

血友病と加齢疾患

長尾 梓*

Clinical concerns in the ageing hemophilia patient

Azusa NAGAO

要約：近年、血友病患者の生活の質は劇的に向上し、平均余命は高くなりつつあるが、その反面高血圧や心血管疾患・血栓性疾患などの加齢に関連する合併症の報告が増加し、いくつかの前向き研究も進行中である。重症血友病における虚血性疾患の発症率は、その凝固能の低下ゆえに一般集団よりも低いとする報告がほとんどだが、非重症血友病の罹患率は一般集団と同じであると報告されており、定期補充療法が浸透し、非凝固因子製剤も広く使われるようになった今後は、重症血友病患者においてもその発症率が上昇する可能性が考えられる。虚血性疾患を合併した血友病患者の「止血」と「抗血栓」のバランスをどう取るかは非常に Challenging なテーマであり、今後ガイドラインの作成が望まれる分野でもある。本総説では、その他悪性腫瘍、インヒビター、骨密度低下も含め日本人成人血友病患者の現状と、現時点で最新の問題点とその状況について概説する。

Key words: ageing, cardiovascular diseases, haemophilia, comorbidities

1. 概論

近年、血友病において定期補充療法の効果が実証され、小児のみならず成人においても高い定期補充率が報告されている^{1,2)}。また、半減期延長製剤や非凝固因子製剤など様々な治療オプションも利用可能になった³⁾。一方、薬害によるヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染は、抗 HIV 薬療法の進歩によってコントロール可能な慢性疾患となり、C 型肝炎 (hepatitis C virus: HCV) も 2015 年に発売された直接作用型抗ウイルス剤によって高いウイルス消失率が得られることから、肝硬変および肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) による死亡率の低下が大いに期待されている⁴⁾。このような状況下で血友病患者の生活の質は劇的に向上し、平均余命は高くなりつつあるが、その反面加齢疾患を合併する患者の増加が懸念されている。

近年、世界的に血友病における高血圧や心血管疾患・血栓性疾患などの加齢に関連する合併症の報告が増加し、いくつかの前向き研究も進行中である。そのなかでもヨーロッパの研究グループである ADVANCE グループは多岐にわたる前向き研究を精力的に進めている⁵⁾。

重症血友病における虚血性疾患の発症率は、その凝固能の低下ゆえに一般集団よりも低いとする報告が各国から多数ある。しかし、非重症血友病の罹患率は、一般集団と同じであると報告されており、定期補充療法が浸透し、非凝固因子製剤も広く使われるようになった今後は、重症血友病患者においてもその発症率が上昇する可能性が考えられる。虚血性疾患を合併した血友病患者の「止血」と「抗血栓」のバランスをどう取るかは非常に Challenging なテーマであり、今後ガイドラインの作成が望まれるが、そのためにはエビデンスレベルの高い研究が必要である。筆者はヨーロッパの ADVANCE グループに倣う形で、本邦の主要な成人血友病診療施設と共同し、40 歳以上の血友病患者の前向き研究 (ADVANCE JAPAN) を実施中である⁶⁾。本総説では、ADVANCE JAPAN の前段研究でもある日本人成人血友病 711 人

*責任者連絡先：

荻窪病院血液凝固科

〒167-0042 東京都杉並区今川 3-1-25

Tel: 03-3399-1101, Fax: 03-3399-1107

E-mail: azusa_nagao@ogikubo-hospital.or.jp

表1 本邦および他国からの虚血性疾患の発生に関する報告のまとめ

	研究対象年齢	重症血友病	非重症血友病	ALL
日本人 ⁷⁾	30歳以上	2/458 (0.4%)	0/251 (0%)	2/711 (0.3%)
カナダ ⁹⁾	35歳以上	1/48 (2%)	17/174 (9.8%)	
ヨーロッパ ⁸⁾	30歳以上	17/344 (5%)	36/365 (10%)	
台湾 ¹⁰⁾	全員			52/1,054 (5%)
スウェーデン ²⁹⁾	30歳以上			202/1,431 (14%)
US ³⁰⁾	54歳以上			30/200 (15%)

