

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wydział Farmaceutyczny

Studium Kształcenia Podyplomowego

mgr farm. Małgorzata Świątek

Hemofilia w Polsce – standardy leczenia, problemy  
farmakoterapii, opieka nad pacjentem

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej  
Kierownik specjalizacji: mgr farm. Karolina Niewodniczańska-Góra

Wrocław 2023

## **Wprowadzenie**

Hemostaza to zespół procesów mających na celu utrzymanie płynności krwi krążącej, naprawę uszkodzonych naczyń, ograniczenie utraty krwi i zapewnienie perfuzji kluczowych dla życia narządów. Zaburzenia mechanizmów hemostazy mogą prowadzić zarówno do nadmiernych krwawień jak i do zakrzepicy. Zaburzenia te mogą być wrodzone lub nabyte (efekt przebytych infekcji lub nowotworów).

U ludzi zdrowych śródbłonek wyściełający światło naczyń krwionośnych ma właściwości antykoagulacyjne, które uniemożliwiają adhezję płytek krwi oraz czynników krzepnięcia na jego powierzchni. W przypadku uszkodzenia naczyń w śródbłonku dochodzi do szeregu reakcji mających na celu naprawę uszkodzenia. Odślonięte zostają reaktywne elementy macierzy śródbłonkowej takie jak czynnik von Willebranda i kolagen, co skutkuje adhezją i aktywacją trombocytów. Dochodzi również do uwolnienia czynników chemotaktycznych takich jak: tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), adenozynodifosforan (ADP) i serotonina (5-HT), które kurczą naczynia i aktywują płytki krwi. Jednocześnie następuje zmiana konformacji receptorów integrynowych IIb/IIIa co umożliwia związanie fibrynogenu i stworzenie połączeń między płytkami co w konsekwencji prowadzi do utworzenia czopu płytkowego. Równolegle aktywacji ulega kaskada krzepnięcia z wytworzeniem trombiny i skrzepu fibrynowego. W ten sposób dochodzi do stabilizacji czopu płytkowego. Zaburzenia w mechanizmie tworzenia pierwotnego czopu płytkowego np. choroba von Willebranda lub zaburzenia funkcji trombocytów prowadzą zazwyczaj do nadmiernych krwawień powierzchniowych będących wynikiem urazu. U pacjentów chorych na hemofilię, u których stwierdza się zaburzenia mechanizmów krzepnięcia, dochodzi do trudnych do przewidzenia krwawień do tkanek głębokich, przestrzeni zaotrzewnowej i stawów, często bez konkretnej przyczyny.

## **Kaskada krzepnięcia**

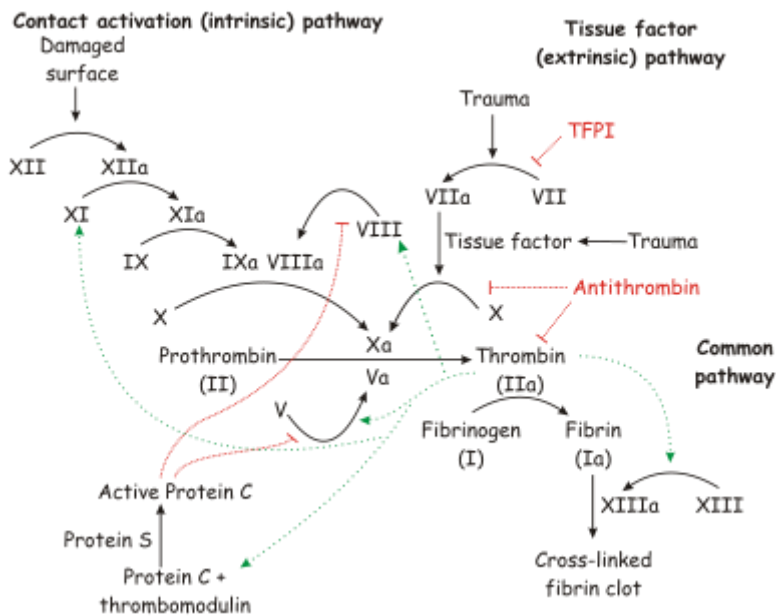
Mechanizm krzepnięcia krwi polega w uproszczeniu na przekształceniu rozpuszczalnego fibrynogenu w nierozpuszczalną fibrynę przez enzym trombinę. Pełni ona w organizmie wiele funkcji. W procesie krzepnięcia powoduje odłączenie krótkich peptydów od fibrynogenu co stwarza możliwość polimeryzacji i powstania skrzepu fibrynowego. W wyniku działania trombiny dochodzi także do aktywacji wielu czynników krzepnięcia, które na

zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego powodują wzrost jej produkcji. Pobudza ona również czynnik XIII do stabilizacji skrzepu i posiada właściwości mitogenne. Jednocześnie poprzez aktywację białka C tłumi proces krzepnięcia zapobiegając zakrzepicy i zamknięciu naczyń.

W prawidłowo funkcjonującym organizmie (**Ryc. 1**) uszkodzenie komórek śródbłonna lub wynaczynienie krwi do tkanek prowadzi do ekspozycji czynnika tkankowego (TF), proteiny występującej na powierzchni komórek naczyń krwionośnych, w wyniku czego łączy się on z czynnikiem VIIa. Kompleks ten aktywuje czynniki X i IX. Czynniki Xa z czynnikiem Va tworzy kompleks protrombinazy, który jest katalizatorem konwersji protrombiny (czynnik II) do trombiny (czynnik IIa). Trombina aktywuje czynniki V (proakceleryna), VIII (czynnik antyhemofilowy AHF) i XI (czynnik poprzedzający tromboplastynę osoczną PTA) które nasilają wtórnie procesy tworzenia trombiny. Aktywacja czynnika Xa przez kompleks TF-VIIa jest regulowana przez inhibitor zewnątrzpochodnego szlaku krzepnięcia. Inhibitor ten jest zależny od TF.

Znajomość mechanizmów hemostazy i poszczególnych punktów uchwytu substancji leczniczych jest kluczowa w diagnostyce szkod krwotocznych oraz doborze leków regulujących te procesy w organizmie.

Ryc. 1 Uproszczony schemat kaskady procesów krzepnięcia krwi



Klasyfikacja osoczowych czynników krzepnięcia obejmuje:

Czynnik I: Fibrynogen

Czynnik II: Protrombina

Czynnik III: Tromboplastyna tkankowa

Czynnik IV: Wapń

Czynnik V: Proakceleryna

Czynnik VII: Prokonwertyna

Czynnik VIII: Czynnik antyhemofilowy (AHF)

Czynnik IX: Czynnik Christmasy, składnik tromboplastyny osoczowej (PTC)

Czynnik X: Czynnik Stuarta-Prowera

Czynnik XI: Czynnik poprzedzający tromboplastynę osoczową (PTA)

Czynnik XII: Czynnik Hagemana

Czynnik XIII: Czynnik stabilizujący trombinę

### **Hemofilia – typy, patogeneza, objawy**

Wśród schorzeń mających swoje podłoże w zaburzeniach procesu krzepnięcia krwi na szczególną uwagę zasługuje hemofilia. Zgodnie z danymi World Federation of Hemophilia na świecie jest około 300000 potwierdzonych przypadków hemofilii i obserwuje się trend wzrostowy. W Polsce wg danych prowadzonych przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie w marcu 2021 roku było ich 6124. Hemofilia to wrodzona skaza krwotoczna polegająca na niedoborze bądź całkowitym braku czynnika VIII (Hemofilia A) lub IX (Hemofilia B). W zależności od stopnia niedoboru wyróżnić można postać ciężką (poniżej 1% normy), postać umiarkowaną (1%-5% normy) i postać łagodną (5%-50% normy). Hemofilia jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, spowodowaną mutacją genu kodującego odpowiednie białko. Jest dziedziczona w sposób recesywny, sprzężony z płcią. Chorują głównie mężczyźni natomiast kobiety są nosicielkami wadliwego genu. Kobiety chorują bardzo rzadko, niemniej jest to możliwe i kilka przypadków zostało dotychczas opisanych w literaturze naukowej. Matki będące nosicielkami oraz ojcowie chorzy na hemofilię objęci są specjalistyczną opieką. Wyniki badań prenatalnych mogą być pomocne przy planowaniu porodu a także przy optymalizacji sposobu postępowania z noworodkiem.

Istnieje również odmiana choroby zwana hemofilią C. Jest to niedobór XI czynnika krzepnięcia. Jest ona rzadsza od klasycznych postaci hemofilii (A i B), ma łagodniejszy przebieg i dziedziczy się niezależnie od płci (mężczyźni i kobiety chorują z taką samą częstością).

