

Staranje bolnikov s hudo obliko hemofilije: zapleti in pridružene bolezni

Ageing patients with severe haemophilia: complications and comorbidities

Saša Anžej Doma,¹ Irena Preložnik Zupan,² Dušan Andoljšek,² Majda Benedik Dolničar³

¹ Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 1000 Ljubljana

² Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 1000 Ljubljana

³ Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Irena Preložnik Zupan, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 1000 Ljubljana
E-mail: ipzupan@gmail.com; irena.zupan@kclj.si

Ključne besede:

hemofilija, daljša življenjska doba, bolezni starajoče populacije

Key words:

haemophilia, increase in life expectancy, diseases of ageing population

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81 supl 2: II-153–60

Prispelo: 8. maj 2012,
Sprejeto: 5. jul. 2012

Izveček

Izhodišča: Napredek v zdravljenju hemofilije je pomembno podaljšal življenjsko dobo bolnikov. Pojavljajo se bolezni, ki jih prej v tej populaciji nismo srečevali, saj so bolniki umirali mlajši. S starostjo se povečuje prevalenca zapletov hemofilije, pojavljajo pa se tudi sodobne bolezni starajoče populacije.

Metode: Pregledali smo bolnike s hudo obliko hemofilije A in B, stare 40 let in več. Opravili smo pogovor, klinični pregled in laboratorijske preiskave.

Rezultati: V Sloveniji imamo 35 bolnikov s hudo hemofilijo, starejših od 40 let; 34 s hemofilijo A in 1 bolnika s hemofilijo B. Povprečna starost je 49,9 let (razpon 40–65 let). Ugotovili smo 100-odstotno okuženost s HCV, večinoma kronični hepatitis. Okuženost s HIV je majhna, 11,8 %. Vsi bolniki imajo artropatijo. 42,9 % jih prejema sekundarno profilakso. Ishemično bolezen srca ima en bolnik (2,9 %). Prevalenca arterijske hipertenzije je 38,2 %, sladkorne bolezni 2,9 %, hiperholesterolemije 45,2 %, 21,2 % je kadilcev. Povprečen indeks telesne mase je 25,3. Inhibitorje sta razvila 2 od 34 bolnikov s hemofilijo A. Fakultetno izobrazbo ima 23,5 % bolnikov, 23,5 % jih opravlja redno službo, lastno družino z otroki ima 57,1 %. Povprečna subjektivna ocena kakovosti življenja (1 do 10) je 6,83.

Zaključki: Podatki so primerljivi z evropsko populacijo. Visok delež bolnikov ima redno sekundarno profilakso, ki jo še povečujemo. Izstopata majhna okuženost s HIV, ki je posledica zdravljenja s slovenskimi krvnimi pripravki v preteklosti, in majhen delež inhibitorjev. Številka hemofilikov je premajhna, da bi lahko zaključili, da so vzrok manjšemu pojavljanju inhibitorjev mutacije v genu za faktor VIII. V dejavnih tveganja za kardiovaskularne bolezni ni pomembnejših razlik glede na splošno populacijo.

Abstract

Background: Advances in the treatment of haemophilia patients have led to a significant increase in life expectancy. Diseases and conditions developing now were not previously encountered in this population group as patients were dying younger. Prevalence of haemophilia-associated complications is increasing with age and modern diseases of ageing population are developing as well.

Methods: The review included patients with severe haemophilia A or B and ≥ 40 years of age. Patient interview, physical examination and laboratory tests were performed.

Results: In Slovenia, there are 35 patients with severe haemophilia, aged ≥ 40 years; 34 patients with haemophilia A and 1 patient with haemophilia B. Their mean age is 49.9 (range: 40–65) years. The hepatitis C virus infection rate is 100 %, in most cases chronic hepatitis. The HIV infection rate is low, 11.8 %. All patients suffer from arthropathy; 42.9 % receive prophylactic treatment. One patient (2.9 %) suffers from ischaemic heart disease. The prevalence of arterial hypertension is 38.2 %, of diabetes 2.9 %, of hypercholesterolemia 45.2 %; 21.2 % of patients are smokers. The mean body mass index is 25.3. Inhibitors developed in 2 of 34 patients. 23.5 % of the patients have university degree, 23.5 % have a full-time job and 57.1 % have family with children. The mean subjective quality-of-life score (1 to 10) is 6.83.