のデータを収集した観察研究⁷⁾の結果から、日本人成人血友病患者の現状と、現時点で最新の血友病成人患者における問題点とその状況について概説する。

2. 虚血性疾患

1) 発生率

我々の観察研究で得られた最も驚くべき結果は、日本人血友病患者における非常に低い虚血性疾患の既往歴（2016年時点で0.3%）であった。この結果は、アジア圏の台湾を含む他の国から報告されたものよりもさらに低かった（表1）。オランダおよび英国で行われた多施設共同観察研究（データ収集期間2009年から2011年）では709人の患者において、心血管疾患の累積発生率が重症血友病6.9%あり、非重症血友病で12%であった⁸⁾。カナダの5センターからの報告（データ収集期間2000～2011年）では、血友病294人における虚血性疾患の発生率は重症で2%、非重症で9.8%であった⁹⁾。台湾の国民健康保険データベースに基づいて行われた研究（データ収集期間1998年から2010年）では、すべての年齢層における心血管イベントの累積発生率は1,054人中12件であり、一般集団のそれと有意な差がないことが明らかになった¹⁰⁾。ちなみに台湾では肥満が問題になっており、同じアジア圏でも有意に痩せの多い日本人血友病とは異なる状況が報告されている。その他、スウェーデン、米国の報告を合わせて表1に示した。これらの報告と直接比較することは難しいが、日本人成人血友病患者における虚血性疾患の0.3%の有病率は極端に低い。その原因は不明だが、日本人の遺伝的要素、食生活・生活習慣を含む一般

的な生活様式の要素などが関連していると考えられる。日本人一般男性の虚血性疾患発生頻度は、保険データベースから約20,000人の男性を8年間追跡した研究において、40～55歳の年齢層で1.79%であり、血友病症例では明らかに低いことがうかがえる¹⁰⁾。以上より、日本の血友病患者における虚血性疾患の有病率は顕著に低いと考えられるが、今後は増加する可能性もありADVANCE Japanでの情報収集を継続したい。

2) 死亡率

発生率自体が低いため死亡率を調査した報告は少ない。死亡率が低くなる可能性として、1. 生活習慣病などのリスクファクターの有病率が低い、2. 動脈硬化（頸動脈肥厚と冠動脈石灰化）は一般男性と同等であるが、プラーク破裂時の血栓形成能が低い、などの可能性が報告されている¹¹⁾。実際、我々の研究でも血友病患者の脂質異常症有病率や喫煙率は一般男性より少ない。また、プラーク周辺では凝固能亢進とPAR-2などを介した炎症が互いに相互作用し、XaはPAR-2を活性化する作用があるため、Xa生成能の低い血友病においてはプラーク破裂時の血栓形成能が低い可能性を示唆する報告もある¹²⁾。

3) 発症時の治療

虚血性疾患発症時に経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention: PCI）を実施する場合には、いくつかの選択肢があるが、特に血友病症例においては、動脈アクセスルートは日本循環器学会／日本心臓血管外科学会合同ガイドライン「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018年改訂版）」の推奨する経橈骨動脈アプローチの方が、大腿動脈アプローチよりも出血リスクが低下す

