

Bolnik s hemofilijo v Sloveniji: od leta 1967 do danes

Patients with haemophilia in Slovenia: from 1967 until present

Majda Benedik Dolničar

UKC, Pediatrična klinika,
Klinični oddelek za
otroško hematologijo in
onkologijo, Nacionalni
center za hemofilijo,
Bohoričeva 20, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Majda Benedik Dolničar,
e: majda.benedik-
dolnicar@mf.uni-lj.si

Ključne besede:

nacionalni center;
register; celostna
obravnavna; centralizirana
oskrba; prirojena motnja
strjevanja krvi

Key words:

national centre; register;
comprehensive care;
centralized care;
inherited bleeding
disorders

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;
84: 383–91

Prispelo: 18. mar. 2014,
Sprejeto: 7. maj 2015

Izvleček:

Celostna oskrba bolnikov s hemofilijo in drugimi prirojenimi motnjami strjevanja krvi, ki sodijo med zelo redke bolezni, mora biti premišljeno organizirana. Zdravljenje krvavitev, njihovih posledic in zapletov ter preprečevanje krvavitev pri teh bolnikih je namreč zelo drago, vendar je neprimerno ali zgolj neustrezno organizirano zdravljenje poleg zdravstvene škode za bolnika še dražje, in sicer za bolnika in njegovo družino ter celotno skupnost. S pravilno obravnavo lahko danes bolnik s hemofilijo in drugimi prirojenimi motnjami strjevanja krvi dejansko živi normalno ustvarjalno življenje. Edino pojav inhibitorjev proti manjkajočemu faktorju strjevanja krvi lahko zelo zaplete zdravljenje, vendar danes ne usodno. Bolnika in njegovo družino je potrebno dobro seznaniti z naravo bolezni, s celostno obravnavo, in organiziranostjo obravnave, saj si lahko le malo zdravnikov in drugih zdravstvenih delavcev pridobi potrebne osebne izkušnje pri obravnavi teh bolnikov.

Abstract

The comprehensive management of patients with rare diseases, such as haemophilia and other bleeding disorders, must be organized with extreme care and systematically. The treatment of bleedings, their common consequences and complications as well as the enforcement of basic prevention measures can be very costly. However, the costs of subsequent consequences of an improper and inadequately organized treatment are much higher. Besides its negative medical impact on the patient himself, harm to the patient's family and the society as a whole can be substantial and severe. Today, with proper treatment, the patient with haemophilia or other bleeding disorders can lead a completely normal and creative life.

A potential cause of severe complications in patients with haemophilia and other bleeding disorders is the development of inhibitors against the missing coagulation factors, but today even this complication can be managed successfully.

Therefore, the vital task of medical staff is to inform the patient and his family about the nature of his disease as well as about the treatment, its characteristics and overall complexity. Only a few doctors and medical professionals dispose of and can acquire enough knowledge for the proper management and support of patients with haemophilia and other bleeding disorders, comparable to the experience of the patient living with his disease.

Uvod

Hemofilija je na X kromosom recesivno vezana motnja strjevanja krvi. Pojavnost je 1/10 000 moških pri hemofiliji A (HA) in 1/60 000 moških pri hemofiliji B (HB). Ženske so nosilke okvarjenega gena, njihovi sinovi zbolijo. Zelo redko jo odkrijemo tudi pri ženskah. Je takoj za von Willebrandovo boleznijo (VWB) najpogostejša prirojena motnja strjevanja krvi. Bolnikov s težko obliko hemofilije je približno 50 % od vseh, s težko VWB pa le 1–3 %. Zato je v celoti več težav z bolniki s hemofilijo. Pred odkritjem koncentratov faktorjev strjevanja krvi (v 50. letih Cohnova frakcija, bogata s faktorjem VIII (F VIII) in von Willebrandovim faktorjem (VWF), leta 1967 odkritje krioprecipitata) je bila življenjska doba hemofilikov s težko obliko bolezni 30 let, danes pa je v državah z visoko razvito medicino enaka kot pri osebah brez motnje strjevanja krvi.¹

V Sloveniji deluje neprekinjeno od leta 1967 ustanovljeni *Nacionalni center za hemofilijo (NCH)*, ki že skoraj pol stoletja pri obravnavi vseh bolnikov s prirojenimi motnjami strjevanja krvi povezuje zdravnike hematologe pediatre, hematologe interniste, transfuziologe in po potrebi zdravnike specialiste drugih strok (zlasti ortopede, infektologe).² NCH je izpolnil vsa merila, ki jih je potrebno izpolnjevati po standardih Svetovne federacije za hemofilijo (WFH) za pridobitev statusa centra za celostno obravnavo hemofilije (*angl.* Haemophilia comprehensive care centre – HCCC) že leta 1993, ko je uvedel še genetsko diagnostiko hemofilikov v Sloveniji, certifikat za evropski HCCC pa je pridobil 17. 3. 2014. NCH deluje v Sloveniji kot HCCC na terciarni ravni z dvema glavnima terapevtskima podenotama za zdravljenje: pediatrično na Kliničnem oddelku za hematološke bolezni Pediatrične klinike UKC Ljubljana in internistično na Kliničnem oddelku za hematološke bolezni Internih klinik UKC Ljubljana in z Zavodom za transfuzijsko medicino (ZTM) v Ljubljani kot enoto, ki skrbi za nabavo potrebnih faktorjev strjevanja krvi za nadomestno zdravljenje bolnikov s hemofilijo in drugih prirojenih motenj strjevanja krvi.