Jak wspomniano wyżej hemofilia typu A wiąże się z niedoborem bądź brakiem czynnika VIII. Jest on glikoproteina syntetyzowaną głównie w hepatocytach ale także w nerkach, komórkach śródbłonna i tkance limfatycznej. Jest jednym z największych i najmniej stabilnych czynników krzepnięcia. W osoczu krąży połączony z czynnikiem von Willebranda, co zabezpiecza go przed degradacją przez białko C i warunkuje stabilność w krwioobiegu. Czas biologicznego okresu półtrwania F VIII wynosi około 12 h.

Czynnik IX, którego brak lub niedobór stwierdza się w hemofilii typu B, jest z kolei proteazą serynową. Powstaje w wątrobie i wraz z czynnikami II, VII i X stanowi grupę czynników zespołu protrombiny, do syntezy których niezbędna jest witamina K. Geny obu czynników znajdują się na długim ramieniu chromosomu X. Ich rola w procesie krzepnięcia krwi jest złożona, dlatego w przypadku niewystarczającej ilości lub całkowitym braku czynników VIII i IX obserwuje się nadmierną skłonność do krwawień. Ciężkość i intensywność krwawień zależy od poziomu czynników w osoczu. W przebiegu postaci łagodnej możemy mieć do czynienia ze skłonnością do zasinień a silne krwawienie może wystąpić dopiero po poważnym urazie lub zabiegu chirurgicznym. Dla postaci ciężkiej charakterystyczne są samoistne wylewy do stawów głównie zawiasowych jak kostki, kolana, łokcie oraz zagrażające życiu wylewy śródczaszkowe lub do przewodu pokarmowego. Krwawienie poprzedza tzw. „aura” czyli uczucie drętwienia lub mrowienia, następnie pojawia się ból i obrzęk, ocieplenie skóry nad zajęтым stawem i ograniczenie jego ruchomości. Ponadto u chorych na hemofilię obserwuje się krwiaki tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, krwimocz i krwawienia do mięśni.

Oprócz opisanych powyżej wrodzonych typów hemofilii, występuje również postać nabyta – nie uwarunkowana genetycznie. Nabyta hemofilia A (AHA, acquired haemophilia A) należy do chorób autoimmunologicznych. Jest wywoływana przez przeciwciała skierowane przeciwko VIII czynnikowi krzepnięcia. Przeciwciała te są nazywane inhibitorem czynnika VIII i powodują zmniejszenie jego aktywności w osoczu pacjenta. Objawia się to skłonnością do nadmiernych krwawień i w odróżnieniu od wrodzonej hemofilii A, występuje zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Jest to choroba trudna do zdiagnozowania. Najczęściej występuje u osób w wieku powyżej 60 lat. W tej grupie wiekowej pacjenci często przyjmują leki przeciwzakrzepowe, przeciwplatekcyjne lub niesteroidowe leki przeciwzapalne i skłonność do siniaczenia i zmian o typie plamicy skórnej jest dość powszechna, co powoduje, że obecność nabytej hemofilii A może zostać łatwo przeoczona, skutkując opóźnieniem wdrożenia leczenia hemostatycznego a to z kolei naraża pacjenta na ryzyko przedwczesnej śmierci. W około 50% przypadków AHA towarzyszy innym schorzeniom takim jak zakażenia, choroby autoimmunologiczne i nowotwory, stanom klinicznym takim jak ciąża i półóg. Rzadziej jest

związana ze stosowaniem leków. U reszty pacjentów z obecnymi autoprzeciwciałami przeciwko czynnikowi VIII nie obserwuje się żadnej choroby współistniejącej. Taka postać AHA to postać idiopatyczna.

W większości przypadków choroba objawia się samoistną skazą krwotoczną. Najbardziej typowe są rozległe podskórne wylewy krwi, w dalszej kolejności krwiaki śródmięśniowe, krwawienia śluzówkowe np. z przewodu pokarmowego czy dróg rodnych; przedłużone i obfite krwawienia po operacjach i zabiegach dentystycznych. Wylewy śródmózgowe są rzadkie w przebiegu AHA, jednak najczęściej są śmiertelne. Bardzo niebezpieczne są również krwawienia do przestrzeni anatomicznych ograniczonych powięzią np. do mięśni kończyn gdyż narastający krwiak może uciskać sąsiadujący nerw. Ciekawe jest, że w AHA praktycznie nie występują samoistne i pourazowe krwawienia do stawów. Obserwuje się także krwiaki przestrzeni zaotrzewnowej, które łatwo pomylić z obecnością guza i zakwalifikować pacjenta do operacji, która jest obciążona ryzykiem ciężkich powikłań krwotocznych. Większość krwiaków w przebiegu AHA leczy się zachowawczo a zabiegi chirurgiczne wykonuje się tylko w sytuacjach bezwzględnie tego wymagających.

Szczególnymi przypadkami są pacjenci przyjmujący leki przeciwzakrzepowe. Działanie tych leków nasila objawy skazy krwotocznej, jednak rozpoznanie u tych pacjentów AHA jest utrudnione. W takich przypadkach prawie zawsze istnieje wskazanie do odstawienia leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych.

## **Farmakoterapia hemofilii**

Głównym celem opieki nad pacjentem z hemofilią jest zapobieganie krwawieniom, hamowanie krwawień oraz leczenie ich konsekwencji. Farmakoterapię należy rozpocząć jak najszybciej, najlepiej w ciągu dwóch godzin od wystąpienia objawów. Polega ona na podaniu brakującego czynnika krzepnięcia. Ważne jest aby pacjenci cierpiący na hemofilię mieli zawsze przy sobie widoczny identyfikator informujący o rozpoznaniu, stopniu ciężkości choroby, obecności inhibitora oraz rodzaju i dawkowaniu preparatu, którym pacjent jest leczony a także zawierający dane kontaktowe do lekarza prowadzącego lub kliniki opiekującej się pacjentem.

Leczenie hemofilii polega na podawaniu brakującego czynnika krzepnięcia drogą dożylną (leczenie substytucyjne). Koncentraty podaje się w celu zahamowania aktywnego krwawienia (leczenie „na żądanie”) lub prewencyjnie (profilaktyka). Czynniki krzepnięcia można podzielić na osoczo pochodne, czyli produkowane z ludzkiego osocza i rekombinowane (rFVIII i rFIX) tj. wytwarzane metodami inżynierii genetycznej. Ze względu na duże ryzyko

zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C oraz wirusem HIV przeprowadza się bardzo szczegółową selekcję dawców osocza do produkcji koncentratów osoczo pochodnych a same leki poddaje się skutecznym metodom inaktywacji wirusów. W leczeniu hemofilii nie stosuje się już krioprecypitatów ani świeżo mrożonego osocza. Koncentraty rFVIII i rFIX są wytwarzane przez komórki ssaków, do których wprowadzono gen odpowiedniego ludzkiego czynnika krzepnięcia. Uwolnione do podłoża hodowlanego czynniki oczyszcza się metodą chromatograficzną.

Po wstrzyknięciu choremu czynnika VIII obserwuje się szybki wzrost aktywności FVIII w osoczu. Następnie dochodzi do jej zmniejszenia, które odbywa się dwufazowo: początkowo szybki, krótkotrwały spadek (zależny od dystrybucji FVIII w organizmie), następnie już powolny i dłużej trwający związany z procesami eliminacji. Tempo tych zmian jest różne u różnych pacjentów. Czynniki IX u chorych na hemofilię B charakteryzuje jeszcze bardziej złożona farmakokinetyka z dwiema lub trzema fazami zaniku aktywności FIX w krwioobiegu. Do najważniejszych parametrów farmakokinetycznych, których znajomość pomaga w optymalizacji leczenia, zalicza się: końcowy okres półtrwania, maksymalną aktywność (C<sub>max</sub>), odzysk *in vivo* (IVR) i klirens. Podkreślić należy wagę personalizacji terapii substytucyjnej, ponieważ wymienione wcześniej parametry zależą w dużym stopniu od indywidualnych cech pacjenta. U pacjentów w podobnym wieku, zbliżonej masie ciała i z tym samym rozpoznaniem, leczonych tym samym lekiem, wartości klirensu i końcowego okresu półtrwania mogą się różnić nawet kilkukrotnie.

Zwykle do obliczenia dawki FVIII zarówno osoczo pochodnego jak i rekombinowanego (ich przeciętne wartości IVR są zbliżone) stosuje się wzór:

Dawka [IU]=pożądane zwiększenie aktywności FVIII w osoczu biorcy [%] x masa ciała [kg] x 0,5

Częstotliwość podawania kolejnych dawek wynika z okresu półtrwania i w zależności od stanu klinicznego, wstrzyknięcia powtarza się co 8, 12 lub 24 h. Warto dodać, że u dzieci z hemofilią A T<sub>1/2</sub> FVIII jest krótszy, a klirens szybszy niż u pacjentów dorosłych.