Conclusions: Our data are comparable with other European countries. A high proportion of older haemophilia patients have secondary prophylaxis, and the usage has even increased recently. There is a strikingly low HIV infection prevalence due to treatment with local Slovenian plasma concentrate in the past and low presence of inhibitors. The number of haemophilia pa-

tients in Slovenia is too small to conclude that mutations in the factor VIII gene are reason for

that. Cardiovascular risk factors do not differ in comparison to the general population.

Uvod

Hemofilija A in B sta motnji strjevanja krvi, ki ju povzroča prirojeno pomanjkanje koagulacijskega faktorja (F) VIII oz. IX. Klinična slika sovпада s stopnjo pomanjkanja F, pri čemer govorimo o hudi obliki hemofilije, kadar je aktivnost F pod 1 %. Ta oblika je povezana z najtežjo klinično sliko, ki se kaže s spontanimi ali sproženimi krvavitvami v sklepe, mišice, prebavila in centralni živčni sistem (CŽS), kar ob nezdravljenju ali nezadostnem zdravljenju vodi v hudo invalidnost ali smrt. V redkih primerih se spontane krvavitve pojavljajo pri bolnikih s srednje hudo obliko bolezni (aktivnost F 1–5 %), bolniki z lahko obliko bolezni (aktivnost F > 5 %) praviloma nimajo spontanih krvavitev, temveč se te pojavijo ob poškodbi ali po operacijskem posegu.¹

Še pred 15 leti in več je bila življenjska doba bolnikov s hudo obliko hemofilije pomembno skrajšana, obsežne krvavitve, tudi v CŽS, so bile glavni razlog smrti. Napredek v nadomestnem zdravljenju z manjkajočimi faktorji strjevanja krvi, razvoj specializiranih centrov za oskrbo hemofilikov, zdravljenje na domu in profilaktično zdravljenje je pomembno zmanjšalo obolevnost hemofilikov, izboljšalo kakovost življenja in prispevalo k podaljšanju življenjske dobe, ki se je že močno približala zdravi populaciji.²

S podaljšano življenjsko dobo so se pojavile tudi pri hemofilikih moderne bolezni odrasle dobe, kot so rak, sladkorna bolezen in kardiovaskularne bolezni, ki jih v preteklih letih, ob kratki življenjski dobi, pri hemofiliku nismo srečevali. Imamo nov izziv, kako opraviti varno diagnostiko in zdravljenje sodobnih bolezni pri hemofiliku. V zadnjih letih so se po svetu oblikovale raziskovalne skupine, ki ocenjujejo pogostost pridruženih bolezni in pripravljajo priporočila oziroma smernice za diagnostiko in zdravljenje. V prispevku prikazujemo stanje slovenske populacije hemofilikov s hudo obliko bolezni, starejših od 40 let.

Namen in metode dela

Pregledali smo populacijo hemofilikov, starih 40 let in več, s hudo obliko bolezni v Sloveniji. Ugotavljali smo zaplete osnovne bolezni, način zdravljenja in spremljajoče bolezni. Vsem bolnikom smo poslali pisno vabilo in jih nato še po telefonu povabili na pogovor in pregled. Pogovor je vseboval vprašanja o načinu zdravljenja (profilaktično ali po potrebi), morebitnih okužbah (HIV, HCV), prisotnosti inhibitorjev, dejavnikih tveganja za kardiovaskularne bolezni (arterijska hipertenzija, hiperholesterolemija, kajenje), pridruženih boleznih (sladkorna bolezen, ishemična bolezen srca, malignomi in morebitne druge bolezni) ter socialni vključenosti bolnikov (končana izobrazba, služba, družina in otroci). Vsakega bolnika smo tudi povprašali po subjektivni oceni kakovosti svojega življenja (glede na to, da imajo kronično bolezen, ki nekatere lahko močno ovira pri vsakodnevnih opravilih), ki so jo opredelili od 1 do 10 (1-zelo slabo, 10-zelo dobro).