NCH sodeluje z drugimi terapevtskimi centri v državi, nudi svetovanje za bolnike, bližnje sorodnike in zdravnike različnih specialnosti v zvezi z obravnavo bolnikov z motnjami strjevanja krvi ter opravi registracijo bolnikov v nacionalni register z izdajo izkaznice z vpisanimi diagnostičnimi izvidi in navodilom za zdravljenje v nujnih primerih. Organizira in nadzira ter uvaja (samo)terapijo na domu in preventivno oz. profilaktično terapijo, izvaja raziskovalni program in se vključuje v mednarodne študije. NCH nudi bolnikom s prirojenimi motnjami strjevanja krvi, zlasti pa prenašalkam hemofilije, genetski nasvet.

Vsi bolniki z motnjami strjevanja krvi so obvezno redno (otroci vsakih 3 do 6 mesecev, odrasli vsaj enkrat letno) pregledani v NCH.

Register bolnikov s prirojenimi motnjami strjevanja krvi (RB) je v Sloveniji aktiven od ustanovitve NCH leta 1967, v računalniški obliki pa deluje od leta 1998. RB vodi NCH, financira pa ga od vsega začetka Društvo hemofilikov Slovenije (DHS). RB je bil uradno priznan na podlagi Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva 21. 7. 2000.³

Danes je v RB vključenih 188 (83 s težko stopnjo) bolnikov s HA, 22 (8 s težko) s HB, 174 s VWB (11 s težko obliko) in 110 s še redkejšimi prirojenimi motnjami strjevanja krvi.

Zdravstvena dokumentalistka, pooblaščenka NCH, vnaša splošne podatke (EMŠO, številka zdravstvenega zavarovanja, ime in priimek, naslov, rodbinske vezi), diagnozo, tip in podtip bolezni (z odločilnimi diagnostičnimi podatki), vse epizode nadomestnega zdravljenja s faktorji strjevanja krvi kjer koli v državi ali doma, vzrok, odmerek v mednarodnih enotah, ime in serijsko številko faktorja za vsakega bolnika s prirojeno motnjo strjevanja krvi. Pripravlja tudi statistične prikaze za posameznika in populacijo. Tako je zagotovljena 100-odstotna sledljivost nadomestnega zdravljenja. Zbirno celoletno poročilo o zdravljenju posameznika, ki vsebuje porabo enot faktorja za nadomestno zdravljenje na kg telesne

teže, vse krvavitve, urejene po času, mestu oz. vzrokih za nadomestno zdravljenje in profilaktično zdravljenje, prejme odgovorni hematolog NCH v začetku naslednjega koledarskega leta oz. najkasneje takrat, ko je bolnik na kontrolnem pregledu. Zbirno letno poročilo za celotno populacijo bolnikov s prirojeno motnjo strjevanja krvi sestavlja poraba vseh faktorjev strjevanja krvi v Sloveniji, za hemofilijo A preračunano na prebivalca Slovenije.

NCH v Sloveniji (sedež na Bohoričevi 20 v Ljubljani) ves čas sodeluje z *Društvom hemofilikov Slovenije (DHS)*, ki je bilo ustanovljeno leta 1980, in prek njega izvaja zdravstveno-vzgojne programe. V svoji organizacijski shemi ima DHS *Strokovni svet (SS DHS)*. Sestavljajo ga zdravniki specialisti NCH. SS DHS, ki ga ob soglasju terapevtskih enot NCH imenuje DHS, vsako leto sprejme smernice za nabavo faktorjev za nadomestno zdravljenje in razpravlja o organizacijskih in drugih pomembnih vidikih zdravljenja. Pri sejah enakovredno sodelujeta dva predstavnika izmed bolnikov z motnjo strjevanja krvi, praviloma predsednik in tajnik DHS.

V Sloveniji je leta 1990 SSDH predložil tedanji Skupščini Republike Slovenije *Memorandum o varnem nadomestnem zdravljenju hemofilikov* (prenehanje zdravljenja s krioprecipitatom, uvedba visoko prečiščenih koncentratov faktorja VIII in IX). Na svoji 3. seji je Zdravstveni svet R Slovenije 25. 9. 1990 *Memorandum* sprejel kot nacionalno zdravstvenopolitično usmeritev. Sprejeta je bila naslednja organizacijska shema: nabava faktorjev FVIII in IX za centralni sklad na Zavodu za transfuzijo krvi (ZTK, danes ZTM) in predelava v Sloveniji zbrane plazme prostovoljnih dajalcev v tujini v plazemske komponente. Republiška uprava za zdravstveno varstvo (RUZV) je sprejela sistem, da plačuje izdaje faktorja VIII in IX Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) neposredno ZTK na podlagi posebnih dokumentov *naročilnic/receptov v 3 izvodih (za NCH, ZTK, RUZV)*. *Določila je 5 pooblaščenih zdravnikov NCH za predpisovanje koncentratov*. V praksi se je to uveljavilo 1. 2. 1991. Zaradi prevelikega zamika pri plačevanju je bil konec leta 1991 ogrožen obstoj ZTK

in s tem življenje hemofilikov. Zato sta 4. 12. 1991 ZTK, NCH Slovenije in DH pisala *Ministrstvu za zdravje (MZ)* dopis z naslovom *Kritično stanje oskrbe s faktorji strjevanja za hemofilike*.

Leta 1992 se je nato nadaljevala redna centralizirana oskrba z varnimi faktorji strjevanja krvi za hemofilike na ZTK z rednim neposrednim plačevanjem ZZZS ZTM po pogodbi.