W związku z istnieniem znacznych różnic farmakokinetycznych między oFIX a rFIX (IVR rFIX jest 1,25 razy mniejszy niż w przypadku oFIX), do obliczenia dawki stosuje się dwa odrębne wzory:

Dawka oFIX [IU]=pożądane zwiększenie aktywności FVIII w osoczu biorcy [%] x masa ciała [kg]

Dawka rFIX [IU]=pożądane zwiększenie aktywności FVIII w osoczu biorcy [%] x masa ciała [kg] x 1,25

Częstotliwość dawek jest ustalana na podstawie  $T_{1/2}$  i obejmuje podania co 12, 18 lub 24 h.

W przypadku konieczności zastosowania intensywnego leczenia przez kilka dni, np. przed planowanym zabiegiem operacyjnym, istnieje zasada laboratoryjnego monitorowania aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia przynajmniej raz na dobę w próbce krwi pobranej przed kolejną dawką leku. Dawkowanie powinno być wtedy ustalane na podstawie uzyskiwanych wyników.

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią hemofilii A do leczenia krwawień można zastosować desmopresynę, która podnosi poziom czynnika VIII od trzech do pięciu razy w porównaniu z wartością wyjściową. Jeśli mimo zastosowania leczenia krwawienie nie zostanie opanowane należy oznaczyć poziom czynnika krzepnięcia i jeżeli w dalszym ciągu jest niski należy przeprowadzić badania w kierunku obecności inhibitora. Inhibitorem w hemofilii nazywa się przeciwciała klasy IgG neutralizujące czynnik krzepnięcia. Obecnie uważa się, że jest to najpoważniejsze powikłanie hemofilii. Czynniki ryzyka dla wytworzenia inhibitora są zarówno genetyczne jak i środowiskowe. Obecność inhibitora należy podejrzewać u każdego pacjenta, który przestaje odpowiadać klinicznie na podanie czynnika krzepnięcia. Na wytworzenie się inhibitora najbardziej narażeni są pacjenci z ciężką postacią choroby. W przypadku postaci umiarkowanej i łagodnej obecność inhibitora wiąże się zwykle z intensywnym leczeniem na przykład towarzyszącym operacji. Należy zaznaczyć, że inhibitor neutralizuje również endogennie wytworzony czynnik czego skutkiem jest zmiana fenotypu pacjenta na odpowiadający postaci ciężkiej. W hemofilii A powikłanie obecnością inhibitora występuje u 5-10% pacjentów z postacią łagodną lub umiarkowaną. Natomiast nawet 30% pacjentów w przebiegu postaci ciężkiej posiada inhibitor. W hemofilii B inhibitory są rzadko spotykane i dotyczą mniej niż 5% chorych. Zawsze jednak jest to spore utrudnienie w farmakoterapii koncentratami czynników krzepnięcia.

Potwierdzenie obecności inhibitora i określenie jego miana przeprowadza się w laboratorium.

U dzieci powinno być wykonywane co 5 ekspozycji na czynnik do 20 dnia ekspozycji, co 10 ekspozycji między 21 a 50 dniem ekspozycji a następnie co najmniej dwa razy do roku do 150 dni ekspozycji na czynnik. U dorosłych, u których ekspozycja trwała więcej niż 150 dni, poza badaniami co 6-12 miesięcy, każda nieadekwatna odpowiedź na leczenie stanowi wskazanie do



oceny obecności inhibitora. Pomiar inhibitora powinien być wykonany również przed każdym zabiegiem chirurgicznym i u każdego pacjenta, który był intensywnie leczony przez co najmniej 5 dni – badanie należy wykonać do 4 tygodni od ostatniego przetoczenia.

Inhibitor o niskim mianie to taki, którego stężenie we krwi pozostaje w stałym przedziale  $<5\text{ j.B/ml}$ . W przypadku niektórych pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitora o niskim mianie, potwierdzono, że zanika on samoistnie w ciągu 6 miesięcy od pierwszego udokumentowania, pomimo ekspozycji na koncentrat czynnika krzepnięcia. Inhibitory o wysokim mianie ( $\geq 5\text{ j.B/ml}$ ) utrzymują się długo. Mogą zanikać do poziomu niewykrywalnego jeśli pacjent długo nie otrzymuje czynnika, ale po podaniu pojawiają się ponownie w ciągu kilku dni dzięki pamięci układu odpornościowego.

Leczenie pacjentów chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem powinno być konsultowane z ośrodkiem posiadającym doświadczenie w tym zakresie. Przy niskich mianach inhibitora można odpowiednio zwiększyć dawkę czynnika krzepnięcia, żeby mimo częściowej neutralizacji osiągnąć efekt kliniczny. Również u pacjentów z wysokim mianem inhibitora, u których obserwowano spadek zawartości inhibitora ze względu na brak ekspozycji na antygen, można podawać czynnik do czasu wystąpienia odpowiedzi pamięci immunologicznej – zwykle 3-5 dni. Alternatywą jest zastosowanie leczenia omijającego (by-passing treatment) na przykład aktywowanym rekombinowanym czynnikiem VII (rFVIIa) w dawce 90-120mcg/kg co 2-4 godziny, bądź koncentratem aktywowanych czynników protrombiny (aPCC) w dawce 50-100j/kg co 8-12 godzin. Należy wziąć pod uwagę różnice osobnicze w odpowiedzi na różne preparaty dlatego każdego pacjenta trzeba leczyć indywidualnie. W leczeniu hemofilii B powikłanej inhibitorem przed zastosowaniem leczenia omijającego pamiętać trzeba, że koncentraty czynników zespołu protrombiny zawierają czynnik IX w swoim składzie (oprócz czynnika II, VII i X).

W zatrzymywaniu krwawień u części pacjentów z hemofilią A z obecnością inhibitora skuteczne może być podanie wieprzowego czynnika VIII (rpFVIII). Wykazuje on aktywność koagulacyjną bardzo zbliżoną do ludzkiego czynnika jednak w około połowie przypadków nie jest neutralizowany przez przeciwciała przeciwko hFVIII. Istnieje niestety możliwość wystąpienia tzw. przeciwciał krzyżowych, które neutralizują zarówno ludzki jak i wieprzowy czynnik VIII, konieczne wtedy jest zastosowanie dużych dawek rpFVIII i upewnienie się, że osiągnięto stężenie hemostatyczne w osoczu chorego.

W związku z trudnościami, jakie pojawiają się po wytworzeniu inhibitora, celem naukowców od wielu lat jest trwała jego eliminacja. Jedną z metod jest wywołanie tolerancji immunologicznej (ITI immunotolerance induction). Jej skuteczność to ok 80% w hemofilii A i

ok 25-30% w hemofilii B. ITI polega na regularnym podawaniu stałej dawki czynnika VIII co powoduje zmniejszenie stężenia inhibitora. Przez lata opracowano wiele schematów postępowania różniących się dawką czynnika i częstotliwością podawania. Najbardziej skuteczny wydaje się program podawania codziennych wysokich dawek czynnika VIII (100-150 j./kg mc) co 12-24 godzin, jednak nie ma jednego optymalnego i uniwersalnego dla wszystkich pacjentów protokołu. Do każdego przypadku należy odnieść się indywidualnie. Jako sukces immunotolerancji przyjęto określenie niewykrywalnego poziomu inhibitora i poziom czynnika VIII w osoczu  $\geq 66\%$  wartości należnej, oraz prawidłowy okres półtrwania FVIII ( $\geq 6$  godzin po 72 godz. od podania). Do czynników sprzyjających skutecznej immunotolerancji należą:

1. Historyczne stężenie inhibitora  $< 200$  jB/ml przed rozpoczęciem ITI
2. Stężenie inhibitora  $< 10$  jB/ml w chwili rozpoczynania ITI
3. Maksymalny poziom inhibitora podczas ITI  $< 200$  jB/ml
4. Wiek chorego
5. Moment rozpoczęcia ITI  $< 5$  lat od stwierdzenia obecności inhibitora
6. Przerwy w ITI  $< 2$  tygodni podczas prowadzenia ITI.

Krwawienia występujące w trakcie prowadzenia ITI mogą nie tylko wpłynąć na pogorszenie stanu zdrowia chorego ale też na ostateczny wynik ITI. Dlatego zalecana jest wtórna profilaktyka aPCC i rFVIIa.

Innym sposobem eliminacji inhibitora przy niepowodzeniu ITI jest zastosowanie przeciwciał anti-CD20 (rituximabu) w dawce  $375\text{mg}/\text{m}^2$  raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Skuteczność tej metody to 50-60%.