Pregled bolnika je zajemal izmero teže in višine, krvnega tlaka ter splošni status z dodatnim poudarkom na pregledu sklepov. Podatke smo dopolnili z ustreznimi laboratorijskimi preiskavami (krvno sliko z diferencialno belo krvno sliko, biokemične preiskave, vključujoč kazalce jetrne in ledvične funkcije, krvni sladkor, aktivnosti faktorja VIII/IX in inhibitorje, lipidogram, urin, PSA ter ščitnične hormone, serologijo na viruse hepatitisa in HIV). Vsem bolnikom smo posneli EKG ter jih po potrebi napotili na dodatne specialistične preglede ali preiskave (ortoped, UZ srca, UZ trebuha, rentgenogram pljuč).

Na pregled jih je prišlo 28, s 5 smo se pogovorili po telefonu, eden je bil v tem času hospitaliziran na oddelku, z 1 bolnikom pa nismo uspeli vzpostaviti stika. Pri bolnikih, ki niso prišli na pregled, smo potrebne manjkajoče podatke pridobili iz zdravstvene dokumentacije.

Statistični izračun je narejen na vzorcu toliko bolnikov, za kolikor je bila dostopna večina podatkov (v večini primerov za 34 bolnikov).

Rezultati

Po podatkih Registra hemofilikov smo imeli v avgustu 2011 v Sloveniji 203 bolnike s hemofilijo (Tabela 1); od tega 182 (89,7 %) bolnikov s hemofilijo A in 21 (10,3 %) bolnikov s hemofilijo B. Bolnikov s hudo obliko bolezni, starejših od 40 let, je 35; 34 s hemofilijo A in 1 s hemofilijo B. Najstarejši bolnik je star 65 let. Lastnosti naše skupine bolnikov predstavljamo v Tabeli 2. Za enega bolnika mnogih podatkov nismo imeli, zato smo ga izključili iz analize.

Med bolniki s kronično okužbo s HCV jih ima 16 kronični hepatitis (neuspešno zdravljenje, še nezaključeno zdravljenje ali prekinjeno zdravljenje), 13 ozdravljeni hepatitis, 1 cirozo, 4 pa imajo kronično okužbo in nikoli niso imeli znakov hepatitisa. Za enega bolnika nismo imeli podatka.

Imamo 4 bolnike, starejše od 40 let, okužene s HIV, ostali trije so mlajši. Vse vodi specialist za infekcijske bolezni.

Inhibitorji oz. aloprotitelesa za F VIII so prisotna pri enem bolniku v skupini nad 40 let.

13 (38,2 %) bolnikov ima arterijsko hipertenzijo, ki je definirana kot arterijski tlak $\geq 140/90$ mm Hg oziroma, da je bolnik že zdravljeno z antihipertenzivnimi zdravili. Pri 14 (45,2 %) bolnikih smo ugotavljali visoke vrednosti lipidov ali pa so se že zdravili s statini. Hiperholesterolemija je bila definirana

kot vrednost celokupnega holesterola $\geq 5,0$ mmol/L in/ali LDL $\geq 3,0$ mmol/L oziroma, da je bolnik že zdravljeno s statini.

Razpravljanje

Pred letom 1940 je bilo zdravljenje hemofilije predvsem podporno, bolniki so prejeli transfuzije polne krvi ali sveže plazme, ki so vsebovale majhne količine manjkajočega koagulacijskega faktorja. V tem času je bila povprečna življenjska doba bolnikov 27 let. Z razvojem transfuzijske medicine po drugi svetovni vojni se je pričakovana življenjska doba hemofilikov povečala, tako da je okoli leta 1960 znašala okoli 39 let. L.1964 so napravili krioprecipitat, bogat s faktorjem VIII in fibrinogenom.³ V Sloveniji so pričeli izdelovati krioprecipitat na Zavodu Republike Slovenije za transfuzijsko medicino v Ljubljani 1967 leta. Nekateri bolniki so ga prejeli tudi na domu, s čimer se je življenje pomembno spremenilo. Istega leta je bil ustanovljen tudi Center Republike Slovenije za hemofilijo, ki je pričel s celostno obravnavo hemofilikov od otroštva do odrasle dobe in v tej obliki prispeval k boljši kakovosti življenja in daljši življenjski dobi.^{4,5} Radikalno izboljšanje v zdravljenju hemofilije pa so v 70. letih prejšnjega stoletja pomenili razvoj in uporaba faktorjev strjevanja krvi, ki so jih pridobili iz plazme različnih dajalcev. V Sloveniji smo imeli od leta 1991 koncentrat FVIII in IX iz slovenske plazme (pogodba med Zavodom za transfuzijsko medicino in podjetjem Octapharma). Posledično so bolniki s hemofilijo lahko redno hodili v šolo, službo in celo potovali.^{6,7}