Sistem od takrat naprej zagotavlja nabavo čim varnejših pripravkov za nadomestno zdravljenje ob soodločanju predstavnikov bolnikov z letnim načrtovanjem ter z usklajevanjem nabavnih cen. Na ta način so z neposredno poravnavo računov med ZTM in ZZZS povsem razbremenjeni proračuni vseh zdravstvenih ustanov za draga zdravila za hemofilike. To je v skladu z dogovorom WHO/WFH/ISTH leta 2002 v Londonu in priporočili WFH iz leta 2008.^{4,5} V Nemčiji zakon (*Arzneimittelgesetz Germany*, § 47) omogoča edino izjemo pri izdajanju zdravil bolniku ravno pri pripravkih za nadomestno zdravljenje hemofilikov tako, da jih bolniku v roke izroča pooblaščen zdravnik, odgovoren za izvajanje zdravljenja na domu.

Januarja 1986 je bilo v Sloveniji ugotovljeno, da so pri zdravljenih bolnikih s HA komercialni koncentradi faktorja VIII povzročili okužbo z *virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV)* pri 5 bolnikih, pri enem pa jo je povzročil krioprecipitat, narejen iz plazme slovenskega državljanca, ki je bil prehodno v Afriki, pri 9 s HB pa uvoženi koncentradi FIX. Pri vseh zdravljenih bolnikih s HA je bilo leta 1993 ugotovljeno, da je 70 % bolnikov s HA oz. HB okuženih z *virusom hepatitis C (HCV)*. Pri dveh bolnikih s HA pa je bila okužba z *virusom hepatitis B (HBV)* znana že prej. Osem bolnikov s HA oz. HB in HIV okužbo je umrlo v letih 1985 do 2001 pred uvedbo učinkovitega zdravljenja, 7 pa se jih uspešno zdravi od leta 1997 naprej. Vsi bolniki s HIV in/ali HCV oz. HBV okužbo so obravnavani pri ustreznem specialistu po shemah, uveljavljenih v svetu.

Danes so tako *rekombinantni kot plazemski faktorji* enako učinkoviti glede preprečitve oz. zaustavljanja krvavitev pri hemofilikih kot varnosti glede prenosa znanih patogenih dejavnikov. Zato menijo, da je

pri izbiri koncentrata zelo pomembna cena in tveganje za pojav inhibitorjev za F VIII.⁶ Če je le mogoče, se koncentrat manjkajočega faktorja vbrizgava v periferno veno. Če je nujno potrebno, se lahko namesti arteriovenska fistula ali vstavi centralni venski kateter s podkožno valvulo.^{7,8}

V Sloveniji se je poraba F VIII na prebivalca dvignila od 3,1 IE v letu 2000 na 6 oz. 6,3 v letu 2011 in 2012 ter na 7, 2 v letu 2013, kar uvršča Slovenijo v države z razvito medicino.⁹ V letu 2013 so bolniki s HA prejeli pripravke FVIII, kakor sledi: 36 % rekombinantni koncentrat 3. generacije Advate (Baxter), 42 % rekombinantni koncentrat 2. generacije Kogenate (Bayer), 21 % plazemski koncentrat Octanate (Octapharma), frakcioniran iz plazme prostovoljnih neplačanih krvodajalcev v Sloveniji. Za bolnike s HB smo uporabljali le plazemski koncentrat Octanine F (Octapharma) iz plazme prostovoljnih neplačanih krvodajalcev v Sloveniji. V letu 2014 je pričel prvi bolnik s HA prejemati rekombinantni koncentrat Refacto (Pfizer) in prvi bolnik s HB rekombinantni koncentrat F IX BeneFIX (Pfizer).

Pri lahki obliki HA praviloma krvavitev ne zdravimo s pripravki iz plazme. Uspešen je sintetični analog hipofiznega hormona vazopresina dezmopresin (DDAVP), ki se daje v veno, pod kožo ali v obliki pršila za v nos in dodatno s peroralnim jemanjem antifibrinolitika. Še posebej moramo premisliti o umestnosti nadomestnega zdravljenja pri bolnikih z lahko HA, pri katerih hemofilijo povzroča t. i. rizična mutacija za pojav inhibitorjev.¹⁰

Naloga vsakega HCCC, kar je v Sloveniji NCH, je tudi organiziranje celostne obravnave bolnikov s hemofilijo: testi za ugotavljanje prirojenih motenj strjevanja krvi, takojšen dostop do ustreznega nadomestnega zdravljenja, samozdravljenje oz. zdravljenje na domu, profilaktično zdravljenje, obravnava pri zobozdravniku, reševanje čustvenih, psihičnih in socialnih težav, genetsko testiranje in genetsko svetovanje, ugotavljanje inhibitorjev proti faktorjem strjevanja krvi in obravnava bolnikov z inhibitorji, zdravljenje pri drugih specialistih npr. ortopedsko zdravljenje.

Zagotoviti je potrebno izvedbo vseh laboratorijskih testov za ugotavljanje prirojenih pomanjkanj faktorjev strjevanja krvi, testov za spremljanje oz. nadziranje nadomestnega zdravljenja in zapletov, kot so pojav inhibitorjev proti faktorjem strjevanja krvi. Tak laboratorij je dolžan redno izvajati notranje in zunanje preverjanje svojega dela. Laboratorij mora biti sposoben določiti, po potrebi tudi ponoči, koncentracijo katerega koli faktorja strjevanja krvi in določiti koncentracijo inhibitorjev po metodi Bethesda in Nijmegen (slednja natančno določi koncentracijo inhibitorjev tudi v nizkem območju).¹¹ Pri ocenjevanju uspešnosti zdravljenja bolnikov z inhibitorji z aktiviranim rekombinantnim F VII (rVIIa, NovoSeven) in/ali aktiviranim kompleksom F II, VII, IX, X (Feiba) se uporablja – test za globalno strjevanje krvi, ki ocenjuje tvorbo trombina (*angl.* thrombin generation assay), in/ali rotacijska trombelastometrija (s kratico Rotem).^{12,13}