ると考えられる。ただし、透析中であったり、動脈が細い場合、経橈骨動脈アプローチに経験豊富でない術者の場合には実施できない可能性もある。PCI時に使用するステントは、非血友病症例には標準的に用いられている薬剤流出性ステント (drug eluting stent: DES) ではなく、抗血小板薬2剤併用療法 (dual anti-platelet therapy: DAPT) の期間が短いベアメタルステント (bare metal stent: BMS) を使うべきとされ、Boehnelらによるシステマティックレビューにおいても (2016年までに発表された論文を含む) BMS31人、DES2人と圧倒的にBMSが多く使われている¹³⁾。しかし、新世代DESではDAPTの期間が、これまでの6~12ヶ月から最低1ヶ月へと大幅に短縮されていることから、BMSではなくDESを選択すべきであるという総説が2020年Haemophilia誌に発表された¹⁴⁾。「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン (2018年改訂版)」においても、手術などによるDAPTの中止が必要な場合、あるいは出血リスクが高い患者に対して、DAPT期間を1ヶ月に短縮しても、新世代のDESを上回るメリットがBMSには1つもなかったことがRCTで示されており、2018年のESC/EACTSのガイドラインでも、すべての状況で新世代DESが推奨されている、と強く述べられている。さらには、BMSは日本では流通がまれであることから院内在庫を置く病院は少ないと推察する。以上より、血友病症例のPCI実施には、これまでよりも綿密な循環器内科との相談が必要で、できるだけDAPT期間を短くし出血リスクを軽減したいと思う我々の思いと、再狭窄を避けたい循環器内科との擦り合わせを要する。なお、教科書的には冠動脈バイパス手術が選択される左冠動脈主管部や3枝病変でも状況によってはPCIが行われる場合があるが、その場合はDAPTは長期間に及んでしまうため、ケース毎にベストな選択ができるよう循環器内科、心臓血管外科と相談されたい。PCI中の凝固因子製剤の補充量についてのエビデンスはないが、PCI中は通常ヘパリンが併用されるため、大手術に準じて十分量を投与する必要があると思われる。DAPTあるいは抗血小板薬一剤療法 (single anti-platelet therapy: SAPT) 期間中の凝固因子の至適トラフ値についても、エビデンスはまだないが、ADVANCEグループのデルファ

イ法による検討などでは、DAPT期間はトラフ15%以上、SAPT期間中は1~5%に保つことが推奨されている¹⁵⁾。

3. 高血圧

2010年代前半、血友病の高血圧罹患率についての論文が多数発表され、その多くが血友病は一般集団より高血圧の有病率が高いと報告している¹⁶⁾。原因は不明であるが、初期の論文で腎臓における微小出血が原因ではないかと考察されていたことから、それに習う論文がほとんどであった。ADVANCE groupはH3 studyの中で顕微鏡的血尿と高血圧の関係を調査し^{16,17)}、2016年に「顕微鏡的血尿」と「高血圧」は相関しないとい報告したものの、「高血圧」且つ「家族歴のある」血友病患者について再解析した場合には、有意な顕微鏡的血尿があり、その回数が多いほど、高血圧の有病率が上昇することが確認された (図1)。したがって、顕微鏡的血尿は血友病患者の高血圧傾向の原因の一つである可能性が示唆される。一方、我々の研究では130/85 mmHg以上を高血圧と定義した場合、一般男性 (国民健康栄養調査から引用) よりも優位に高血圧の有病率が低いという、他国とは全く異なる結果が得られた (表2)。2017年のスイスからの報告は、70歳以上の血友病患者は一般男性より高血圧が少ないとしているが¹⁸⁾、我々はコホートが異なること、血友病群と一般男性群の血圧測定方法が異なる (血友病群：外来で測定され安静時とは限らない、一般男性：一定の安静期間後に2度測定されている) などのリミテーションがあるため、今後の前向き研究で明らかにしたい。その他我々の研究では、高血圧がある日本人血友病患者は一般集団と同様、多変量解析で、年齢、BMI、慢性腎臓病、およびHIV感染とインヒビターとの関連が認められた (表3)。HIV感染が高血圧の誘因となることは既に知られているが、インヒビターは血友病に特異的であり、オッズ比は7.529と非常に高かった。インヒビター症例は出血傾向が強いため、前述の腎臓での微小出血と関連がある可能性がある。その他、関節障害による痛みや、NSAIDs使用の影響も考えられるが、我々の研究では関連性が認められなかつ

Descriptive statistics by type of hypertension.