Tabela 1: Bolniki s hemofilijo v Sloveniji (podatki iz registra hemofilikov, avgust 2011).

Število vseh bolnikov s hemofilijo: 203			
		skupaj	≥ 40 let
HEMOFILIJA A	huda	82	34
	srednja	16	5
	lahka	84	39
HEMOFILIJA B	huda	6	1
	srednja	9	5
	lahka	6	3

Na žalost se je z uporabo teh koncentratov pred uvedbo virusne inaktivacije plazme pojavil prenos okužb z virusi hepatitisa B, C (HCV) in virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

Ko je bilo v svetu največ prenosa okužb s krvjo, zlasti v letih 1972–1985, se je življenjska doba bolnikov s hudo hemofilijo skrajšala iz 63 let na 59 let. Če pa iz statistične obravnave izključimo okužene bolnike, se je pričakovana starost celotne populacije hemofilikov zvečala na 74 let, kar je skoraj primerljivo z zdravo populacijo.⁸ S tem se seveda povečuje delež starejših hemofilikov. V ZDA je vseh bolnikov s hemofilijo A in B (vse oblike), starejših od 45 let, 15 %, starejših od 65 let pa 2 %. Pri pregledu skupine bolnikov s hudo obliko hemofilije je starejših od 65 let le 1 %. V naši skupini imamo enega bolnika (2,9 %) v starosti 65 let. V Italiji je odstotek vseh hemofilikov, starih 65 let in več, 6,4 %.²

Nadaljnji razvoj je šel v izboljšanje krvnih pripravkov v smislu večje virusne čistosti³ in rekombinantne tehnologije. L.1984 se je začel razvoj rekombinantnega faktorja VIII (rFVIII). Za klinično uporabo je bil na voljo po letu 1992, v Sloveniji za enega bolnika že leta 1997, širša uporaba rFVIII pa se je začela v Sloveniji leta 2004. Teoretično bi bil prenos virusa še možen z uporabo rekombinantnih faktorjev prve generacije, vendar tega v praksi nismo potrdili. V zadnjih letih je pozornost usmerjena na prenos nevirusnih patogenov, kot so npr. prioni, ki povzročajo Creutzfeldt-Jakobovo bolezen. Rekombinantni faktor IX je na voljo zadnjih nekaj let³, v Sloveniji ga še ne uporabljamo. Ker proizvodnja rekombinantnih faktorjev ni vezana na zalogo plazme, je postalo zdravlilo bolj dostopno. Ob dobrih izkušnjah preventivnega zdravljenja pa se je spremenil koncept zdravljenja bolnikov s hemofilijo. Če so se prej večinoma zdravili 'on-demand' (prejemanje zdravila ob krvavitvi po potrebi) – manjkajoči faktor so nadomestili takoj po nastopu simptomov krvavitve, se zdaj uveljavlja profilaktično jemanje faktorja, ob čemer v idealnih pogojih do krvavitev sploh ne pride. Namen profilaktičnega jemanja manjkajočega koagulacijskega faktorja je vzdrževanje ravni faktorja nad 1 %, kar ubla-

ži fenotip bolezni in prepreči spontane krvavitve in razvoj ali poslabšanje kronične artropatije, odvisno od starosti in prizadetosti bolnika. Iz tega sledi tudi manj bolnišničnih obravnav, zmanjšanje krvavitev zaradi poškodb in večja aktivnost; vse te prednosti tudi ekonomsko prevladajo nad stroški zdravljenja, vendar na daljše obdobje.^{6,7} Primarno profilakso imenujemo profilaktično jemanje faktorja vse od zgodnjega otroštva dalje, prične se pred prvo krvavitvijo ali po prvi oz. drugi krvavitvi v sklep, medtem ko sekundarna profilaksa pomeni preprečevanje nadaljnjih krvavitev potem, ko jih je bolnik že nekaj utrpel. S profilakso moramo začeti zgodaj, da preprečimo sklepne okvare oz. t. i. hemofilno artropatijo.^{3,6}