Takojšen dostop do ustreznega nadomestnega zdravljenja v katerem koli času je treba zagotoviti takoj po odkritju prirojene motnje strjevanja krvi ali v NCH ali v najbližji področni bolnišnici. Ker je danes nadomestno zdravljenje učinkovito tako, da se lahko doseže varna raven manjkajočega faktorja, morajo biti hemofiliki pri obravnavi zdravstvenih problemov, kot so npr. invazivni posegi in operacije, deležni enakih postopkov in načinov zdravljenja kot bolniki brez motnje strjevanja krvi. Bolnik s hemofilijo in drugo motnjo strjevanja krvi se hospitalizira v enoti, pristojni za zdravljenje nujnega stanja in/ali za elektivni kirurški poseg, nadomestno zdravljenje pa vodi odgovorni hematolog NCH, ki upošteva mesto krvavitve, možne zaplete in posledice, pri kirurških posegih pa naravo samega posega in možne zaplete, pričakovane tudi pri bolnikih brez motnje strjevanja krvi. Poseg zahteva usklajeno delovanje vrste izkušenih strokovnjakov, zato smejo biti bolniki s hemofilijo in drugimi motnjami strjevanja krvi operirani izključno v enotah terciarne ravni, ki so neposredno povezane z NCH. Pred načrtovano operacijo je treba pri bolniku oceniti naravo pojavljanja dosedanjih krvavitev, predvsem pri kirurških in stomatoloških posegih, in vsakokrat preveriti pri-

sotnost inhibitorjev. Kadar bolnik potrebuje vzdrževanje določene ravni F VIII/IX štiri dni ali dlje, se je smiselno odločiti za *kontinuirano infuzijo* manjkajočega faktorja, ki se uspešno (z manjšo spremembo od prvotne sheme) rutinsko izvaja v Sloveniji od leta 1994 naprej.¹⁴ Kontinuirana infuzija preprečuje nihanje ravni faktorja strjevanja krvi ob bistveno nižji porabi pripravkov za nadomestno zdravljenje. Pri bolniku z lahko hemofilijo pa je kontinuirana infuzija lahko vzrok pojavi inhibitorjev, zato je od leta 2009 ne uporabljamo.¹⁵ Sicer pa je pri bolnikih z lahko HA tudi pri invazivnem posegu oz. operaciji nadomestno zdravljenje s F VIII brez tehtnega razloga, kot je vzdrževanje res visoke ravni F VIII daljši čas, neprimerno. Uspešno lahko preprečujemo oz. zdravimo krvavitve v takem primeru s kombinacijo DDAVP, F VIII in antifibrinolitikov.^{16,17}

Organizacija samozdravljenja oz. zdravljenje na domu. Zelo kmalu po diagnosticiranju motnje strjevanja krvi se prično priprave za uvedbo nadomestnega zdravljenja čim bližje bolnikovemu domu oz. pri osebah s težko hemofilijo kar na domu s samovbrizgavanjem pri odraslih ali z vbizgavanjem staršev pri manjših otrocih.¹⁸ Pred uvedbo je potrebno oceniti psihosocialno stanje hemofilika in njegove družine. Potrebni so redni kontrolni pregledi v NCH. Starši in bolnik, starejši od 10 let, se samozdravljenja naučijo v NCH, na prošnjo NCH pa se urijo v njim najbližji zdravstveni ustanovi. Vsakokrat vbizgajo koncentrat v že vnaprej predpisanem odmerku: če so starši/bolnik v dvomu morajo vzpostaviti stik z odgovornim hematologom NCH. Vsako dajanje koncentrata mora biti natančno zabeleženo na obrazcu, ki se pošilja v NCH enkrat mesečno. Če NCH ugotovi, da zdravljenje na domu ne poteka v skladu z navodili, se lahko ta način zdravljenja prekine.

V Sloveniji smo samozdravljenje na domu uvedli že leta 1985 še z zmrznjenim krioprecipitatom, nato pa z varnimi komercialnimi koncentrati. Danes se 89 % vseh bolnikov s težko HA in 33 % s težko HB na ta način zdravi na domu.

Profilaktično zdravljenje pomeni redno dajanje F VIII trikrat tedensko oz. F IX (daljša razpolovna doba) dvakrat tedensko s ci-

ljem, da se aktivnost manjkajočega faktorja pri bolniku čim redkeje oz. nikoli ne zniža pod 1 %, ker to preprečuje zlasti t. i. spontane krvavitve v sklepe.¹⁹ Leta 2006 je mednarodna skupina strokovnjakov za obravnavo otrok s hemofilijo (PEDNET) sprejela definicije za profilaktično zdravljenje: primarna profilaksa A – redno stalno zdravljenje, ki se začne po prvi krvavitvi v sklep in pred 2. letom starosti, primarna profilaksa B – redno stalno zdravljenje, ki se začne pred 2. letom starosti brez prejšnjih krvavitev v sklep, sekundarna profilaksa A, redno stalno (dolgotrajno) zdravljenje, ki se začne po dveh ali več krvavitvah v sklep ali v starosti nad 2 let ter sekundarna profilaksa B, občasno redno (kratkotrajno) zdravljenje zaradi pogostih krvavitev.²⁰ Sedanje smernice priporočajo postopno uvedbo F VIII pred 2. letom starosti zaradi preprečevanja nastanka inhibitorjev.²¹⁻²³ Pri odraslih, ki že imajo hemofilno artropatijo, se profilaktično zdravljenje uvede s ciljem, da se upočasnijo slabšanje artropatije, izboljša gibljivost in ohranja pomicnost in kakovost življenja, čeprav še ni jasnega dogovora o klinični in ekonomski učinkovitosti redne t. i. terciarne profilakse, ki se začne šele v odrasli dobi.²⁴⁻²⁶

Če upoštevamo našete definicije, smo v Sloveniji leta 1972 uvedli sekundarno kratkotrajno profilakso B, leta 1983 sekundarno večmesečno profilakso B, oboje s krioprecipitatom, leta 1996 sekundarno profilakso A, primarno profilakso B pa leta 2010. Danes ima 89 % bolnikov s težko HA in 25 % s težko HB primaren oz. sekundaren način profilaktičnega nadomestnega zdravljenja. Najmlajši otrok je bil ob pričetku profilaktičnega zdravljenja star 11 mesecev, na domu pa 14 mesecev.

