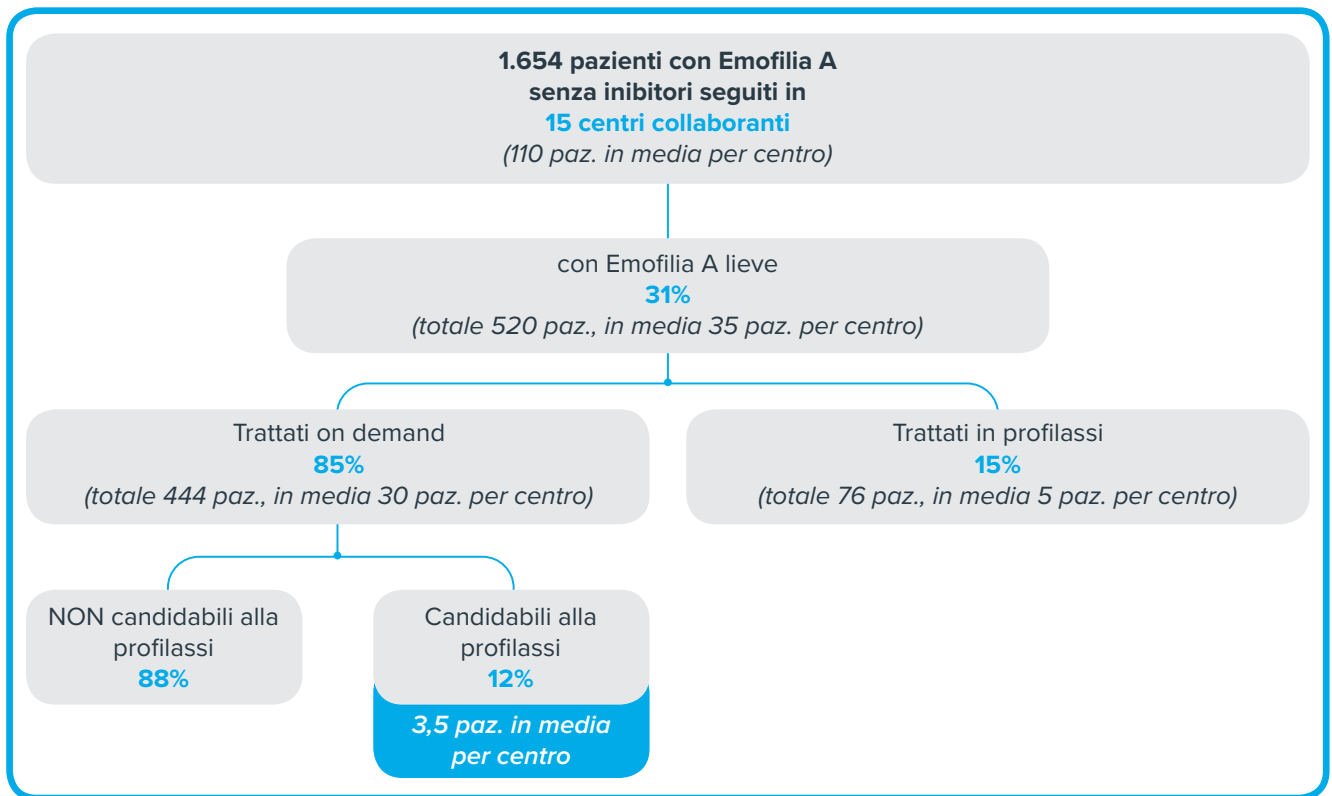
**Le caratteristiche maggiormente presenti nella descrizione del paziente candidabile alla profilassi (% pazienti)**



**Figura 10**

L'attuale scenario dei pazienti candidabili alla profilassi in Italia.

Tra i pazienti al momento gestiti in modalità *on demand*, il 12% (62 pazienti, 3,5 pazienti per centro) è stato identificato come candidabile profilassi (Figura 10).

**Tabella 3**

L'attuale scenario Italiano e le possibili azioni da intraprendere per favorire il trattamento in regime profilattico.

La discussione dei dati ha messo in evidenza, nello scenario italiano attuale, gli aspetti che riguardano il trattamento dei pazienti con emofilia A lieve in regime profilattico, per cui sono state proposte delle possibili azioni da intraprendere (Tabella 3).