Obravnavali smo 35 bolnikov s hudo obliko hemofilije, starih nad 40 let, kar predstavlja 17,2 % slovenske populacije bolnikov s hemofilijo. 23,5 % naših bolnikov je doseglo fakultetno izobrazbo, kar presega izobrazbo splošne populacije do 65 let v Sloveniji po statističnih podatkih.⁹ Prav tolikšen delež (23,5 %) opravlja službo s polnim delovnim časom, invalidsko upokojenih je 18/34 bolnikov (52,9 %). Lastno družino z otroki si je ustvarilo 57,1 % bolnikov.

Vsi naši preiskovanci so bili okuženi s hepatitisom C. Glede na ameriške podatke naj bi bilo 85–93 % bolnikov s hemofilijo, rojenih pred letom 1975, okuženih s HCV in 27–51 % s HBV.² Med letoma 1978 in 1986 so bili hemofiliki izpostavljeni tudi prenosu okužbe s HIV. V ZDA naj bi bilo kar 80 % hemofilikov okuženih s HIV, največ se jih je okužilo v letih 1982–83, na Nizozemskem pa poročajo le o 16-odstotni okuženosti. V naši skupini obravnavanih bolnikov je ta odstotek še nižji (11,8 %). Tudi če pogledamo celotno populacijo hemofilikov (glej rezultate) je bilo med hemofiliki A okuženih 3,4 % bolnikov, slabše je bilo med hemofiliki B, kjer je bilo okuženih skupno 32 % bolnikov. Razlog je, da so bili takrat zdravljeni z uvoženimi koncentraty FIX in ne več s plazmo slovenskih krvodajalcev. Hemofiliki A pa so prejeli uvožen koncentrat le ob operacijskih posegih, sicer pa krioprecipitat, narejen iz plazme slovenskih krvodajalcev. Ob testiranju leta 1985 je bilo s HIV okuženih 15 bolnikov, 6 bolnikov s hemofilijo A (od

takrat registriranih 176 bolnikov – 3,4 %) in 9 bolnikov s hemofilijo B (od takrat registriranih 28 bolnikov – 32 %). Od teh sta umrla 2/6 bolnikov s hemofilijo A in 6/9 bolnikov s hemofilijo B. Z razvojem HAART (highly active antiretroviral therapy) v letu 1996 je prišlo do pomembnega upada s HIV povezane obolevnosti in smrtnosti. Po drugi strani pa je porasla smrtnost zaradi jetrnih bolezni. Danes je jetrna bolezen glavni razlog smrtnosti pri bolnikih s hemofilijo in HCV okužbo, pri tistih s sočasno okužbo HIV pa bolezen tudi hitreje napreduje.¹⁰ Večina hemofilikov s HIV ima tudi okužbo s HCV. Pri naši skupini bolnikov smo večinoma ugotavljali kronični hepatitis (pri 16 bolnikih), le pri enem bolniku je razvita jetrna ciroza. V Sloveniji je v zadnjih letih (2006) umrl le en bolnik zaradi hepatocelularnega karcinoma, ki sicer v svetu postaja glavni vzrok umrljivosti med starejšimi bolniki s hemofilijo. Tveganje zanj narašča s starostjo. Zapletov, povezanih s HIV (ne-Hodgkinov

limfom, bazaliom in Kaposijev sarkom)¹¹, v naši skupini bolnikov nismo ugotavljali in tudi pred leti jih ni bilo.