Przełomem w leczeniu chorych na hemofilię typu A powikłaną i niepowikłaną inhibitorem stanowi wprowadzenie do leczenia emicizumabu. Emicizumab (Hemlibra®) jest rekombinowanym, humanizowanym, dwuswoistym, asymetrycznym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże aktywny czynnik IX z czynnikiem krzepnięcia X tym samym przywraca zdolność wytwarzania trombiny w osoczu bez czynnika VIII. Emicizumab więc pełni w procesie krzepnięcia taką samą rolę jak aktywny czynnik VIII, chociaż strukturalnie nie ma między nimi żadnych podobieństw. Właśnie ta odmienność w budowie cząsteczki sprawia, że emicizumab nie jest eliminowany przez przeciwciała neutralizujące czynnik VIII (inhibitor czynnika VIII) pozostaje on skuteczny również w hemofilii powikłanej inhibitorem. Kolejną ogromną zaletą leku jest możliwość podania go drogą podskórną, podczas gdy koncentraty czynników krzepnięcia można podawać wyłącznie dożylnie. Jest to niewątpliwą korzyść zarówno dla personelu medycznego jak i dla pacjenta. Również sposób dawkowania jest

wygodniejszy. W zależności od schematu emicizumab podaje się raz na tydzień, dwa albo nawet cztery tygodnie. Dzięki dużej biodostępności z tkanki podskórnej niezależnie od miejsca podania, długiemu czasowi połowicznej eliminacji Hemlibra® doskonale spełnia wymogi stawiane lekom do zastosowania w przewlekłej profilaktyce krwawień. Jednocześnie z powodzeniem może być wykorzystywana jako lek w doraźnym hamowaniu ostrych krwawień. Na farmakokinetykę leku nie mają wpływu: wiek pacjenta, rasa, umiarkowane upośledzenie funkcji wątroby, miano inhibitora ani umiarkowane upośledzenie czynności nerek. Ponieważ parametry farmakokinetyczne zmieniają się proporcjonalnie wraz ze wzrostem masy ciała w zakresie 9-156 kg, emicizumab dawkuje się na jednostkę masy ciała. W fazie wysycenia lek podaje się w dawce 3 mg/kg mc raz w tygodniu przez kolejne 4 tygodnie aż do uzyskania stabilnego stężenia we krwi. Następnie stosuje się dawkę podtrzymującą wynoszącą albo 1,5 mg/kg mc raz na tydzień, 3 mg/kg mc raz na dwa tygodnie lub 6 mg/kg mc raz na cztery tygodnie.

W badaniach wykazano, że Hemlibra® wykazuje bardzo dużą skuteczność w długoterminowej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A powikłaną wysokim mianem inhibitora w porównaniu do stosowania terapii omijającej czy to stosowanej „na żądanie” czy w profilaktyce. W badaniu pacjentów powyżej 12 roku życia aż 63% chorych nie doznało żadnych krwawień wymagających interwencji hemostatycznej w trakcie trwania badania. W badaniu pacjentów poniżej 12 lat odsetek ten wyniósł 87%. W badaniach wykazano, że u 5 pacjentów pojawiły się problemy zakrzepowo-zatorowe lub mikroangiopatie zakrzepowe. We wszystkich przypadkach incydenty te poprzedzone były podaniem aPCC, w którego skład wchodzi czynniki IX i X stanowiące substrat dla emicizumabu zaburzając tym samym równowagę między czynnikami a lekiem w organizmie i powodując wytworzenie dużych ilości trombiny. U jednego pacjenta wystąpił zawał serca. Niewielki odsetek pacjentów zgłaszał podrażnienia skóry w miejscu podania. Jeden pacjent miał objawy ciężkiej miejscowej nadwrażliwości na lek i zaprzestał stosowania emicizumabu. Ponieważ emicizumab jest (jak każde białko) produktem immunogennym i stymuluje układ odpornościowy do produkcji przeciwciał, 14 pacjentów wytworzyło przeciwciała przeciwko lekowi, u trojga z nich miały one zdolność neutralizacji leku.

O ile u większości pacjentów leczonych emicizumabem nie wystąpiły żadne krwawienia, o tyle u części obserwowano tzw. krwawienia przebijające, czyli występujące mimo profilaktyki. Poza tym w przypadkach interwencji chirurgicznych konieczne było zastosowanie dodatkowej osłony hemostatycznej, ponieważ sam emicizumab nie zapewnia wystarczającej osłony przeciwkrwotocznej. W wypadku wystąpienia krwawienia śródoperacyjnego, zagrażającego

utrata życia lub kończyny należy natychmiast podać rFVIIa w dawce 90-120mcg/kg i natychmiast przetransportować chorego do ośrodka leczenia hemofilii w celu podjęcia decyzji o kolejnych krokach leczenia. U pacjentów z niskim mianem inhibitora stosuje się wówczas koncentrat czynnika VIII.

Zgodnie z zapisami Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019–2023 w 2020 roku rozpoczęto podawanie emicizumabu w grupie ponad 30 chorych na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII o wysokim mianie. Hemlibra® nie jest na razie dostępna w Polsce dla pacjentów z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem.

Wielkie nadzieje wiąże się z terapią genową hemofilii. W listopadzie 2022 roku amerykańska Food and Drug Administration zatwierdziła pierwszy lek do terapii dorosłych chorych na hemofilię B. Produkt Hemgenix (etranacogene dezaparvovec) składa się z wektora wirusowego zawierającego gen czynnika IX. Gen ten ulega ekspresji w wątrobie i wytwarza białko czynnika IX. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii oceniono w dwóch badaniach klinicznych z udziałem 57 pacjentów powyżej 18 roku życia z ciężką bądź umiarkowanie ciężką postacią hemofilii B. Wyniki obliczono na podstawie zmniejszenia rocznego wskaźnika krwawień (ABR). Opisano 54% zmniejszenie ABR w porównaniu z wartością wyjściową. Aż 94% badanych pacjentów mogło zaprzestać profilaktyki po leczeniu preparatem Hemgenix. Co prawda koszt leku obecnie to 3,5mln USD, jednak pomimo wysokiej ceny lek może przynieść oszczędności dla całego systemu opieki zdrowotnej i znacząco poprawić jakość życia chorych. Według szacunków firmy CSL Behring pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią hemofilii B mogą w ciągu całego życia kosztować system opieki zdrowotnej ponad 20 milionów dolarów.

Leczenie chorych na nabytą hemofilię A (AHA) ma dwa główne cele: hamowanie i profilaktykę krwawień oraz eliminację inhibitora czyli wyleczenie skazy. Szybkie wykrycie i właściwe leczenie chorób współistniejących zwiększa szanse uzyskania remisji AHA.

W przebiegu AHA najlepszym sposobem hamowania krwawień jest zastosowanie jednego z dwóch tzw. czynników omijających tj. rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rVIIa) lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC). Leki te aktywują proces krzepnięcia z pominięciem etapu zależnego od czynnika VIII. Oba te leki mają skuteczność powyżej 90%. Do niedogodności przy ich stosowaniu należą: brak możliwości kontroli laboratoryjnej ich skuteczności i zwiększenie ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych.

Czynnik rVIIa jest stosowany w dawce 90 $\mu$ g/kg dożylnie, co 2-3h. Podaje się go w bolusie trwającym 2-5 minut stopniowo zwiększając odstępy czasu pomiędzy dawkami do 4, 6, 8 lub 12 h w zależności od nasilenia krwawienia tak długo, jak to jest konieczne. aPCC stosuje się w dawce 50-100j/kg co 8-12 h pamiętając, by nie przekroczyć maksymalnej dawki 200 j/kg/dobę we wstrzyknięciu dożylnym lub infuzji dożylniej z maksymalną prędkością 2 j/kg/min. W przypadku braku skuteczności klinicznej monoterapii można rozważyć naprzemienne zastosowanie obu leków tzw. terapię sekwencyjną. Niesie ona za sobą większe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych niż zastosowanie pojedynczych leków dlatego powinna być stosowana wyłącznie przez lekarza hematologa doświadczonego w postępowaniu z chorymi na AHA.

W przypadkach AHA z niskim mianem inhibitora i krwawieniem o niewielkim nasileniu skuteczne mogłyby okazać się zastosowanie koncentratu hFVIII lub desmopresyny pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu, która powinna wynosić  $\geq 50$ jm/dl, jednakże w rekomendacjach odradza się stosowanie desmopresyny u osób w podeszłym wieku ponieważ powoduje retencję płynów i może prowadzić do zaostrzenia niewydolności krążenia i hiponatremii.

Do leków wspomagających, podawanych pacjentom z AHA należy kwas tranexamowy (TXA). Stosowany jest najczęściej doustnie lub dożylnie w dawce 1,0 g co 8 godzin. Podaje się go w przypadku krwawień śluzówkowych. Jest przeciwwskazany u osób z aktywnym procesem zakrzepowym oraz u pacjentów z krwawieniem z dróg moczowych ponieważ tworzące się skrzepy mogłyby zablokować odpływ moczu.