Genetsko testiranje bolnikov s hemofilijo in genetsko svetovanje je potrebno za oceno nevarnosti za tvorbo inhibitorjev ob nadomestnem zdravljenju, za odkrivanje prenašalk in za izvedbo prenatalne diagnostike pri prenašalki z znano mutacijo. Slovenski NCH je uvedel genetsko diagnostiko leta 1993, PCR tehnologijo leta 2002, pregled celotnega gena pa leta 2005. Gen faktorja VIII smo do novembra 2011 analizirali pri 149 (od 179 tedaj registriranih v RS) bolnikov s HA iz 126 družin in pri vseh 19 (tedaj

registriranih) bolnikih s HB. Ugotovili smo, da je v 48,8 % (pri 40 s težko obliko od vseh 149 analiziranih bolnikov) HA povzročila inverzija introna 22, pri 109 od 149 pa 53 različnih mutacij, od teh jih je doslej 21 opisanih le pri slovenski populaciji. Inverzij introna 1, velikih delecij ali insercij gena FVIII nismo dokazali.²⁷ Spekter mutacij pri slovenski populaciji bolnikov s HA je podoben kot pri hemofilikih v Avstriji in Italiji.^{28,29} Sedaj pa od vseh 188 bolnikov s HA le pri enem s težko obliko in pri 6 z lahko HA mutacija ni znana, pri vseh s HB pa je mutacija opredeljena.

Pri vseh ženskah, ki so z rodovniki in molekularno genetsko diagnostiko opredeljene kot *prenašalke hemofilije*, se določi koncentracija ustreznega faktorja strjevanja krvi. Če je ta znižana pod normalno koncentracijo pri zdravi osebi, se ženska vključi v RB in se nato obravnava enako kot osebe z lahko hemofilijo. Če pa je pri prenašalkah koncentracija faktorja VIII oz. IX normalna, se vnesejo v evidenco prenašalk hemofilije zaradi genetskega svetovanja. Po podatkih RB je v Sloveniji v rodni dobi do 42 let 74 prenašalk HA (18 z znižano koncentracijo FVIII) ter 14 prenašalk HB (5 z znižano koncentracijo FIX).

Noseči prenašalki hemofilije z znano mutacijo v NCH ponudimo v sodelovanju z ginekologi možnost *prenatalne diagnostike s horionsko biopsijo* med 11. do 14. tednom nosečnosti in možnost oploditve s postopkom *in vitro* fertilizacije zaradi možnosti izbire spola. Predimplantacijska genetska diagnostika pa ugotavlja že znano mutacijo F8 pri prenašalki v oplojeni jajčni celici pred vsaditvijo zarodka.^{30,31}

Ob *možnem rojstvu otroka s hemofilijo* pediater hematolog NCH opozori poročničarja in pediatra neonatologa z obvestilom, ki ga prinese nosečnica na porod, na možnost, da se bo rodil otrok s hemofilijo. Posreduje jima natančna navodila o nevarnosti poroda za porodnico z znižano koncentracijo F VIII/IX, o nevarnosti poroda za novorojenčka z morebitno hemofilijo ter o diagnosticiranju hemofilije iz popkovnične krvi neposredno ob porodu ter o oskrbi novorojenčka vse do prejema laboratorijskega rezultata. Kljub deljenim mnenjem glede na-

čina poroda pri prenašalkah hemofilije doslej ni dovolj dokazov, ki bi podpirali porod s carskim rezom, če so izpolnjeni vsi pogoji za varen vaginalni porod.³²⁻³⁵ V Sloveniji se je v obdobju od leta 1980 do sedaj rodilo 72 (45 težka oblika) dečkov s HA in 8 (4 težka) s HB. Vsi porodi so bili vaginalni. Zaradi poporodnih zapletov so bili v neonatalnem obdobju hospitalizirani trije dečki.³⁶

Pojav inhibitorjev za manjkajoči faktor strjevanja krvi, ki ga prejema bolnik v obliki občasnih dajanj v periferno veno, je danes najnevarnejši zaplet zdravljenja hemofilije. Inhibitorji se pojavijo pri 20–30 % bolnikov s težko HA in pri 2–3 % pri bolnikih s težko HB. Klinični točkovnik za napoved pojava inhibitorjev upošteva mutacije gena za F VIII, ki pogosteje povzročijo pojav inhibitorjev pri težki HA, družinsko anamnezo o pojavu inhibitorjev in zgodnje intenzivno nadomestno zdravljenje s FVIII.³⁷ Največja nevarnost za pojav inhibitorjev za F VIII je namreč v prvih 20 dneh nadomestnega zdravljenja (*angl.* exposure days – ED) v življenju.^{22,23}