Sklepne bolezni ostajajo glavni razlog invalidnosti pri starejši populaciji hemofilikov. Večina bolnikov s hudo obliko hemofilije, starejših od 65 let, ima artropatijo 4–6 sklepov, ki so bili najpogosteje tarča krvavitav (kolena, gležnji in komolci).² Artropatija zaradi bolečin, deformacij in posledične mišične šibkosti ter zmanjšane propriocepcije povzroča manjšo gibljivost, večje tveganje za padce, kar močno omejuje vsakdanje življenje in povzroča socialno osamitev.^{11,12} Značke artropatije smo ugotavljali pri vseh naših obravnavanih bolnikih. Velik delež obravnavanih bolnikov je bil že zgodaj invalidsko upokojen. Zaradi bolečin jemljejo različne analgetike, kar prinaša dodatne zaplete (gastrointestinalne krvavitve ob nesteroidnih analgetikih in jetrna okvara po paracetamolu).² Pri naših bolnikih nismo ugotavljali teh težav. V neki raziskavi so pokazali, da je

Tabela 2: Značilnosti pregledane skupine bolnikov s hudo hemofilijo.

število bolnikov s hudo hemofilijo, starih ≥ 40 let	34/hemofilija A, 1/hemofilija B
starost	40–65, povpr. 49,9 let
okužba s HCV	34/34 (100 %)
okužba s HIV	4/34 (11,8 %)
prisotnost inhibitorjev	1/34 (2,9 %)
prisotnost artropatije	34/34 (100 %)
sekundarna redna profilaksa	15/34 (42,9 %)
indeks telesne mase (ITM)	povpr. 25,3
arterijska hipertenzija	13/34 (38,2 %)
hiperholesterolemija	14/31 (45,2 %)
sladkorna bolezen tipa 2	1/34 (2,9 %)
ishemična bolezen srca	1/34 (2,9 %)
kajenje	7/33 (21,2 %)
povprečna ocena kakovosti življenja (1–10)	6,83
fakultetna izobrazba	8/34 (23,5 %)
delo za polni delovni čas	8/34 (23,5 %)
družina in otroci	20/35 (57,1 %)

HCV–virus hepatitis C, HIV– virus humane imunske pomanjkljivosti

edini napovedni dejavnik artropatije starost, pri kateri so začeli profilaktično zdravljenje. Kljub temu, da sekundarna profilaksa ne more povrniti sprememb, nastalih zaradi kronične artropatije, pa lahko nekoliko zavre napredovanje, zmanjša pogostnost krvavitve in s tem število bolnišničnih sprejemov in izgubljenih delovnih/učnih dni takega bolnika.³ Pri nas je na sekundarni profilaksi 42,9 % obravnavanih bolnikov, kar je primerljivo z razvitimi evropskimi državami². Pomembna je tudi redna fizioterapija oziroma vsakodnevne vaje.¹³ Slovenski hemofiliki imajo od leta 2003 v ta namen dvakrat tedensko v Ljubljani, na Ortopedski kliniki, organizirano specializirano fizioterapijo.

Prisotnost inhibitorjev je v naši obravnavani populaciji majhna (glej rezultate). V letih od 1977 do 2011 smo pri 15 bolnikih s hemofilijo A ugotavljali prisotnost inhibitorjev. 14 bolnikov je imelo visoko raven protiteles (high titer responders), en bolnik pa nizko raven protiteles (low titer responder). Pri 6 bolnikih je bilo zdravljenje uspešno (5 bolnikov z indukcijo imunske tolerance, 1 bolnik z monoklonskim protitelesom rituximabom), 7 bolnikov je umrlo (4 zaradi krvavitve, 3 zaradi drugih vzrokov – Duchennova mišična distrofija, Hurlerjev sindrom, prometna nesreča). Le en bolnik v skupini še ima inhibitorje, eden se uspešno zdravi z indukcijo imunske tolerance. Glede na angleške podatke naj bi bilo tveganje za razvoj inhibitorjev pri hemofiliji A nekje med 20 in 36 %. Pri lahki in srednji hemofiliji je to tveganje manjše, prav tako je precej nižje pri hemofiliji B. Tveganje za nastanek inhibitorjev je večje pri bolnikih z nekaterimi mutacijami (inverzija introna 22 ali introna 1, velike delecije pri hudi hemofiliji A, oziroma točkovne mutacije kot npr.: Arg531Cys pri lahki hemofiliji A). Po dosedanjih izkušnjah je pomemben za razvoj inhibitorjev tudi način uvajanja primarne preventive, predvsem prvih 30 dajanj koncentrata manjkajočega faktorja.² Razlog nizkemu deležu inhibitorjev pri naših bolnikih je morda v tem, da med mutacijami za hemofilijo nimamo velikih delecij, da nimamo inverzije introna 1 (običajno v 5 %). Ti podatki niso zajeti med našimi rezultati. Premajhna pa je

celotna številka hemofilikov, da bi lahko to tudi zaključili.