Każdy, nawet najmniejszy zabieg inwazyjny u pacjenta z AHA to ryzyko ciężkiego krwawienia mimo zastosowania zalecanych leków hemostatycznych, dlatego sposób postępowania w okresie okołozabiegowym należy skonsultować z hematologiem doświadczonym w leczeniu pacjentów ze skazami krwotocznymi. Dawkowanie czynników omijających jest takie samo jak u pacjentów z wrodzoną hemofilią A powikłaną inhibitorem. Zgodnie z zapisami Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 koncentraty rFVIII i aPCC są dostępne nieodpłatnie dla pacjentów z podejrzeniem i rozpoznaniem AHA w Regionalnych Centrach Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa.

W celu wyeliminowania inhibitora u pacjentów z AHA stosuje się leki immunosupresyjne. Należą do nich: kortykosteroidy, rytuksymab, cyklofosfamid, azathiopryna, cyklosporyna, winkrystyna, mykofenolan mofetylu i inne (takrolimus, sirolimus, bortezomib). Schemat leczenia zależy głównie od aktywności FVIII w momencie rozpoznania choroby. Od tego też zależą prognozy powodzenia terapii. U pacjentów z aktywnością FVIII  $\geq 1$  jm/dl i mianem

inhibitora  $\leq 20$  jB/dl istnieje duża szansa remisji przy zastosowaniu kortykosteroidów w monoterapii. Zastosowanie terapii lekami immunosupresyjnymi niesie za sobą duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jak mielosupresja czy zakażenia, które mogą być bardzo niebezpieczne u pacjentów w podeszłym wieku. Badania pokazują, że aż 41 % wszystkich zgonów pacjentów z AHA wiąże się z leczeniem immunosupresyjnym.

Po uzyskaniu remisji pacjenci są obserwowani przez dwa lata pod kątem możliwego nawrotu choroby. Aktywność czynnika VIII oznacza się co miesiąc przez pierwsze pół roku, potem co 2-3 miesiące przez następne pół roku i co 6 miesięcy przez kolejny rok. Nawroty obserwuje się u 12-18% pacjentów. Stosuje się wówczas próbę ponownego wyeliminowania inhibitora wykorzystując te same leki immunosupresyjne, dzięki którym uzyskano pierwszą remisję. Jeśli nie są skuteczne stosuje się profilaktykę koncentratami omijającymi inhibitor, obserwację pacjenta i leczenie krwawień.

W Polsce realizowane są obecnie dwa programy, w ramach których opieką objęci są pacjenci chorzy na skazy krwotoczne: „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” i program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.

### **Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023**

Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 należy do programów polityki zdrowotnej realizowanych przy Ministerstwie Zdrowia i jest finansowany ze środków publicznych. Od 2001 roku, kiedy powstał pierwszy w Polsce „Program zaopatrzenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne” realizowany przy Ministerstwie Zdrowia, chorzy mają ciągły dostęp do koncentratów czynników krzepnięcia. W 2008 wdrożono także terapeutyczny program zdrowotny „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia, który od 2012 roku jest programem lekowym.

Celem programu jest zapewnienie opieki i poprawa standardu leczenia, poprawa jakości życia, zmniejszenie chorobowości dzięki specjalistycznej opiece zdrowotnej, zapewnienie dostępu do leków i wzmocnienie nadzoru nad ich stosowaniem w tej grupie chorych. Miernikami efektywności programu są m.in.: liczba pacjentów objętych opieką w ośrodkach leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych, średnie roczne zużycie poszczególnych leków na mieszkańca kraju, liczba pacjentów objętych dostawami domowymi, liczba utworzonych

depozytów czynników krzepnięcia, liczba ośrodków leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych, w których przeszkolono kadrę medyczną w ramach programu. Programem objęci są chorzy z rozpoznaniem wrodzonych lub nabytych skaz krzepnięcia oraz pacjenci w trakcie diagnostyki z dużym podejrzeniem występowania skazy wymienionej w programie.

Wykaz skaz krwotocznych i innych grup pacjentów objętych programem:

1. hemofilia A,
2. hemofilia A powikłana inhibitorem,
3. nabyta hemofilia A,
4. hemofilia B,
5. hemofilia B powikłana inhibitorem,
6. choroba von Willebranda,
7. nabyty zespół von Willebranda,
8. niedobór fibrynogenu,
9. niedobór protrombiny,
10. niedobór czynnika V,
11. niedobór czynnika VII (hypoprokonwertynemia),
12. niedobór czynnika X,
13. niedobór czynnika XI,
14. niedobór czynnika XIII,
15. złożony niedobór czynnika V i czynnika VIII,
16. złożony wrodzony niedobór czynnika II, czynnika VII, czynnika IX i czynnika X,
17. obecność inhibitora fibrynogenu, czynnika II, V, VII, X, XI lub XIII (allo- lub autoprzeciwciał),
18. trombastenia Glanzmanna,
19. zespół Bernarda-Souliera,
20. inne wrodzone trombocytopatie,
21. nosicielki hemofilii A i B z graniczną aktywnością czynnika VIII lub IX oraz dodatnim wywiadem krwotocznym,
22. osoby z graniczną aktywnością czynnika von Willebranda oraz dodatnim wywiadem krwotocznym.

Program określa szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z programu. Podzielony jest na kilka modułów:

1. Zapewnienie produktów leczniczych dostępnych niezależnie od wieku pacjenta: koncentratu czynnika VIII, IX, koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von

Willebranda o proporcji VWF:FVIII co najmniej 1:1, koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC, koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC), koncentratu czynnika VII, koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa, koncentratu fibrynogenu, koncentratu czynnika XIII, desmopresyny dożylniej i donosowej. Leki te są przeznaczone do leczenia krwawień w warunkach domowych, profilaktyki dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym niepowikłaną inhibitorem, programu immunotolerancji, profilaktyki chorego z hemofilią A lub B powikłaną inhibitorem, niezależnie od wieku; profilaktyki chorego z inną niż hemofilia A lub B skazą krwotoczną o ciężkim przebiegu klinicznym, niezależnie od wieku oraz obecności inhibitora, leczenia ambulatoryjnego oraz szpitalnego.

2. Zapewnienie koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci i dorosłych, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX innym pacjentom, u których stwierdzono działania niepożądane po stosowaniu więcej niż jednego osoczopochodnego koncentratu czynnika krzepnięcia VIII lub IX i zostało to udokumentowane oraz zgłoszone do URPLW MiPB. W przypadku dorosłych pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX warunkiem dostępu do leczenia rekombinowanymi czynnikami jest weryfikacja przez lekarza z ośrodka leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych i wydanie opinii Radzie Programu oraz ostateczna kwalifikacja przez Radę Programu. Leki te są przeznaczone do leczenia krwawień w warunkach domowych, profilaktyki dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitorem, profilaktyki dziecka chorego na hemofilię A lub B niepowikłaną inhibitorem, przez okres poprzedzający włączenie do programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” i pod warunkiem rozpoczętej procedury kwalifikacji do tego programu; programu immunotolerancji, leczenia ambulatoryjnego i szpitalnego.
3. Zapewnienie koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda o proporcji VWF:FVIII co najmniej 2:1 do zastosowania w leczeniu krwawień w warunkach domowych, profilaktyce u chorych na chorobę von Willebranda o ciężkim przebiegu klinicznym, niezależnie od wieku; programie immunotolerancji, leczeniu ambulatoryjnym i szpitalnym.



4. Zapewnienie czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu dla pacjentów zgłoszonych do NCK ze wskazaniem do podania produktu leczniczego, zaakceptowane przez ministra właściwego do spraw zdrowia, po uprzedniej opinii AOTMiT.
5. Zapewnienie produktu leczniczego emicizumab dla pacjentów z obecnością inhibitora czynnika VIII u których próba wywołania immunotolerancji zakończyła niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia.
6. Zapewnienie wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII dla chorych z nabytą hemofilią A.

Program wskazuje również schematy i linie leczenia w tych jednostkach chorobowych.

Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne zakłada również utworzenie ośrodków leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dysponujących wyspecjalizowaną kadrą i gwarantujących objęcie pacjentów kompleksową opieką. Ośrodki te są wymienione w załącznikach 4-5 do Programu i są to podmioty, które realizują program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” lub złożyły deklarację, iż spełniają warunki określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 roku. Program wskazuje również zadania wyżej wymienionych ośrodków, do których należą m.in.:

1. Sprawowanie kompleksowej opieki nad chorymi i regularna ocena stanu ich zdrowia;
2. Sprawowanie nadzoru nad leczeniem w warunkach domowych i prowadzenie szkoleń i instruktażu dla pacjentów i ich opiekunów;
3. Prowadzenie koniecznej dokumentacji w tym wydawanie i aktualizację kart postępowania;
4. Prowadzenie całodobowych dyżurów konsultacyjnych dla innych podmiotów leczniczych;
5. Weryfikacja pacjentów w tym zgłaszanie do dostaw domowych (w przypadku trudności z osobistym odbiorem leków w RCKiK spowodowanych znaczną odległością, sytuacją życiową lub stanem zdrowia), zgłaszanie do leczenia emicizumabem;
6. Diagnostyka, prowadzenie konsultacji dla pacjentów w ośrodkach lub drogą telefoniczną bądź elektroniczną;
7. Wskazanie koordynatora ds. integrowania, koordynowania i synchronizowania zadań ośrodka wynikających z umowy na realizację programu;
8. Kierowanie kadry medycznej na szkolenia specjalistyczne;

9. Prowadzenie depozytów czynników krzepnięcia w przypadku znacznej odległości od RCKiK;

10. Opracowanie, wdrożenie i aktualizowanie procedur postępowania z pacjentem chorym na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne w nagłych przypadkach.