Situazione attuale	Azioni da intraprendere
<p>La profilassi è stata poco promossa fino a oggi dai clinici in un contesto in cui:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Non esistono linee guida che aiutino nella profilazione del paziente</li> <li>Non esistono linee guida sulla terapia di profilassi: non ci sono riferimenti a livelli specifici di FVIII residuo per avviare la profilassi</li> <li>Il paziente fa fatica ad accettare la terapia e ad essere aderente alla stessa</li> </ul>	<p>Sensibilizzare i clinici a percepire la profilassi come un regime di trattamento adeguato anche per il paziente con emofilia A lieve con caratteristiche specifiche</p> <p>Prediligere il trattamento di profilassi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nei pazienti motivati</li> <li>Nei pazienti con sinovite</li> </ul> <p>Monitorare il peggioramento dello stato articolare nei pazienti già in regime <i>on demand</i> ad alta frequenza di somministrazione (valutando un possibile passaggio a un regime di profilassi)</p> <p>Raccogliere evidenze di benefici clinici nei pazienti che presentano dolore, per motivarli al passaggio e/o alla prosecuzione della terapia di profilassi</p>

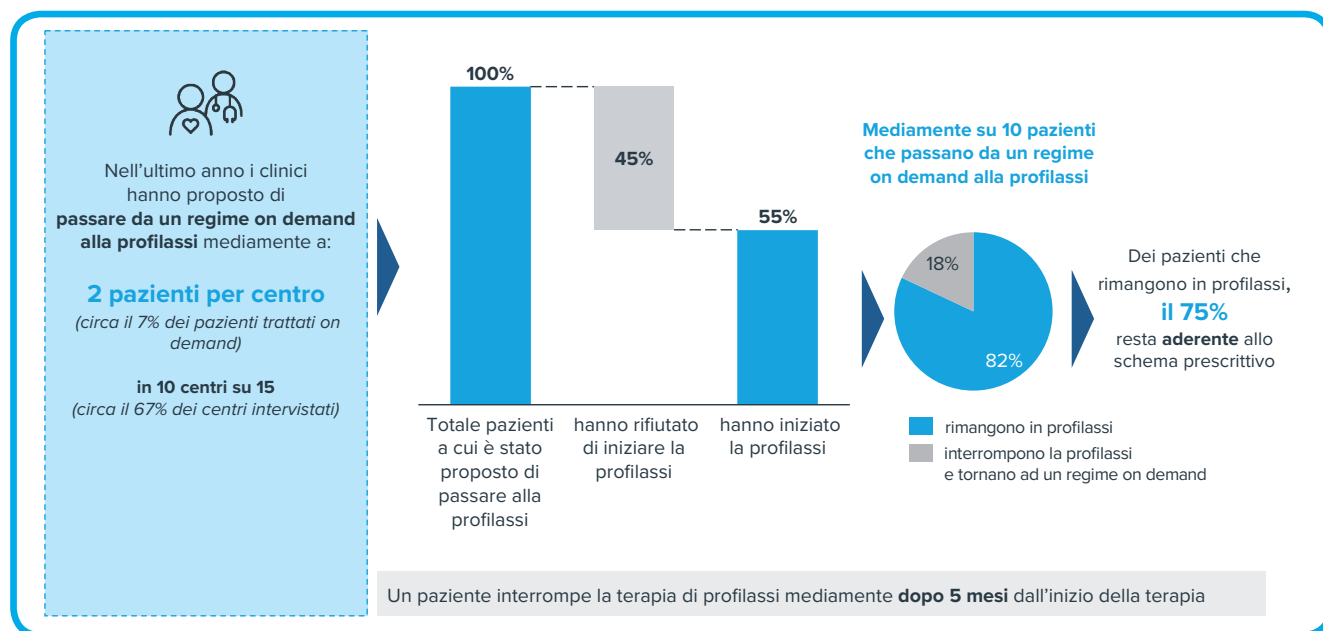
## Il follow-up e il ruolo della comunicazione nella compliance del paziente

Durante gli ultimi 12 mesi, i clinici hanno proposto a 31 pazienti, mediamente a due pazienti per centro, di passare dal regime *on demand* a quello profilattico (circa il 7% dei pazienti trattati *on demand*). Questo cambiamento di approccio terapeutico è stato proposto nel 67% dei centri intervistati. Il 45% dei pazienti ha rifiutato il regime profilattico e, nei pazienti che hanno iniziato

la profilassi, il 75% è rimasto aderente allo schema prescrittivo, mentre il 25% ha abbandonato lo schema terapeutico nei primi cinque mesi dall'inizio della terapia (Figura 1).

