

ORGANIZACIJA SKRBI DJECE S HEMOFILIJOM

MAJDA BENEDIK DOLNIČAR*

Hemofilija i drugi urođeni poremećaji zgrušavanja krvi pripadaju rijetkim urođenim bolestima. Vrlo mali broj liječnika i drugih zdravstvenih djelatnika ima priliku steći osobno iskustvo potrebno za liječenje tih bolesnika. Stoga sveobuhvatna skrb bolesnika mora biti vrlo dobro organizirana jer je odgovarajuće liječenje hemofilije, prema općim pokazateljima, skupo. Neodgovarajuće je liječenje štetno za bolesnika te je ujedno i skuplje, ne samo za bolesnika i njegovu obitelj, već i za društvo u cjelini.

Deskriptori: ORGANIZACIJA, SVEOBUHvatNA SKRB, REGISTAR, HEMOFILIJA, DIJETE, LIJEČENJE

Skraćenice:

WFH Svjetska federacija za hemofiliju; HCCC Centar za sveobuhvatno tretman hemofiličara; NCH Nacionalni centar za hemofiliju; UKC Ljubljana Jedinica za internu medicinu na Kliničkom odjelu za hematološke bolesti Interne klinike i pedijatrijska jedinica na Kliničkom odjelu za hemato-onkološke bolesti Pedijatrijske klinike u Ljubljani; ZTM Zavod za transfuzijsku medicinu; DH Društvo hemofiličara; RB Registar pacijenata; rVIIa aktivirani rekombinantni F VII; Feiba aktivirani kompleks F II,VII, IX, X; Rotem rotacijska trombelastometrija; F faktor; FŠ farmakokinetička studija; ED exposure days; ITI indukcija imunološke tolerancije; SIPPET (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers) Istraživanje inhibitora kod male djece izložene proizvodima iz plazme; MRI magnetna rezonancija; DDAVP sintetički analog hormona hipofize vazopresina, dezmpresin

Sveobuhvatno liječenje bolesnika s hemofilijom

Sveobuhvatno liječenje bolesnika s hemofilijom mnogo je više od jednostavne primjene zamjenske terapije. Ono uključuje dijagnosticiranje i tretman osoba koje boluju od hemofilije i nositeljica bolesti, sprječavanje krvarenja, kontrolu nad pojavom krvarenja i njihovo liječenje, hematološku opskrbu pri dijagno-

stičkim i kirurškim zahvatima, organiziranje i praćenje liječenja kod kuće, sprječavanje pojavljivanja inhibitora, obavljanje analiza za utvrđivanje inhibitora, uklanjanje inhibitora, procjenu stanja mišića i kosti, ortopedski tretman i fizioterapiju, tretman kod stomatologa, rješavanje emocionalnih, psihičkih i socijalnih problema, pružanje liječenja virusnih infekcija ranije dobivenih iz koncentrata plazme (HIV, HCV, HBV) tj. dobivenih prije uvođenja testiranja na uzročnike bolesti u oduzetoj krvi odnosno plazmi i inaktivacije virusa, pružanje genetskih savjeta.

Sveobuhvatno tretman ljudi koji boluju od hemofilije i drugih urođenih poremećaja zgrušavanja krvi prema standardu Svjetske federacije za hemofiliju (WFH) obavlja centar na tercijarnoj razini, tzv. Haemophilia Comprehensive Care Centre (HCCC). Iskusno osoblje mora biti dostupno u kratkom roku, 24 sata dnevno. Mora osiguravati provedbu svih laboratorijskih pretraga za utvrđivanje urođenih nedostataka faktora (F) za zgrušavanje krvi, za praćenje tj. kontrolu terapije i komplikacija, kao što je pojava inhibitora faktora zgrušavanja krvi. Obveza je takvog laboratorija obavljati unutarnje i vanjske kontrole svojeg rada. HCCC mora surađivati s drugim centrima za terapiju, osiguravati savjetovanja za bolesnike, bližu rodbinu i liječnike o tretmanu bolesnika s poremećajima