Program określa również formę i wysokość wynagrodzenia, jakie przysługuje ośrodkowi w ramach umowy.

Potwierdzeniem objęcia chorego opieką przez ośrodek leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych jest wystawienie karty postępowania (zgodnie z załącznikiem nr 1 do programu) oraz karty chorego na hemofilię (zgodnie z załącznikiem nr 6 do programu). Karta postępowania jest wystawiana w trzech egzemplarzach, po jednym dla ośrodka leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych, pacjenta w celu okazania w sytuacji postępowania nagłego (np. przez Państwowe Ratownictwo Medyczne) a trzeci dla lekarza, który będzie wypisywał pacjentowi indywidualne zamówienia na produkty krwiopochodne, rekombinowane koncentraty czynników krzepnięcia oraz desmopresynę. Karta chorego na hemofilię jest wystawiana w jednym egzemplarzu (dla pacjenta).

Zakupy produktów leczniczych dla chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne odbywają się za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. W cenie jednostkowej produktu leczniczego ujęty jest również koszt zestawu do podania dożylnego lub podskórnego, bądź do podania przez port naczyniowy. Zakupione produkty są na podstawie podpisanych umów przekazywane do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, skąd są odbierane przez chorych włączonych do programu, natomiast emicizumab jest przekazywany ośrodkom leczenia hemofilii.

Kluczową rolę w procesie gospodarowania koncentratami czynników krzepnięcia odgrywają Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Do ich zadań należy m.in.: przyjmowanie dostaw i magazynowanie zakupionych produktów leczniczych, wydawanie ich pacjentom i podmiotom leczniczym, rotacja między oddziałami RCKiK celem uniknięcia przeterminowania leków, organizacja depozytów czynników krzepnięcia.

Mając na uwadze spodziewany postęp naukowy oraz pojawienie się na rynku nowych produktów leczniczych, program zakłada możliwość modyfikacji postępowania na podstawie rekomendacji Rady Programu i opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Ewentualne zmiany będą zatwierdzane przez Ministra Zdrowia i będą odbywały się w ramach wcześniej ustalonych środków przeznaczonych na Program, a wprowadzenie nowych leków zmniejszy pulę zakupową dotychczas stosowanych. Warunkiem wprowadzenia zmian jest

wykazanie większej efektywności zarówno medycznej jak i finansowej w porównaniu do procedur dotychczas stosowanych.

### **Program lekowy pn. Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B**

Treść programu pn. Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B jest opublikowana jako załącznik B.15 do obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie *wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*. Jest on finansowany przez NFZ. Opis programu obejmuje:

1. Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia.
2. Kryteria wyłączenia z programu
3. Schemat dawkowania leków
4. Sposób podawania leków
5. Wykaz badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji pacjenta do programu oraz koniecznych do monitorowania leczenia.

Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

W ramach modułu „Pierwotna profilaktyka krwawień” leczeni są pacjenci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18-go roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Substancją czynną finansowaną w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień są koncentraty czynników krzepnięcia, odpowiednio czynnika VIII lub czynnika IX - osoczo pochodnych (ludzkich) oraz rekombinowanych lub rekombinowanych o przedłużonym działaniu.

Pierwotna profilaktyka krwawień obejmuje również nowo zdiagnozowane dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B wcześniej nie leczonych czynnikami krzepnięcia osoczo pochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe. Musi rozpocząć się do 3-go roku życia. Substancją czynną finansowaną w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień są koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji lub o przedłużonym działaniu.

Zapewnione są także koncentraty czynników krzepnięcia (odpowiednio czynnika VIII i czynnika IX) dzieciom z grup wyżej wymienionych, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.

Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1-go dnia życia do ukończenia 18-go roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów. Substancją czynną jest koncentrat odpowiedniego czynnika krzepnięcia: dla dzieci wcześniej objętych profilaktyką osoczopochodny ludzki, rekombinowany lub rekombinowany o przedłużonym uwalnianiu, dla dzieci wcześniej nie objętych profilaktyką – rekombinowany przynajmniej drugiej generacji lub rekombinowany o przedłużonym uwalnianiu.

Program zakłada również objęcie opieką pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem - inhibitorem (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia).

Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.

Decyzję o rodzaju i dawce leku oraz czasie terapii stosowanej w ramach modułu wywołania indukcji tolerancji immunologicznej podejmuje Zespół Koordynacyjny zgodnie ze standardem leczenia hemofilii powikłanej inhibitorem. Leczenie w programie trwa do momentu ukończenia 18-go roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. Należą do nich: ukończenie przez pacjenta 18 lat lub stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) bądź utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy. Dawkowanie koncentratów czynników krzepnięcia odbywa się w programie lekowym według następujących schematów:

Pierwotna profilaktyka krwawień:

- 1) czynnik VIII osoczopochodny, czynnik VIII rekombinowany, czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu:
  - a) dzieci do ukończenia 2. roku życia – 100-700 j.m./kg mc. na 28 dni (4 tygodnie);
  - b) dzieci powyżej 2. roku życia – 140-700 j.m./kg mc. na 28 dni (4 tygodnie).
- 2) czynnik IX osoczopochodny:  
100-400 m./kg mc. na 28 dni (4 tygodnie).
- 3) czynnik IX rekombinowany, czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu:  
120-480 j.m./kg mc. na 28 dni (4 tygodnie).

Wtórna profilaktyka krwawień:

- 1) czynnik VIII osoczopochodny:

- a) dzieci do ukończenia 2. roku życia, 200-700 j.m. /kg mc. na 28 dni (4 tygodnie);
  - b) dzieci powyżej 2. roku życia; 225-700 j.m. /kg mc. na 28 dni (4 tygodnie).
- 2) czynnik VIII rekombinowany, czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym działaniu: 140-700 j.m./kg mc. na 28 dni (4 tygodnie).
  - 3) czynnik IX osoczopochodny, czynnik IX rekombinowany, czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu: 120-400 j.m./kg mc., na 28 dni (4 tygodnie).

U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:

Dawkowanie czynnika VIII:

- 1) pierwsza doba: 40 do 70 j.m./kg mc., co 8 h;
- 2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 j.m./ kg mc., co 12 h;
- 3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg mc.;
- 4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg mc.

Dawkowanie czynnika IX osoczopochodnego:

- 1) pierwsza doba: 50 do 80 j.m./kg mc., co 12 h;
- 2) od drugiej do piątej doby: 40 do 60 j.m./ kg mc., co 12 h;
- 3) szósta doba jednorazowo: 40 do 60 j.m./kg mc.;
- 4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 40 do 60 j.m./kg mc.

Dawkowanie czynnika IX rekombinowanego, czynnika IX rekombinowanego o przedłużonym działaniu:

- 1) pierwsza doba: 40 do 120 j.m./kg mc., co 12 h;
- 2) od drugiej do piątej doby: 30 do 80 j.m./ kg mc., co 12 h;
- 3) szósta doba jednorazowo: 30 do 80 j.m./kg mc.;
- 4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 80 j.m./kg mc.

Dawkowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX połączonego z rekombinowaną albuminą w leczeniu około zabiegowym:

- 1) pierwsza dawka czynnika IX 50-100 j.m. / kg mc. przed zabiegiem;
- 2) powtarzać przez pierwszy tydzień co 24-72 h w dawce 50-100 j/kg mc.;
- 3) trzecia dawka w dniu zdjęcia szwów 50 - 80 j.m./ kg mc. (10 -14 doba).

Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. Kwalifikacji i Weryfikacji Leczenia w Programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z

hemofilią A i B.

Zakres świadczenia gwarantowanego obejmuje również badania diagnostyczne, które należy wykonać w ramach kwalifikacji pacjenta i monitorowania leczenia. W trakcie kwalifikacji do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się następujące badania:

a) badania przesiewowe:

- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT),
- czas protrombinowy (PT),
- czas trombinowy (TT);

b) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym;

c) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII;

d) antygen czynnika von Willebranda (vWFAg);

e) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen);

f) wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR u chorych z obecnymi przeciwciałami anty HCV, HBV PCR u chorych z dodatnim antygenem HBs)

g) morfologia krwi.