	Total		Hypertension FH+		Hypertension FH-		No hypertension		P value
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Type									
Hemophilia A	419	(87)	100	(85)	63	(84)	256	(88)	.54
Hemophilia B	63	(13)	17	(15)	12	(16)	34	(12)	
Severity									
Mild	150	(31)	39	(33)	27	(36)	84	(29)	.55
Moderate	52	(11)	10	(9)	6	(8)	36	(12)	
Severe	279	(58)	68	(58)	42	(56)	169	(58)	
Measures									
Age, mean (IQR)	55	(45–62)	59	(51–68)	62	(52–71)	51	(43–56)	<.001*†
BMI, mean (IQR)	25.7	(23.2–27.5)	27.4	(24.1–29.4)	26.3	(23.9–27.7)	24.8	(23.0–26.6)	<.001*†
EGFR, mean (IQR)	94	(85–107)	88	(74–103)	84	(69–98)	100	(91–109)	<.001*†
Treatment									
On demand	294	(61)	67	(57)	53	(71)	174	(60)	.37
No treatment	1	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(0)	
Bypass	16	(3)	2	(2)	3	(4)	11	(4)	
Prophylaxis	171	(35)	48	(41)	19	(25)	104	(36)	
Smoker									
No	239	(50)	56	(48)	40	(54)	143	(50)	.32
Yes	112	(23)	24	(21)	13	(18)	75	(26)	
Previously	127	(27)	37	(32)	21	(28)	69	(24)	
Alcohol consumption									
Abstinent	185	(39)	42	(37)	31	(42)	112	(40)	.47
Low	214	(46)	53	(46)	28	(38)	133	(47)	
High	71	(15)	19	(17)	14	(19)	38	(13)	
Comorbidities									
NSAIDs	93	(19)	29	(25)	12	(16)	52	(18)	.20
Diabetes	45	(9)	24	(21)	12	(16)	9	(3)	<.001*†
History of renal disease	27	(6)	11	(9)	11	(15)	5	(2)	.01,* <.001†
Macroscopic hematuria	264	(55)	78	(67)	38	(51)	148	(51)	.03,* >.99†
<3 bleeds	123	(26)	34	(29)	14	(19)	75	(27)	
3–10 bleeds	75	(16)	22	(19)	14	(19)	39	(14)	
>10 bleeds	67	(14)	22	(19)	10	(14)	35	(12)	

図1 血友病患者の高血圧に関連のある因子 顕微鏡的血尿と高血圧は有意に相関あり

(Qvigstad C, et al. Medicine. 2020 99: 9 より引用)

表2 日本人血友病患者と一般男性（国民健康栄養調査より引用）の有病率の比較（Nagao A, et al Haemophilia 2019, 25, 4, e223–30 より作成）

	年齢調整オッズ比	95% CI
高血圧（140/90 以上）	1.164	0.968–1.399
高血圧（130/85 以上）	0.797*	0.665–0.956

* 有意差あり（P < 0.05）

た。NSAIDs と高血圧の関係は H3 study でも否定されている。いずれにせよ、高血圧の家族歴がある症例や、インヒビター症例では血圧を注意深くモニタリングすべきであろう。

表3 日本人血友病患者の高血圧に関連のある因子についての多変量解析（Nagao A, et al Haemophilia 2019, 25, 4, e223–30 より作成）

	オッズ比	95% CI
年齢	1.09*	1.067–1.113
BMI	1.149*	1.087–1.216
喫煙	1.158	0.759–1.766
慢性腎臓病	2.573*	1.343–4.93
HIV 感染	1.745*	1.04–2.928
C 型肝炎	1.1	0.679–1.783
血友病インヒビター	7.529*	2.295–24.697
定期補充あり	1.080	0.671–1.738
血友病 B（血友病 AA に対して）	1.047	0.616–1.777
中等症血友病（軽症血友病に対して）	1.254	0.573–2.745
重症血友病（軽症血友病に対して）	1.418	0.733–2.743