**Figura 11**

Il livello di accettazione della profilassi e di aderenza alla terapia.



Anche per quanto riguarda lo scenario italiano attuale del *patient journey* sono state proposte delle possibili azioni da intraprendere (Tabella 4).

**Tabella 4**

L'attuale scenario Italiano e le possibili azioni da intraprendere per favorire il follow-up e la compliance del paziente.

PDTA: percorsi diagnostico terapeutici assistenziali.

Situazione attuale	Azioni da intraprendere
<ul style="list-style-type: none"> <li>Esiste una difficoltà nel mantenere il paziente legato al centro e nel promuovere l'aderenza alla profilassi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Corsi di comunicazione medico-paziente per motivare e mantenere il paziente aderente alla terapia e al follow-up nel lungo periodo</li> <li>Creare un modello di PDTA personalizzato in base alle tipologie di paziente con valutazioni periodiche di tipo ematologico e articolare <i>in primis</i>, con possibile attivazione di altri specialisti in base alle comorbidità del paziente (es. cardiologiche, odontoiatriche, ecc.)</li> </ul>

## L'attuale scenario Italiano dal punto di vista del paziente

Il paziente svolge un ruolo fondamentale nell'*iter* diagnostico, terapeutico e di follow-up dell'emofilia A lieve. Tuttavia dall'indagine sono emersi vari aspetti che ostacolano questo percorso e che riguardano la percezione del paziente. Il paziente spesso non sa riconoscere i segni e sintomi della patologia e questo ritarda la ricerca attiva della diagnosi. Nel paziente in cui si è giunti a una diagnosi di emofilia A lieve, il livello di accettazione della patologia varia significativamente in base all'età in cui è avvenuta la diagnosi e in base al contesto familiare, che può essere di supporto, oppure di ostacolo.

Non è infrequente osservare, nei casi diagnosticati in età adulta, un rifiuto evidente della malattia, in vista del timore che la patologia possa avere effetti deleteri sulla qualità di vita. Il paziente può non percepire correttamente il rischio poiché la definizione "lieve" non genera preoccupazioni e poiché,



soprattutto in assenza di sintomi, ha bisogno di una prova inconfutabile dei danni causati dalla propria patologia.

Come azioni, da intraprendere per far fronte a tali aspetti, sono state proposte campagne educative e di *awareness* con il supporto delle associazioni pazienti, all'interno delle scuole e presso le sale d'attesa dei medici di medicina generale e dei pediatri. I clinici ritengono inoltre che sia necessario sensibilizzare il paziente, le famiglie e i *caregivers*, tramite l'attivazione di programmi di supporto psicologico per favorire l'accettazione della patologia. Risulta altresì importante sensibilizzare i pazienti riguardo i danni causati dall'emofilia, tramite immagini ecografiche che evidenzino la presenza di danni articolari. Si è anche proposto di aggiornare la nomenclatura in base alla sintomatologia piuttosto che alla percentuale di FVIII residuo.

Nella scelta tra regime profilattico e *on-demand*, il paziente è spesso riluttante ad accettare la profilassi perché la percepisce come una terapia invasiva che lo vincola a frequenti infusioni e teme un impatto negativo sulla qualità di vita. Inoltre, anche nei casi in cui la profilassi è stata prescritta sulla base del rischio, le percentuali di non aderenza e abbandono della terapia sono piuttosto elevate a causa della scarsa percezione del rischio, della mancanza di riscontro dei benefici della terapia, della percezione della terapia come gravosa nel lungo periodo, della lontananza dal centro emofilia e dell'assenza di *caregiver*.