V razvitem svetu so kardiovaskularne bolezni glavni razlog smrtnosti z ishemično boleznijo srca in možgansko kapjo na prvem mestu. Z višjo starostjo hemofilikov se tudi med njimi pojavljajo kardiovaskularnih bolezni (KVB), kar prej niso pogosto opažali.⁸ Pri naših bolnikih smo ugotovili 38,2 % prevalence arterijske hipertenzije, 45,2 % prisotnosti hiperholesterolemije, 2,9 % prisotnosti sladkorne bolezni in 21,2 % prisotnost kajenja. Povprečen indeks telesne mase pri naših bolnikih je 25,3, pretežkih (ITM > 25) je 16 bolnikov. Navedeni odstotki so primerljivi s splošno slovensko populacijo brez hemofilije.¹³⁻¹⁵ Nakazan pa je trend, ki ga opisujejo tudi drugi, namreč, da je arterijske hipertenzije med hemofiliki več, hiperlipidemije pa nekoliko manj kot pri ostali populaciji.¹¹ Ishemično bolezen srca (IBS) ima le 1 bolnik, ki je že prebolel miokardni infarkt. Kroničnih motenj ritma, kot je kronična atrijska fibrilacija, med našo skupino bolnikov nismo ugotavljali. Pri hemofilikih so starost, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen in visoke maščobe v krvi sicer neodvisno in enako povezani s tveganjem za razvoj IBS kot pri ostali populaciji,¹⁶ ni pa povsem raziskano, ali je prevalenca teh dejavnikov pri hemofilikih kaj drugačna kot pri splošni populaciji. Pri pogostnosti sladkorne bolezni raziskovalci niso prišli do enotnih zaključkov.^{11,17} Večina epidemioloških raziskav je pokazala, da je pri hemofilikih tveganje za IBS manjše kot pri ostali populaciji.^{11,17-19} Umrljivost zaradi IBS je pri hemofilikih za 38–80 % manjša kot pri enako starih moških brez hemofilije.² Zmanjšano strjevanje krvi naj bi ščitilo pred razvojem tromboz, ni pa jasno, ali tudi pred aterosklerozo.¹⁹ Tudi debelina intime-medie, kot kazalec stopnje ateroskleroze, se v raziskavah pri hemofilikih ni pokazala nedvoumno tanjša.^{17,20} Neka druga raziskava, ki je primerjala uravnoteženi skupini hemofilikov in nehemofilikov po starosti, spolu in rasi, tudi ni pokazala razlik v koronarnih stenozah pri avtopsijah, niti v dejavnih tveganja (hiperholesterolemiji, hipertenziji, kajenju, sladkorni bolezni).² Zato se tudi pri hemofilikih priporoča preventiva kardiova-

skularnih boleznih, enako kot pri ostali populaciji. Po nekaterih in vitro poskusih naj bi pomanjkanje FVIII zmanjšalo sposobnost nastanka okluzivnih trombov. Druge raziskave razlagajo, da prav s profilaktičnim zdravljenjem hemofilikov ta 'zaščitni učinek' pomanjkanja FVIII izničimo. Podobno velja za faktor IX.^{16,17,19,20}

S starostjo tudi pri hemofiliji narašča tveganje za maligne bolezni. Le-te se pojavljajo najpogosteje v povezavi z jetrno boleznijo in HIV, incidenca drugih malignih boleznih pa v primerjavi s splošno populacijo pri hemofilikih ni povečana.² Med našimi bolniki ima eden meningeom in eden pljučnega raka, drugi bolniki so brez maligne bolezni.