* 有意差あり（P < 0.05）

4. 悪性腫瘍

薬害によるHCVの影響で、血友病にはHCCが多いという特徴はあるものの、それ以外の悪性腫瘍の発生率は一般男性と変わらない。Biron-Andreaniらは、1,067人の血友病患者のうち45例に悪性腫瘍を認め、HCCと尿生殖管腫瘍が多いと報告している¹⁹⁾。我々の研究では、33/711人の血友病に様々な悪性腫瘍を認めたが特徴的な疾患はなかった(10人のHCCを含む)。HIV薬害感染患者におけるリンパ腫など、感染者に予想される悪性腫瘍も特別多いというわけではなかった。

5. 新規インヒビター発生

重症血友病では凝固因子製剤の20実投与日をピークにインヒビター発生リスクが低下することが知られているが、INSIGHT studyグループによると非重症型血友病では、100実投与日を過ぎても同等のリスクが継続すると報告している²⁰⁾。特に小児期の出血が少ない非重症型血友病成人患者は、周術期における集中的な補充療法の後にインヒビターを発生するリスクが高いことが知られている²¹⁾。周術期の凝固因子投与量を加減することはできないため、万が一インヒビターが発生した場合の治療戦略や、その後の日常生活の変化についてもある程度事前に説明した上で、厳重なinformed consentを術前に取得しておく必要があると考えられる。非重症型血友病においてインヒビターを発生しやすい遺伝子変異のホットスポットが複数報告されており、可能であれば非重症型血友病患者の遺伝解析を事前に行っておくことも有用かもしれない。さらに周術期・術後には、こまめにAPTT、第VIII因子活性、インヒビター力価を測定し、APTT延長の程度(や第VIII因子活性)あるいは出血症状によってインヒビター発生の予見あるいは早期発見に務めることも重要である。

一方、Hayらは重症血友病患者においても60歳以上で2回目のインヒビター発生のピークがある可能性を示唆している²²⁾。ADVANCEグループでも、NIAP study (New Inhibitors in People with Hemophilia Aged 40 Years and Older)の中で40歳以上の2,562人

の10年間の解析で、1,222人の重症血友病患者中19人(1.5%)にインヒビターが発生し、うち7人は定期補充療法実施中、5人は周術期に発生しており、3人はインヒビターの既往歴があったと報告している²²⁾。本報告では、特に60歳以上の重症血友病患者でインヒビター発生が多いわけではないが、定期補充中の重症血友病患者においても、高齢化による免疫機能の変化でインヒビターが発生する可能性があることを十分に知って治療にあたるべきであろう。

6. 筋骨格系

1) 整形外科的手術と予防的抗凝固薬

成人血友病患者は定期補充療法以前の治療により既に血友病性関節症が進行している例が多く、整形外科的手術、とくに人工関節置換術を受ける患者も多い。我々の調査では40代で8%、50代で16%、60代以上で15%が整形外科的手術の既往があった。周術期管理で問題となるのが静脈血栓症(venous thromboembolism: VTE)の予防であるが、日本整形外科学会症候性静脈塞栓症予防ガイドライン2017によると、VTEリスクが高い整形外科手術は人工股関節全置換術(total hip arthroplasty: THA)、人口膝関節全置換術(total knee arthroplasty: TKA)、股関節骨折手術であり、低分子量ヘパリンかエドキサバンなどの投与がGradeBで推奨されている。これらの手術は血友病患者においてよく行われるが、DVTの予防的抗凝固薬の使用についてのコンセンサスは得られていない。米国で行われた多施設共同前向き試験によると、血友病患者で46のTHAとTKAが行われたうち、予防的抗凝固薬が使用されたのは4例であった。この試験では抗凝固非実施例2人にVTEが発生し²³⁾た。我が国では大野らが11人のTKAについてまとめており、いずれも予防的抗凝固薬は使用されていない。11例中造影CTで検出されたVTEが2例あったが、症候性のVTEではなく、VTE非発症例と比較して有意な特徴はなかった²⁴⁾。日本整形外科学会は2017年まで「無症候性VTEを含むすべてのVTE」を予防対象としていたが、2017年に「症候性VTE」を対象に予防ガイドラインを発刊した。患者にとって重要なことは無症候性のVTEの減少ではな