Per questo, tra le azioni da intraprendere, sono emerse la promozione di corsi di auto infusione e l'utilizzo di terapie *long acting* che dilatano i tempi tra una somministrazione e l'altra (fino a 7 giorni) e hanno un impatto contenuto sulla qualità di vita del paziente.

Al fine di promuovere la *compliance* alla terapia risulta importante attivare dei programmi di supporto psicologico e di supporto al paziente/*caregiver* nella gestione quotidiana della terapia (home delivery del farmaco) e coinvolgere le associazioni pazienti per promuovere la condivisione delle esperienze tra pazienti.

Con l'obiettivo di promuovere il legame del paziente al centro emofilia e l'aderenza al *follow-up*, è emersa la necessità di migliorare la relazione paziente-clinico. Per questo, è stata proposta la promozione di momenti di aggregazione educativa che coinvolgano pazienti, clinici ed associazione pazienti, per favorire lo scambio tra le parti in contesti extra-ospedalieri.

# CONCLUSIONI

Dall'indagine è emerso che l'emofilia A lieve risulta, ancora oggi, una patologia misconosciuta fuori dai centri che la trattano, con importanti ripercussioni sul paziente. Le diagnosi sono per lo più tardive e fortuite ed esiste una scarsa accettazione della patologia da parte del paziente e delle famiglie.

In uno scenario in cui maggiori attenzioni sono state rivolte ai pazienti con emofilia A moderata e grave, i pazienti affetti da emofilia A lieve con fenotipo emorragico stanno dunque emergendo come i "nuovi gravi".

Risulta importante sottolineare che una quota di pazienti con emofilia A lieve presenta un fenotipo assimilabile a quello dei pazienti moderati o gravi e necessita, dunque, di una terapia. Alla luce di questi dati, si evidenzia la necessità di ridefinire il livello di rischio nei pazienti con emofilia A lieve, considerando più variabili, quindi non solo la percentuale di FVIII residuo ma anche lo stile di vita, le condizioni cliniche e psicologiche del paziente. Questo permetterebbe di assegnare a ogni paziente il regime terapeutico più appropriato, al fine di prevenire sinoviti e danni articolari.

Nonostante il regime profilattico possa potenzialmente offrire una più ampia protezione contro i sanguinamenti e i conseguenti danni articolari, è emersa una scarsa *compliance* al trattamento nei pazienti con emofilia A lieve. Questo è dovuto alla sottovalutazione della propria condizione patologica, a problemi inerenti le frequenti infusioni di rFVIII e alle difficoltà di percepire i benefici della profilassi.

In questo contesto, al fine di favorire l'aderenza alla terapia, potrebbe dunque essere utile preferire formulazioni di tipo *long-acting* che necessitano di somministrazioni meno frequenti (fino a 7 giorni) e inficiano in misura minore la qualità di vita del paziente.