W związku z realizacją modułów programu, inne niż wymienione w pkt 1-7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. Kwalifikacji i Weryfikacji Leczenia w Programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.

#### Monitorowanie leczenia

1. Ocena skuteczności leczenia. W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:

- a) RTG stawów - nie częściej niż raz w roku;
- b) USG stawów - nie rzadziej niż raz w roku;
- c) NMR - w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.

2. W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.

Badania w monitorowaniu leczenia:

- a) aminotransferaza alaninowa (AlAT) co najmniej raz w roku;
- b) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku;

- c) obecność przeciwciał anty-HBs;
  - d) obecność antygeny HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anty-HBs), u dodatnich przeciwciała anty-HBc i anty HBe, DNA HBV;
  - e) przeciwciała anty-HCV (raz w roku), u dodatnich RNA HCV;
  - f) przeciwciała anty-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatnich RNA HIV;
  - g) USG naczyń w okolicy dojsścia żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;
  - h) badanie ogólne moczu.
3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:
- a) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);
  - b) ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny), w przypadku leczenia moroktokogiem alfa do oceny aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę z użyciem substratu chromogennego.
4. Monitorowanie leczenia obejmuje również oznaczenie poziomu inhibitora:
- a) do 150 przetoczeń - co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach;
  - b) powyżej 150 przetoczeń - co 6 do 12 miesięcy;
  - c) w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny;
  - d) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce.

W przypadku niewykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem. W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).

Do obowiązków świadczeniodawcy w ramach Programu należą:

1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.
2. Uzupełnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3

miesiące oraz na zakończenie leczenia.

3. Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazywane są do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

#### Dostawy leków do pacjenta

Dostawcy koncentratów czynników krzepnięcia podawanych w ramach programu wyłaniani są na podstawie tzw. przetargu centralnego to znaczy za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, we wspólnych postępowaniach o udzielenie zamówień publicznych przez Narodowe Centrum Krwi oraz jednostkę koordynującą program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Celem wspólnych przetargów jest koordynacja metod zakupu produktów leczniczych a przede wszystkim zakup tych samych produktów leczniczych dla dzieci i zapewnienie takich samych usług towarzyszących.

W umowie zawieranej między Świadczeniodawcą (podmiotem leczniczym realizującym program lekowy) a dostawcą zawarte są informacje na temat przedmiotu umowy oraz jego ilości i wartości, warunków dostawy i płatności. Przedmiotem umowy jest koncentrat czynnika krzepnięcia (produkt leczniczy znajdujący się na liście leków refundowanych) wraz z zestawami do infuzji do portów naczyniowych i pojemnikami na odpady medyczne w ilości zgodnej z zapotrzebowaniem oraz odbiór i utylizacja zużytych fiolek i sprzętu jednorazowego wykorzystanego do podania leku dożylnie lub do portu.

Każdy pacjent nieposiadający portu centralnego wraz z lekiem otrzymuje zestaw do dożylnego podania leku: rozpuszczalnik (jeśli to konieczne) strzykawkę, 1 igłę motylkową, 2 plastry, 2 gaziki, 2 waciki nasączone alkoholem. Pacjenci posiadający porty centralne wraz z lekiem otrzymują: igłę atraumatyczną typu Hubera z drenem i końcówką oraz klip szczelnie zamykający zestaw odporny na wielokrotne otwieranie i zamykanie, jałowe rękawiczki chirurgiczne, jałowe gaziki, strzykawki z igłami, ampułki soli fizjologicznej, środek dezynfekcyjny, opatrunek biookluzyjny do zabezpieczenia portu, zestawy do infuzji. Wszystkie te elementy muszą być ze sobą kompatybilne.

W ramach programu pacjenci otrzymują również urządzenia do prowadzenia dzienników elektronicznych, o ile deklarują brak dostępu do urządzenia osobistego (komputera lub telefonu), na którym można zainstalować aplikację umożliwiającą analizę farmakokinetyczną dostarczanego leku i dobór optymalnej dawki. Zapewniony jest także personel fachowy, którego zadaniem jest przeszkolenie pacjentów i ich opiekunów w zakresie realizowanego świadczenia. Dostawca ponosi także koszty dostaw pod adres zamieszkania pacjenta, odbioru



i utylizacji zużytych fiolek i sprzętu jednorazowego użytku oraz koszty leczenia epizodów krwawień samoistnych i pourazowych u chorych podczas indukcji tolerancji immunologicznej. Dostawy w ramach programu realizowane są średnio raz w miesiącu.

## **Opieka nad pacjentem**

Według zapisów Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne pacjentom należy zapewnić kompleksową, wielospecjalistyczną opiekę. Priorytetem jest zapobieganie krwawieniom i ich leczenie, jednak zakres potrzeb i problemów zdrowotnych, z jakimi na co dzień stykają się chorzy na hemofilię i ich rodziny, jest bardzo szeroki. W zespole specjalistów powinno znaleźć się miejsce dla stomatologa, genetyka, hepatologa, specjalisty leczenia bólu, immunologa, specjalisty chorób zakaźnych, ginekologa, doradcy zawodowego, psychologa, fizjoterapeuty. W mniejszych ośrodkach bezpośredni ciągły dostęp do tak kompleksowej opieki może być utrudniony, dlatego niezwykle istotna jest współpraca między ośrodkami, możliwość porad telefonicznych lub kontaktu mailowego oraz nawiązywanie i utrzymywanie stałych kontaktów między pacjentami i ich rodzinami. Należy podkreślić, że kluczową rolę odgrywa edukacja pacjentów i ich opiekunów, a także nadzór nad leczeniem domowym.

Koncentraty czynników krzepnięcia podawane są drogą dożylną, dlatego też pacjent musi szczególnie dbać o zachowanie żył w jak najlepszym stanie. Od tego może zależeć jego zdrowie i życie. W związku z tym należy przestrzegać kilku zasad:

1. Do podań leków zalecane są igły „motyłkowe” o rozmiarze 23 lub 25
2. Po usunięciu igły z żyły należy uciskać ją przez 3-5 minut
3. Nie nacinać żyły z wyjątkiem sytuacji nagłych
4. Należy unikać stałych wkłuć, chyba że jest to konieczne np. u dzieci

U pacjentów z hemofilią najlepiej podawać zastrzyki (na przykład szczepionki) podskórnie zamiast, o ile to możliwe, domięśniowo, chyba że zastosowano osłonowe podanie koncentratu czynnika krzepnięcia. Należy używać najcieńszych możliwych igieł a na 5 minut przed zastrzykiem przyłożyć lód w miejsce wkłucia.

Powszechnym problemem u pacjentów z hemofilią jest występowanie bólu. Może to być ból związany z dostępem żylnym i w tym przypadku nie stosuje się leków, ewentualnie u dzieci środki miejscowo znieczulające w maści lub aerozolu. W przypadkach bólu spowodowanego krwawieniem do mięśni i stawów, bólu pooperacyjnego lub bólu spowodowanego przewlekłą artropatią hemofilową (rozwija się u pacjentów, którzy nie byli właściwie leczeni w momencie

występowania krwawień do stawów) należy unikać leków wpływających na funkcję płytek krwi, szczególnie kwasu acetylosalicylowego (ASA) i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) z wyjątkiem niektórych inhibitorów COX-2. Bezpiecznym lekiem jest paracetamol. W razie braku jego skuteczności podaje się inhibitory COX-2 np. meloksykam, celekoksyb, nimesulid lub paracetamol w połączeniu z kodeiną, paracetamol z tramadolem. W bólach o bardzo dużym nasileniu można podać morfinę: zarówno postać szybko działającą jak i o przedłużonym uwalnianiu w zależności od potrzeb.

Wskazane jest aby pacjenci z hemofilią uprawiali regularnie umiarkowaną aktywność fizyczną by zapewnić prawidłowy rozwój nerwowo-mięśniowy, koordynację i wzmacnianie mięśni a także zachować funkcje motoryczne, dobrą ogólną wydolność i wysoką samoocenę. W szczególności należy wspierać sporty bezkontaktowe jak pływanie, chód, tenis stołowy. Niewskazane są sporty kolizyjne, związane z dużymi prędkościami czy niosące realne ryzyko urazów. Po wystąpieniu i wyleczeniu krwawienia do aktywności sportowej powinno się wracać stopniowo najlepiej pod kontrolą fizjoterapeuty.

Ogromnym wyzwaniem u pacjentów z hemofilią jest opieka stomatologiczna. Zwykle wymaga ścisłej współpracy między stomatologiem a zespołem zajmującym się hemofilią. Ekstrakcja zęba lub procedury chirurgiczne w obrębie jamy ustnej mogą odbywać się po zaplanowaniu zabezpieczenia hemostatycznego uzgodnionego z hematologiem. Po zabiegach stomatologicznych stosuje się kwas traneksamowy (Exacyl) w celu ograniczenia konieczności podawania czynnika krzepnięcia. Można stosować środki miejscowej ochrony hemostatycznej jak klej fibrynowy czy oksydowana celuloza. Pacjent powinien zostać pouczony o konieczności przestrzegania zasad prawidłowej higieny jamy ustnej, która ma znaczenie w zapobieganiu próchnicy i chorobom przyzębia prowadzącym do krwawienia z dziąseł.