く、症候性 VTE、致死性肺血栓塞栓症と出血合併症であるという国際ガイドラインの動向に沿ったものであり、血友病においてもまずは止血管理を厳重に行うことが重要で、予防的抗凝固薬の使用については、今のところ必須とするエビデンスはない。残念ながら、VTE を起こしてしまった場合の治療についても、今のところ推奨できるエビデンスはない。

2) 骨密度低下

血友病患者では、出血あるいは関節症のため積極的な運動が困難であったことから、骨密度が低い可能性が示唆されてきた。Kemptonらは、50歳以上26人の血友病患者において、重症度に関係なく骨粗鬆症が38%、骨質減少42%が認められ（重症44%、中等症25%、軽症39%）、米国の一般男性における骨粗鬆症の有病率5.7%（65歳以上）よりも有意に高いと報告した²⁵⁾。Kiperらも50歳以上の67%に骨粗鬆症があったとしている²⁶⁾。我々の調査では、50歳以上の血友病患者における骨粗鬆症薬の処方率は263人中8人（3%）のみであったが、これは日本人血友病患者の骨密度が保たれていることを示すものではなく、骨密度検査が行われていない結果かもしれない。骨密度低下で問題となるのは身体能力の劣弱化と大腿骨頸部骨折のリスク増大であるが、46歳以上の血友病患者では一般集団と比較して骨折歴を有する患者が有意に多いとする報告もある²⁷⁾。これまで血友病の骨密度低下や骨折のリスク因子には、一般的なりスク（喫煙、飲酒、家族歴、生活習慣病など）に加え、血友病性関節症、慢性滑膜炎（炎症）、HIV感染症、HCV感染症などが考えられてきた。最近、凝固第VIII/IX因子欠乏自体が骨質に影響するのではないかという報告が相次いでいるが、未だ結論は出ていない¹⁴⁾。少なくとも、一般的に男性においてリスクが高いと言われる年齢である50歳以上の血友病患者やHIVを合併する患者においては定期的な骨密度測定をすべきであると考えられる。骨密度低下の予防としては、一般的な生活習慣の是正や適度な運動、適度な運動が難しい患者では理学療法を積極的に推奨すべきである。英国の血友病専門家団体UKHCDOも早期の理学療法導入を推奨している²⁸⁾。

7. まとめ

成人血友病患者の診療において今後問題になる可能性が高い疾患についてまとめた。今後、ガイドライン作成が望まれる分野であり、ヨーロッパと我々が進めている前向き試験の結果がそれに寄与することを期待している。

著者の利益相反（COI）の開示：

講演料・原稿料など（Sanofi, Takeda）、臨床研究（治験）（サノフィ株式会社、ファイザー株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社、中外製薬株式会社、バイエル薬品株式会社、Octapharma AG）、研究費（受託研究、共同研究、寄付金等）（Takeda, Bayer）