Zaključek

Podaljšana življenjska doba bolnikov s hemofilijo je potrditev uspešnega razvoja zdravstvene oskrbe hemofilikov, še posebej v zadnjih dveh do treh desetletjih. Z njo prihaja skrb za nastanek novodobnih boleznih starejše dobe, kot so kardiovaskularne bolezni, rak in sladkorna bolezen. Raziskovanje je zato vedno bolj usmerjeno v odkrivanje optimalnih poti zdravljenja pridruženih boleznih starejših hemofilikov, ki zaradi nagnjenosti h krvavitvi zahtevajo večjo previdnost. V času odsotnosti jasnih smernic se ob srečanju s hemofilikom, ki ima pridruženo novodobno bolezen, držimo splošnih smernic in ustrezno nadomeščamo manjkajoči koagulacijski faktor.

Literatura

1. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias- from royal genes to gene therapy. Review article. *N Engl J Med* 2001; 344 (23): 1773-9.
2. Philipp C. The Aging Patient with Hemophilia: Complications, Comorbidities, and Management Issues. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 191-6.
3. Wong T, Recht M. Current Options and New Developments in the Treatment of Haemophilia. Review article. *Drugs* 2011; 71 (3): 305-20.
4. Benedik M. Organizacija Centra SR Slovenije za hemofilijo. *Zdrav Obzornik* 1983; 6: 325-34.
5. Glonar L. Vloga Zavoda SR Slovenije za transfuzijo krvi pri celostni oskrbi hemofilikov. *Zdrav Obzornik* 1983; 6: 335-6.
6. Thornburg CD. Prophylactic Factor Infusions for Patients with Hemophilia: Challenges with Treatment Adherence. Review article. *JCD* 2010; 2(1): 9-14.
7. Fischer K, Collins P, Bjoerkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Ewenstein B. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia* 2011; 17 (3): 433-8.
8. Mauser-Bunschoten EP, de Knecht-van Eekelen A, Smit C. Life expectancy and co-morbidity. In: Mauser-Bunschoten EP, de Knecht-van Eekelen A, Smit C. Aging with haemophilia. Medical and psychological impact. Utrecht: Van Creveldkliniek-Haematology; 2007. p.11-21.
9. Statistični urad Republike Slovenije. Statistični letopis Republike Slovenije 2010.
10. van der Ende ME. HIV in haemophilia: natural history and complications of treatment. In: Mauser-Bunschoten EP, de Knecht-van Eekelen A, Smit C. Aging with haemophilia. Medical and psychological impact. Utrecht: Van Creveldkliniek-Haematology; 2007. p. 41-6.
11. Dolan G. The challenge of an ageing hemophilic population. *Haemophilia* 2010; 16 Suppl 5: 11-6.
12. Heijnen L, de Kleijn P. Haemophilic arthropathy: rehabilitation and orthopedic surgery. In: Mauser-Bunschoten EP, de Knecht-van Eekelen A, Smit C. Aging with haemophilia. Medical and psychological impact. Utrecht: Van Creveldkliniek-Haematology; 2007. p. 33-9.
13. Bulc M, Fras Z, Zaletel-Kragelj L. Twelve-year Blood Pressure Dynamics in Adults in Ljubljana Area, Slovenia: Contribution of WHO Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention Program. *Croat Med J* 2006; 47(3): 469-77.
14. Bogdanovica I, Godfrey F, McNeill A, Britton J. Smoking prevalence in the European Union: a comparison of national and transnational prevalence survey methods and results. *Tob Control* 2011; 20 (1): e4: 1-9.
15. Fras Z, Maučec Zakotnik J, GovcEržen J, Luznar N, Leskošek BL et al. Zbornik ob letnem srečanju izvajalcev Nacionalnega programa primarne preventivne srčno-žilnih bolezni 2009. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2009.
16. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL, and the Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Prevalence and Risk Factors for Heart Disease Among Males with Hemophilia. *Am J Hematol* 2005; 79: 36-42.
17. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens REG. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thr Haemost* 2009; 7(2): 247-54.
18. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, Lee CA, Ludlam CA, Williams M. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007; 110: 815-25.
19. Peerlinck K. Cardiovascular disease. In: Mauser-Bunschoten EP, de Knecht-van Eekelen A, Smit C. Aging with haemophilia. Medical and psychological impact. Utrecht: Van Creveldkliniek-Haematology; 2007. p. 61-6.
20. Franchini M, Mannucci PM. Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia. *British J Haematol* 2009; 148: 522-33.