Kolejnym poważnym obszarem w kompleksowej opiece nad tą grupą chorych jest opieka ginekologiczno-położnicza. Kobiety niezwykle rzadko chorują na hemofilię, są natomiast nosicielkami wadliwego genu. Zawsze nosicielkami będą:

1. Córki chorego na hemofilię
2. Matki mające jednego syna z hemofilią i co najmniej jednego innego krewnego chorującego na hemofilię
3. Matki dwóch lub więcej synów z hemofilią
4. Matki mające jednego syna z hemofilią i co najmniej jedną krewną z potwierdzonym nosicielstwem genu choroby.

U nosicielek zwykle obserwuje się obniżony do około 50% poziomu u osób zdrowych poziom czynnika krzepnięcia, co jest zazwyczaj wystarczające i większość z nich nie ma objawów

choroby. Spotyka się jednak przypadki, gdzie poziom czynnika krzepnięcia u nosicielki jest tak niski jak u osób chorujących na hemofilię. Pacjentki te są narażone na wszystkie objawy choroby zwłaszcza na nasilone krwawienia miesięczne, po urazach i interwencjach chirurgicznych i w związku z tym powinny być odpowiednio leczone. Zwykle w trakcie ciąży wzrasta poziom czynnika VIII, poziom czynnika IX zazwyczaj pozostaje stały. W miarę możliwości potencjalnym nosicielkom powinno się zaproponować badania genetyczne w kierunku nosicielstwa, poradnictwo genetyczne a także diagnostykę prenatalną. U pacjentek z niskim poziomem czynnika krzepnięcia konieczne jest zaplanowanie jego uzupełnienia jeszcze przed porodem. Poród dziecka z podejrzeniem lub rozpoznaniem hemofilii powinien być możliwie bezurazowy bez względu na to czy jest to poród naturalny czy cesarskie cięcie. Należy unikać stosowania kleszczy czy urządzeń próżniowych a po urodzeniu, inwazyjnych zabiegów jak na przykład pobieranie krwi z główki.

Chorzy z hemofilią w podeszłym wieku borykają się z takimi samymi chorobami jak zdrowi pacjenci: nadciśnienie, hipercholesterolemia, cukrzyca, otyłość, osteoporoza. Na niektóre z nich są bardziej narażeni z powodu ograniczonej ruchomości stawów, bądź zmniejszonej gęstości mineralnej kości. Choroby te powinny być odpowiednio leczone, ponieważ źle dobrane leki mogą zaostrzać problemy związane z hemofilią.

Pisząc o opiece nad pacjentami z hemofilią nie wolno pominąć konieczności zapewnienia chorym i ich rodzinom wsparcia psychologicznego i socjalnego. Często borykają się oni z problemami finansowymi, odrzuceniem społecznym, niską samooceną. Należy prowadzić rozmowy dostarczające jak największej liczby informacji o różnych aspektach choroby, być otwartym na problemy i emocje, zachęcać do aktywności zawodowej i społecznej, umieć rozpoznawać sygnały ostrzegawcze wypalenia i depresji, służyć wsparciem i radą, współpracować z organizacjami pacjentów i lokalnymi grupami.

Warto wspomnieć też krótko o zasadach udzielania pomocy chorym na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne przez lekarzy pogotowia ratunkowego, szpitalnych oddziałów ratunkowych i lekarzy rodzinnych w nagłych przypadkach: urazach, krwotokach czy operacjach ze wskazań nagłych. W pierwszej kolejności należy zweryfikować rozpoznanie na podstawie „Karty chorego na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne” i „Karty postępowania”, w które każdy pacjent jest zaopatrzony. Znajdują się tam informacje o grupie krwi, rodzaju i ilości koncentratu, który należy zastosować w przypadku krwawienia. Jeśli pacjent nie ma wyżej wymienionych dokumentów należy skontaktować się z Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, który prowadzi rejestr chorych i może udzielić niezbędnych informacji.

Potrzebne dane można także uzyskać kontaktując się z najbliższym ośrodkiem leczenia hemofilii. Często sam pacjent lub jego opiekun może odpowiedzieć na najważniejsze pytania. Ogólnie obowiązującą zasadą jest zasada „najpierw czynnik”. Chory na hemofilię lub pokrewną skazę krwotoczną w przypadku urazu bądź wystąpienia powikłań krwotocznych powinien otrzymać jak najszybciej koncentrat deficytowego czynnika. Każda zwłoka zwiększa zagrożenie dla zdrowia i życia chorego. Najszybciej jest podać lek z zasobów własnych chorego. Jeśli nie jest to możliwe koncentrat należy sprowadzić z najbliższego RCKiK lub przewieźć na SOR szpitala, w którym został utworzony depozyt czynników krzepnięcia. W każdym przypadku należy skonsultować się z lekarzem najbliższego ośrodka leczenia hemofilii (numery telefonów powinny znajdować się na każdym szpitalnym oddziale ratunkowym) lub z ośrodkiem leczącym pacjenta (numery telefonu podane są w „Karcie chorego na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne”)

W przypadku hemofilii powikłanej inhibitorem o dużym mianie zamiast leczenia substytucyjnego należy zastosować leczenie omijające.

Jeśli pacjent nie otrzymał zabezpieczenia hemostatycznego nie może być poddany żadnemu zabiegowi inwazyjnemu.

## **Podsumowanie**

Chorzy na hemofilię stanowią niewielki procent populacji. Jednak ze względu na wysokie koszty leczenia, trudności w rehabilitacji i konieczność częstych kontaktów z lekarzem choroba ta stwarza wiele problemów natury społecznej. Bezpośrednio wpływa na jakość życia pacjenta i jego rodziny. Badania pokazują jednak, że dostęp do profilaktyki niedoborowym czynnikiem krzepnięcia już od wczesnego dzieciństwa stwarza możliwości kontrolowania choroby i prowadzenia normalnego i aktywnego trybu życia, a dostawy domowe minimalizują problem trudności w dostępie do koncentratów czynnika i sprzętu niezbędnego przy podawaniu leku. Ogromne zmiany jakie dokonały się w opiece i dostępie do świadczeń w ciągu ostatnich 20 lat pozwalają z optymizmem spoglądać w przyszłość. Badania nad koncentratami czynników krzepnięcia o przedłużonym uwalnianiu (w 2015 roku w UE zarejestrowano koncentrat rekombinowanego czynnika VIII połączonego z fragmentem Fc immunoglobuliny, którego  $T_{1/2}$  jest około 1,5 raza dłuższy w porównaniu ze standardowym rFVIII) pozwoliły wydłużyć czas pomiędzy wstrzyknięciami do ok. 3-5dni. Badania wykazały także skuteczność i bezpieczeństwo w osłonie hemostatycznej interwencji chirurgicznych. Prowadzone są

również badania nad terapią genową, której powodzenie byłoby szansą na złagodzenie objawów choroby lub jej całkowite wyleczenie.

## Literatura

1. Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J.; „Farmakologia ogólna i kliniczna” Trevor; Wydawnictwo CZELEJ 2012
2. Windyga J., Baran B., Odnoczko E., Grodzicki T.; „Wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A u chorych w podeszłym wieku” *Varia Medica*, nr 1, T. 5, 2021
3. Odnoczko E., Windyga J.; Genetic testing in hemophilia A diagnostics, *Hematologia*, 5(3), 193-202, 2014
4. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., Łaguna P., Łętowska M., Mital A., Młynarski W., Musiał J., Trelński J., Undas A., Urański T., Zdziarska J., Podolak-Dawidziak M.; Emicizumab (Hemlibra®) u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII — wytyczne Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
5. Hematoonkologia.pl
6. Hemlibra - Kata Charakterystyki Produktu Leczniczego
7. HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Modeately Severe Hemophilia B Patients *ClinicalTrials.gov*
8. Łaguna P., Klukowska A.; Postępowanie z dziećmi chorymi na hemofilię powikłaną inhibitorem, *Journal of Transfusion Medicine*,10(1),12-18, 2017
9. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., Łętowska M., Mital A., Musiał J., Peregud-Pogorzelski J., Podolak-Dawidziak M., Trelński J., Undas A., Urański T., Zdziarska J., Zawilska K.; Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane), *Acta haematologica polonica* 47, 86–114, 2016
10. [www.gov.pl/web/zdrowie/programy-polityki-zdrowotnej](http://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-polityki-zdrowotnej)
11. [www.gov.pl/web/zdrowie/programy-lekowe](http://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-lekowe)