文献

- 1) AIDS JF for. Project entrusted by Ministry of Health, Labour And Welfare. Nationwide Survey on Coagulation Disorders 2019.
- 2) Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, Rusen L, Ghinea M, Uscatescu V, Rescia V HW: Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost* **11**: 1119–1127, 2013.
- 3) Hartmann J: 2017 Clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy. *Am J Hematol* **91**: 1252–1260, 2016.
- 4) Nagao A, Hanabusa H: The impact of ledipasvir/sofosbuvir on HIV-positive and HIV-negative Japanese hemophilia patients with 1, 4, and mixed-genotype HCV. *J Acquir Immune Defic Syndr* **74**: 418–422, 2017.
- 5) ADVANCE. p. <https://advance-haemophilia.eu/>.
- 6) Nagao A: ADVANCE in Japan.
- 7) Nagao A, Suzuki N, Takedani H, Yamasaki N, Chikasawa Y, Sawada A, Kanematsu T, Nojima M, Higasa S, Amano K, Fukutake K, Fujii T, Matsushita T, Suzuki T: Ischaemic events are rare, and the prevalence of hypertension is not high in Japanese adults with haemophilia: First multicentre study in Asia. *Haemophilia* **25**: e223–e230, 2019.
- 8) Fransen van de Putte DE, Fischer K, Makris M, Tait RC, Chowdary P, Collins PW, Meijer K, Roosendaal G, Schutgens REG, Mauser-Bunschoten EP: History of non-fatal cardiovascular disease in a cohort of Dutch and British patients with haemophilia. *Eur J Haematol* **89**: 336–339, 2012.
- 9) Minuk L, Jackson S, Iorio A, Poon M-C, Dilworth E, Brose K, Card R, Rizwan I, Chin-Yee B, Louzada M: Cardiovascular disease (CVD) in Canadians with haemophilia: Age-related CVD in haemophilia epidemiological research (ARCHER study). *Haemophilia* **21**: 736–741, 2015.
- 10) Wang J-D, Chan W-C, Fu Y-C, Tong K-M, Chang S-T,