# BIBLIOGRAFIA

- Alesci RS, Goldmann G, Halimeh S, Holstein K, Königs C, Miesbach W, Pfrepper C, Olivieri M. Patient perspective on living with mild hemophilia in Germany: results from a nationwide survey. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Feb 5;11:1347024. doi: 10.3389/fmed.2024.1347024. PMID: 38379557; PMCID: PMC10877726.
- aPTT test. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/468>.
- Benson G, Auerswald G, Dolan G, et al. Diagnosis and care of patients with mild haemophilia: practical recommendations for clinical management. *Blood Transfus*. 2018;16(6):535-544.
- Castaman G, Peyvandi F, De Cristofaro R, Pollio B, Di Minno DMN. Mild and Moderate Hemophilia A: Neglected Conditions, Still with Unmet Needs. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(4):1368. <https://doi.org/10.3390/jcm12041368>.
- Chiari JB, Prozora S, Feinn R, Louizos E, Gallagher PG, Bona R. Joint bleeds in mild hemophilia: Prevalence and clinical characteristics. *Haemophilia*. 2024; 1-5. <https://doi.org/10.1111/hae.14939>.
- Di Michele DM, Gibb C, Lefkowitz JM, Ni Q, Gerber LM, Ganguly A. Severe and moderate haemophilia A and B in US females. *Haemophilia*. 2014;20(2):e136-e143.
- Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G, Cbossen MH, Dors N, Escuriola-Ettinghausen C, Hamulyak K, Hart DP, Hay CR, Haya S, van Heerde WL, Hermans C, Holmstrom M, Jimenez-Yuste V, Keenan RD, Klamroth R, Laros-van Gorkom BA. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood* 2013; 122: 1954–62.
- Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Mild hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2010;8(3):421-432.
- Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021 Sep;19(9):2112-2121. doi: 10.1111/jth.15444.
- Ling M, Heysen JP, Duncan EM, Rodgers SE, Lloyd JV. High incidence of ankle arthropathy in mild and moderate haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):261-268.
- Majid Z, Tahir F, Qadar LT, Shaikh MY, Mahmood Shah SM. Hemophilia A with a Rare Presentation of Hemarthrosis and Arthropathy Involving Multiple Joints in a Young Male Child. *Cureus*. 2019 Apr 23;11(4):e4524. doi: 10.7759/cureus.4524. PMID: 31259133; PMCID: PMC6590732.
- Okaygoun D, Oliveira DD, Soman S, Williams R. Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. *J Biomed Sci*. 2021 Sep 14;28(1):64.
- Osooli M, Lövdahl S, Steen Carlsson K, et al. Comparative burden of arthropathy in mild haemophilia: a register-based study in Sweden. *Haemophilia*. 2017;23:e79-e88.
- Paik J, Deeks ED. Damoctocog Alfa Pegol: A Review in Haemophilia A. *Drugs*. 2019 Jul;79(10):1147-1156. doi: 10.1007/s40265-019-01152-7.
- Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF Jr. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015;170(2):223-228.
- Peyvandi F, Tavakkoli F, Frame D, Quinn J, Kim B, Lawal A, Lee MC, Wong WY. Burden of mild haemophilia A: Systematic literature review. *Haemophilia*. 2019 Sep;25(5):755-763. doi: 10.1111/hae.13777. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31294906; PMCID: PMC6852304.
- Preijers T, Schütte LM, Kruij MJHA, Cnossen MH, Leebeek FWG, van Hest RM, Mathôt RAA. Strategies for Individualized Dosing of Clotting Factor Concentrates and Desmopressin in Hemophilia A and B. *Thromb Haemost*. 2019 Apr;41(2):192-212.
- Roggeri DP, Zanon E, Biasoli C, Roggeri A. Extended Half-life rFVIII for the Treatment of Hemophilia A: Drugs Consumption and Patients' Perspective. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2020; 21(1): 59-68. doi.org/10.7175/fe.v21i1.1472
- Salen, 2023; Beckman MG, Hulihan MM, Byams VR, et al. Public health surveillance of nonmalignant blood disorders. *Am J Prev Med*. 2014;47:664-668.
- Samuelson Bannow B, Recht M, Négrier C, Hermans C, Berntorp E, Eichler H, Mancuso ME, Klamroth R, O'Hara J, Santagostino E, Matsushita T, Kessler C. Factor VIII: Long-established role in haemophilia A and emerging evidence beyond haemostasis. *Blood Rev*. 2019 May;35:43-50.
- Seaman CD, Xavier F, Ragni MV. Hemophilia A (Factor VIII Deficiency). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021 Dec;35(6):1117-1129. doi: 10.1016/j.hoc.2021.07.006.
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines

- for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: *Haemophilia*. 2021 Jul;27(4):699. PMID: 32744769.
- Tagliaferri A, Di Perna C, Riccardi F, Pattacini C, Rivolta GF, Franchini M. The natural history of mild haemophilia: a 30-year single centre experience. *Haemophilia*. 2012;18:166-174.
  - van Velzen AS, Eckhardt CL, Streefkerk N, Peters M, Hart DP, Hamulyak K, Klamroth R, Meijer K, Nijziel M, Schinco P, Yee TT, van der Bom JG, Fijnvandraat K, INSIGHT study group. The incidence and treatment of bleeding episodes in non-severe haemophilia A patients with inhibitors. *Thromb Haemost* 2016; 115: 543–50.
  - Zanon E, Manara R, Milan M, et al. Cognitive dysfunctions and cerebral microbleeds in adult patients with haemophilia A: a clinical and MRI pilot-study. *Thromb Res*. 2014;134:851-855.







# BIFE

Realizzato con il contributo non condizionante di