S postopnim uvajanjem nizkih odmerkov F VIII in z izogibanjem nevarnim imunološkim dogodkom, kot so npr. elektivna operacija, vnetje, cepljenje v prvih 20 ED, se skuša pojav inhibitorjev preprečiti.^{22,23} Tvorbo inhibitorjev proti F VIII, redkeje proti F IX, lahko povzročijo tako plazemski kot rekombinantni faktorji. Mnenja, ali naj manjkajoči F strjevanja krvi nadomeščamo s plazemskim ali z rekombinantnim pripravkom F VIII zaradi nevarnosti pojava inhibitorjev, so deljena. V študiji, objavljeni januarja 2013, ki je preučevala pojavnost inhibitorjev pri 574 otrocih s težko HA, zaporedoma rojenih med letoma 2000 in 2010 ter zdravljenih z rekombinantnimi ali plazemski koncentrat, so preučevali pojav inhibitorjev do 75. dne nadomestnega zdravljenja. Zaključili so, da tako rekombinantni kot plazemski faktorji predstavljajo enako tveganje, da vsebnost VWF v pripravku in uporaba različnih tipov faktorjev pri istem hemofiliku ne vpliva na pojav inhibitorjev, da pa rekombinantni faktorji druge generacije s polno molekulo v primerjavi z rekombinantnimi faktorji tretje generacije povzročijo večjo tvorbo inhibitorjev.³⁸ Metaanaliza 28 prospektivnih študij

s 1.421 bolniki s HA pa ni pokazala razlike v pojavnosti inhibitorjev med različnimi tipi F VIII.³⁹

Ker je pri bolnikih z inhibitorji zdravljenje krvavitav z rVIIa ali/in Feibo manj uspešno kot zdravljenje s F VIII pri bolnikih s hemofilijo brez inhibitorjev, se skuša s *sprožitvijo imunske tolerance* (*angl.* immune tolerance induction – ITI) ponovno vzpostaviti stanje brez inhibitorjev. Za to se je treba odločiti čim prej po ugotovitvi predvsem visoko odzivnih inhibitorjev. Koncentracija inhibitorjev < 10 Bethesda enot (BE)/ml ob začetku ITI, višina koncentracije inhibitorjev v preteklosti in med ITI so tesno povezani z uspešnostjo in časom, ko bo toleranca dosežena.⁴⁰⁻⁴² Uspešnost zdravljenja z rVIIa ali Feibo lahko spremljamo s testom TGA in/ali Rotem.^{12,13}

Dokler pa z ITI ne začnemo ali še nismo dosegli obeh pogojev za uspešnost ITI (normalen recovery in razpolovna doba F VIII nad 7 ur), pa pri nujnih operacijah ali posegih krvavitve zdravimo ali jih preprečujemo z rVIIa ali/in Feibo oz. pri že doseženi koncentraciji inhibitorjev pod 5 BE/ml z odmerkom F VIII za nevtralizacijo inhibitorjev in dodatnim odmerkom, ki zagotovi ustrezen dvig koncentracije F VIII v plazmi v kontinuirani infuziji oz. bolusih⁴³ ter po potrebi v kombinaciji obeh načinov dajanja hkrati.

V Sloveniji je bilo od leta 1967 do današnjega dne registriranih 236 bolnikov s HA (102 s težko stopnjo) in 36 s HB (12 s težko stopnjo). V navedenih letih je umrlo 44 bolnikov s HA in 14 s HB. V celotnem obdobju smo inhibitorje dokazali le pri 12 (11,7 %) bolnikih (10 z visoko in 1 z nizko odzivnimi inhibitorji) s težko HA in pri 3 z lahko HA. Genetska analiza je odkrila pri 7/12 bolnikov s težko HA mutacijo z visokim tveganjem za nastanek inhibitorjev (4 inverzija v intronu 22, 2 brezsmiselna mutacija, 1 mutacija izrezovalnega mesta "splice site") ter pri 5 mutaciji z nizkim tveganjem (3 mala delecija, vsi iz iste rodbine, 1 napačnosmiselna mutacija, 1 mala insercija).

Pri 7 bolnikih s težko HA je bila ITI uspešno izvedena: pri treh smo uporabljali nizke odmerke F VIII (30 IE/kg vsak drug dan), pri štirih pa visoke odmerke (100 do 200 IE/kg enkrat do dvakrat dnevno). Pri 2

od 7 so se inhibitorji pojavili po več kot 200 ED, pri obeh po intenzivnem nadomestnem zdravljenju s kontinuirano infuzijo. Eden od njiju je bil okužen s HIV in HCV, nadomestno zdravljenje pa je prejemal zaradi operacije vnetega hematoma. Po uspešni ITI se je še 3-krat nadomestno zdravil s kontinuirano infuzijo, a se inhibitorji niso več pojavili. Pri enem bolniku je bila ITI uspešna celo po 15-letni prisotnosti inhibitorjev. En bolnik je bil novorojenček s pričakovano možno težko HA (nečak bolnika z inhibitorji) z znotrajlobanjsko krvavitvijo po normalnem vaginalnem porodu.³⁶ Pet (eden po uspešni ITI) jih je umrlo zaradi drugih razlogov. Pri enem odraslem bolniku s težko HA so visoko odzivni inhibitorji še prisotni, pri otroku z inhibitorji se ITI še izvaja.

Pri 3 bolnikih z lahko HA je bolezen povzročila brezsmiselna mutacija v genu za FVIII (pri 1 mutacija Arg593Cys z velikim tveganjem za pojav inhibitorjev, pri 2 bratih mutacija Arg2307Gln). Inhibitorji so se razvili po intenzivnem nadomestnem zdravljenju z bolusi oz. s kontinuirano infuzijo F VIII, ki bi bila lahko vzrok pojava inhibitorjev pri lahki HA.^{10,15} Bolnik z mutacijo visokega tveganja za pojav inhibitorjev je dosegel dolgo trajajočo odstranitev inhibitorjev za FVIII s štirimi odmerki Rituximaba,⁴⁴ brata z mutacijo Arg2307Gln pa sta umrla zaradi krvavitve.