- Hwang W-L, Lin C-H, Tsan Y-T: Prevalence and risk factors of atherothrombotic events among 1054 hemophilia patients: a population-based analysis. *Thromb Res* **135**: 502–507, 2015.
- 11) Makris M, Van Veen JJ: Reduced cardiovascular mortality in hemophilia despite normal atherosclerotic load. *J Thromb Haemost* **10**: 20–22, 2012.
 - 12) Pasma JJ, Grover SP, Hisada Y, Owens AP, Antoniak S, Spronk HM, Mackman N: Roles of coagulation proteases and PARs (protease-activated receptors) in mouse models of inflammatory diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **39**: 13–24, 2019.
 - 13) Boehnel C, Rickli H, Graf L, Maeder MT: Coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention in patients with hemophilia—Systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv* **92**: 1–15, 2018.
 - 14) Kempton CL, Makris M, Holme PA: Management of comorbidities in haemophilia. *Haemophilia* 2020.
 - 15) Staritz P, de Moerloose P, Schutgens R, Dolan G: Applicability of the European Society of Cardiology guidelines on management of acute coronary syndromes to people with haemophilia—an assessment by the ADVANCE Working Group. *Haemophilia* **19**: 833–840, 2013.
 - 16) Qvigstad C, Tait RC, de Moerloose P, Holme PA: Hematuria in aging men with hemophilia: Association with factor prophylaxis. *Res Pract Thromb Haemost* **4**: 309–317, 2020.
 - 17) Holme PA, Combescure C, Tait RC, Berntorp E, Rauchensteiner S, de Moerloose P: Hypertension, haematuria and renal functioning in haemophilia—a cross-sectional study in Europe. *Haemophilia* **22**: 248–255, 2016.
 - 18) Miesbach W, Reitter-Pfoertner S-E, Klamroth R, Langer F, Wolf HH, Tiede A, Siegmund B, Scholz U, Müller PR, Eichler H, Pabinger I: Co-morbidities and bleeding in elderly patients with haemophilia-A survey of the German, Austrian and Swiss Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH). *Haemophilia* **23**: 721–727, 2017.
 - 19) Biron-Andreani C, de Moerloose P, D’oirion R, Chambost H, Schved JF, Hermans C: Cancer detection and management in patients with haemophilia: A retrospective European multicentre study. *Haemophilia* **20**: 78–82, 2013.
 - 20) Eckhardt CL, Van Velzen AS, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G, Cnossen MH, Dors N, Escuriola-Ettingshausen C, Hamulyak K, Hart DP, Hay CRM, Haya S, Van Heerde WL, Hermans C, Holmström M, Jimenez-Yuste V, Keenan RD, Klamroth R, Laros-van Gorkom BAP, Leebeek FWG, Liesner R, Mäkipernaa A, Male C, Mauser-Bunschoten E, Mazzucconi MG, McRae S, Meijer K, Mitchell M, Morfini M, Nijziel M, Oldenburg J, Peerlinck K, Petrini P, Platokouki H, Reitter-Pfoertner SE, Santagostino E, Schinco P, Smiers FJ, Siegmund B, Tagliaferri A, Yee TT, Kamphuisen PW, van der Bom JG, Fijnvandraat K, INSIGHT Study Group: Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia a. *Blood* **122**: 1954–1962, 2013.
 - 21) van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, Leebeek FWG, Escuriola-Ettingshausen C, Hermans C, Keenan R, Astermark J, Male C, Peerlinck K, le Cessie S, van der Bom JG, Fijnvandraat K: Intensity of factor VIII treatment and the development of inhibitors in non-severe hemophilia A patients: results of the INSIGHT case–control study. *J Thromb Haemost* **15**: 1422–1429, 2017.
 - 22) Hay CRM, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, MacLean R, Rangarajan S, Williams M, Collins PW: Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood* **117**: 6367–6370, 2011.
 - 23) Buckner TW, Leavitt AD, Ragni M, Kempton CL, Eyster ME, Cuker A, Lentz SR, Ducore J, Leissing C, Wang M, Key NS: Prospective, multicenter study of postoperative deep-vein thrombosis in patients with haemophilia undergoing major orthopaedic surgery. *Thromb Haemost* **116**: 42–49, 2016.
 - 24) Ono K, Takedani H: Risk of deep venous thrombosis after total knee arthroplasty in patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2020.
 - 25) Kempton CL, Antun A, Antonucci DM, Carpenter W, Ribeiro M, Stein S, Slovensky L, Elon L: Bone density in haemophilia: A single institutional cross-sectional study. *Bone* **20**: 1–7, 2014.
 - 26) Kiper Unal HD, Comert Ozkan M, Atilla FD, Demirci Z, Soyer N, Yildirim Simsir I, Omur O, Capaci K, Saydam G, Sahin F: Evaluation of bone mineral density and related parameters in patients with haemophilia: a single center cross-sectional study. *Am J Blood Res* **7**: 59–66, 2017.
 - 27) Gay ND, Lee SC, Liel MS, Sochacki P, Recht M, Taylor JA: Increased fracture rates in people with haemophilia: A 10-year single institution retrospective analysis. *Br J Haematol* **170**: 584–586, 2015.
 - 28) Hanley J, Mckernan A, Creagh MD, Classey S, Mclaughlin P, Goddard N, Briggs PJ, Frostick S, Giangrande P, Wilde J, Thachil J, Chowdary P, ON BEHALF OF THE MUSCULOSKELETAL WORKING PARTY OF THE UKHCDO: Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors’ Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia* 1–10, 2017.
 - 29) Lövdahl S, Henriksson KM, Baghaei F, Holmström M, Berntorp E, Astermark J: Hypertension and cardiovascular diseases in Swedish persons with haemophilia — A longitudinal registry study. *Thromb Res* **181**: 106–111, 2019.
 - 30) Sood SL, Cheng D, Ragni M, Kessler CM, Quon D, Shapiro AD, Key NS, Manco-Johnson MJ, Cuker A, Kempton C, Wang TF, Eyster ME, Kuriakose P, von Drygalski A, Gill JC, Wheeler A, Kouides P, Escobar MA, Leissing C, Galdzicka S, Corson M, Watson C, Konkle BA: A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv* **2**: 1325–1333, 2018.