Pred uvedbo zdravljenja na domu in nato pred vsakim invazivnim posegom ali operacijo oz. vsaj enkrat letno moramo preveriti prisotnost inhibitorjev. Pri vseh bolnikih z inhibitorji, pri katerih je potrebna sprožitev imunske tolerance, in tudi pri otrocih z na novo odkrito težko HA in prisotnimi dejavniki tveganja za inhibitorje, izvajamo zdravljenje s faktorjem F VIII, narejenim iz plazme prostovoljnih krvodajalcev v Sloveniji.

Za nadaljnjo odločitev o uporabi plazemskih koncentratov F VIII pri otrocih čakamo na rezultate prospektivne, randomizirane študije SIPPET (*angl.* survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers), ki primerja imunogenost VWF/FVIII in rekombinantnega faktorja pri še ne zdravljenih oz. minimalno zdravljenih otrocih s težko HA.^{45,46}

Ortopedsko zdravljenje. Ortopedi z dodatnim znanjem za obravnavo oseb z motnjo strjevanja krvi praviloma enkrat letno bolnika pregledajo in svetujejo dodatno obravnavo, če je potrebno. Danes se smatra, da je magnetnoresonančno slikanje (MRI) najprimernejša preiskovalna metoda za oceno hemofilne artropatije.⁴⁷ Ultrazvočna preiskava pa je dobra in primerljiva preiskava z MRI za odkrivanje krvavitev v sklepe, hiperplazije sinovijske ovojnice in erozij v sklep, ne pa za odkrivanje kostnih cist in izgube hrustanca.⁴⁸ Radioizotopno sinovektomijo in artroplastiko so ortopedski kirurgi v Sloveniji pričeli izvajati leta 2001,^{49,50} redna specializirana fizioterapija, ki je zaradi izkušenosti fizioterapevske ekipe centralizirana na Ortopedski kliniki v Ljubljani za vso Slovenijo, pa je pričela z obravnavami leta 2004.

Smernice za zdravljenje hemofilije v Sloveniji so bile izdane leta 1998,⁵¹ trenutno pa so v pripravi posodobljene.

Zaključek

Ker hemofilija in druge prirojene motnje strjevanja krvi sodijo med redke prirojene bolezni, se mora bolnik s hemofilijo obravnavati na terciarni ravni, kar je v Sloveniji Nacionalni center za hemofilijo. Zaradi učinkovitega nadomestnega zdravljenja ob upoštevanju sodobnih smernic zdravljenja morajo biti bolniki s hemofilijo pri obravnavi zdravstvenih problemov, ki niso povezani s hemofilijo, vselej deležni enakih postopkov in načinov zdravljenja kot posamezniki brez motnje strjevanja krvi.

Literatura

- Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of haemophilia. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 24.
- Benedik M. Organizacija Centra SR Slovenije za hemofilijo. *Zdravstveni obzornik* 1983; 17: 325–8.
- Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva 2000. Ur l RS, 65/00.
- Report of a joint WHO/WFH/ISTH meeting London, United Kingdom, 11–13 February 2002. Delivery of treatment for haemophilia.
- Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008; 14: 361–74.
- Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood* 2012; 119: 4108–14.
- Mancuso ME, Berardinelli L. Arteriovenous fistula as stable venous access in children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16 Suppl 1: 25–8.
- Mancuso ME, Santagostino E. Barriers to primary prophylaxis in haemophylic children: the issue of the venous access. *Blood Transfus* 2008; 6 Suppl 2: 12–6.
- O'Mahony B, Noone D, Giangrande PL, Prihodova L. Haemophilia care in Europe—a survey of 35 countries. *Haemophilia*. 2013; 19: e239–47.
- Eckhardt CL, Mauser-Bunschoten EP, Peters M, Leebeek FWG, van der Meer FJM, Fijnvandraat K. Inhibitor incidence after intensive FVIII replacement for surgery in mild and moderate haemophilia A: a prospective national study in the Netherlands. *Br J Haematol* 2012; 157: 747–52.
- Duncan E, Collocutt M, Street A. Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. *Methods Mol Biol* 2013; 992: 321–33.
- Livnat T, Martinowitz U, Zivelin A, Rima D, Kenet G. A highly sensitive thrombin generation assay for assessment of recombinant activated factor VII therapy in haemophilia patients with an inhibitor. *Thromb Haemost* 2011; 105: 688–695.
- Brophy DF, Martin EJ, Christian Barrett J, Nolte ME, Kuhn JG, Gerk PM, et al. Monitoring rFVIIa 90 µg kg⁻¹ dosing in haemophiliacs: comparing laboratory response using various whole blood assays over 6 h. *Haemophilia* 2011; 17: e949–57.
- Benedik Dolničar M. Zdravljenje bolnikov s hemofilijo A z nepretrgano infuzijo koncentrata faktorja VIII. *Zdrav Vestn* 1995; 64: 591–3.
- Eckhardt CL, Menke LA, van Ommen CH, van der Lee JH, Geskus RB, Kamphuisen PW, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593→Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 930–7.
- Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14 Suppl 1: 15–20.
- Lethagen S. Desmopressin in mild hemophilia A: indications, limitations, efficacy, and safety. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 101–6.
- Benedik Dolničar M, Faganel J. Zdravstvena vzgoja bolnikov s hemofilijo za samozdravljenje na domu. *Zdrav Vestn* 1996; 65 Suppl 1: 21–4.
- Guidelines for the management of haemophilia. World federation of haemophilia 2005.
- Donadel-Claeyssens S. European paediatric network for haemophilia management. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia* 2006; 12: 124–7.
- Mancuso ME, Graca L, Auerswald G, Santagostino E. Haemophilia care in children – benefits of early prophylaxis for inhibitor prevention. *Haemophilia* 2009; 15 Suppl 1: 8–14.
- Kurnik K, Bidlingmaier C, Enql W, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals

- can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia* 2010; 16: 256–62.
23. Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients—long-term follow-up and continuing experience. *Haemophilia* 2012; 18: e18–20.
 24. Lee CA. Prevention of haemophilic synovitis: prophylaxis. *Haemophilia* 2007; 13 Suppl 3: 20–5.
 25. Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, et al. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 2002; 8: 44–50.
 26. Gringeri A, Lambert T, Street A, Aledort L; Adolescent/Adult Prophylaxis Expert Working Group of the international prophylaxis study group. Tertiary prophylaxis in adults: is there a rationale? *Haemophilia* 2012; 18: 722–8.
 27. Debeljak M, Kitanovski L, Trampuš Bakija A, Benedik Dolničar M. Spectrum of F8 gene mutations in haemophilia A patients from Slovenia. *Haemophilia* 2012; 18: e420–3.
 28. Reitter S, Sturn R, Horvath B, Freitaq R, Male C, Muntean W, et al. Spectrum of causative mutations in patients with haemophilia A in Austria. *Thromb Haemost* 2010; 104: 78–85.
 29. Riccardi F, Tagliaferri A, Martorana D, Rivolta GF, Valdre L, Rodorigo G, et al. Spectrum of F8 gene mutations in haemophilia A patients from a region of Italy: identification of 23 new mutations. *Haemophilia* 2010; 16: 791–800.
 30. Laurie AD, Hill AM, Harraway JR, Fellowes AP, Phillipson GT, Benny PS, et al. Preimplantation genetic diagnosis for hemophilia A using indirect linkage analysis and direct genotyping approaches. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 783–9.
 31. Peyvandi F, Garagiola I, Mortarino M. Prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis: novel technologies and state of the art of PGD in different regions of the world. *Haemophilia* 2011; 17 Suppl: 4–7.
 32. Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med* 1999; 341: 1709–14.
 33. Visco AG, Viswanathan M, Lohr K, Wechter ME, Gartlehner G, Wu JM, et al. Cesarean delivery on maternal request: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1517–29.
 34. Bodner K, Wierrani F, Grunberger W, Bodner-Adler B. Influence of the mode of delivery on maternal and neonatal outcomes: a comparison between elective cesarean section and planned vaginal delivery in a low-risk obstetric population. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 1193–8.
 35. James AH, Hoots K. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is caesarean delivery. *Haemophilia* 2010; 16: 420–4.
 36. Faganel Kotnik B, Kitanovski L, Vladan R, Paro-Panjan D, Jazbec J, Benedik-Dolničar M. Znotrajlobanjska krvavitev pri novorojenčku s težko obliko hemofilije A: Prikaz primera in pregled literature. *Zdrav Vestn* 2012; 81: 253–60.
 37. Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM, for the CANAL Study group. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL-cohort study. *Blood* 2007; 109: 4648–54.
 38. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; 368: 231–9.
 39. Franchini M, Coppola A, Rocino A, Santagostino E, Tagliaferri A, Zanon E, et al. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 752–66.
 40. Mariani G, Ghirardini A, Bellocco R. Immune tolerance in hemophilia-principal results from the International Registry. Report of the factor VIII and IX Subcommittee. *Thromb Haemost*. 1994; 72: 155–8.
 41. Lenk H; ITT Study Group. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia 1999 update. *Haematologica* 2000; 85 Suppl: 45–7.
 42. DiMichele DM, Kroner BL; North American Immune Tolerance Study Group. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002; 87: 52–7.
 43. Kulkarni R. Comprehensive care of the patient with haemophilia and inhibitors undergoing surgery: practical aspects. *Haemophilia* 2013; 19: 2–10.
 44. Benedik Dolničar M, Rajič V, Kitanovski L, Debeljak M. Rituximab for the treatment of high titre inhibitors in mild haemophilia A. *Blood Transfus* 2013; DOI: 10.2450/2013.0229–12.
 45. Mannucci PM, Gringeri A, Peyvandi F, Santagostino E. Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia*. 2007; Suppl 5: 65–8.
 46. Mannucci PM. The role of natural VWF/FVIII complex concentrates in contemporary haemophilia care: a guideline for the next decade. *Haemophilia*. 2012; 18 Suppl 2: 2–7.
 47. Ljung R, van den Berg M, Valentino LA, Mancoske M. The Fourth Annual Meeting of the International Network for Pediatric Hemophilia: Current Challenges and Recommendations in the Clinical Care of Children with Hemophilia. *Transfus Med Hemother* 2010; 37: 209–12.
 48. Sierra Aisa C, Lucía Cuesta JF, Rubio Martínez A, Fernández Mosteirín N, Iborra Muñoz A, Abío Calvete M, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging for diagnosis and follow-up of joint lesions in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2014; 20: e51–7.
 49. Grmek M, Milcinski M, Fettich J, Benedik-Dolničar M, Breclj J. Radiosynoviorthesis for treatment of hemophilic hemarthrosis—Slovenian experience. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20: 338–43.
 50. Breclj J, Bole V, Benedik-Dolničar M, Grmek M. The co effect of prophylaxis and radiosynovectomy on bleeding episodes in haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2008; 14: 513–7.
 51. Benedik Dolničar M. Zdravljenje bolnikov s hemofilijo. *Obzor Zdr N* 1998; 38: 97–105.