zgrušavanja krvi te ujedno poštovati privatnost bolesnika. Medicinska dokumentacija mora biti uredna. Potrebno je zabilježiti sve razloge za liječenje i ustanove tj. mjesta na kojima se provodi liječenje, načine liječenja, vrstu koncentrata, dozu koncentrata, sve nuspojave. HCCC izdaje identifikacijske kartice bolesnika s upisanim uputama za liječenje u hitnim slučajevima. Obavezan je organizirati i kontrolirati terapiju kod kuće te uvesti i kontrolirati preventivnu tj. profilaktičku terapiju. Svi bolesnici s poremećajima zgrušavanja krvi moraju povremeno biti pregledani u HCCC-u (djeca svakih 6 mjeseci, odrasli jednom godišnje). Takav centar mora provoditi i istraživački program te mora biti uključen u međunarodne studije (1, 2).

U Sloveniji je 1967. godine osnovan Republički centar za hemofiliju, koji i danas povezuje liječnike interniste-hematologe, pedijatre-hematologe, transfuziologe i ostale specijaliste u sveobuhvatni tretman hemofiličara i drugih osoba s urođenim poremećajima zgrušavanja krvi (3). 1993. godine Nacionalni centar za hemofiliju (NCH) ispunio je uvjete potrebne za dobivanje statusa HCCC-a uvođenjem genetske dijagnostike za hemofiličare u Sloveniji. Djeluje s dvije podjedinice, internističkom jedinicom na Kliničkom odjelu za hematološke bolesti Interne klinike i pedijatrijskom jedinicom na Kliničkom odjelu za hema-

*Nacionalni centar za hemofiliju
Sveučilišni klinički centar Ljubljana

Adresa za dopisivanje:
Prim. dr. Majda Benedik Dolničar
Voditeljica Nacionalnog centra za hemofiliju
Sveučilišni klinički centar Ljubljana
Bohoričeva 20, Ljubljana, Slovenija
E-pošta: majda.benedik-dolnicar@mf.uni-lj.si

to-onkološke bolesti Pedijatrijske klinike u Ljubljani (UKC Ljubljana) te uključuje Zavod za transfuzijsku medicinu (ZTM) u Ljubljani koji brine o nabavi svih potrebnih koncentrata za liječenje ljudi koji boluju od hemofilije i drugih urođenih poremećaja zgrušavanja krvi. Sjedište je NCH-a u Bohoričevoj ulici 20 u Ljubljani.

Nakon što se bolest otkrije, djeca i svi stariji bolesnici koji imaju teški oblik poremećaja zgrušavanja krvi, te ukoliko je potrebno i bolesnici s umjerenim ili lakšim oblikom poremećaja, kontroliraju se svaka 3 mjeseca ili češće. Svi bolesnici kasnije moraju najmanje jednom godišnje proći sveobuhvatan tretman u NCH-u kako bi se dobila cjelovita ocjena stanja bolesnika, ocjena pokretljivosti zglobova i mišića kod ortopeda i/ili fizioterapeuta te ocjene drugih specijalista ako je to potrebno. NCH je u Sloveniji usko povezan s Društvom hemofilicara (DH) osnovanim 1980. godine. Društvo uključuje i vijeće stručnjaka koje se sastoji od liječnika specijalista NCH i dvoje ravnopravnih suradnika - predstavnik osoba s urođenim poremećajem zgrušavanja krvi. Vijeće stručnjaka DH svake godine prihvaća smjernice za nabavu koncentrata i raspravlja o drugim važnim aspektima liječenja.

Registar bolesnika s urođenim poremećajima zgrušavanja krvi

Registar bolesnika (RB) s urođenim poremećajima zgrušavanja krvi u Sloveniji je aktivan od osnivanja NCH-a 1967. godine, a u digitalnom obliku djeluje od 1997. godine. Registar vodi NCH, a financira ga DH Slovenije. Voditeljica zdravstvene dokumentacije, koja ima ovlaštenje NCH-a, unosi podatke (JMBG, broj zdravstvenog osiguranja, ime i prezime, adresu, obiteljsku anamnezu, dijagnozu, tip bolesti, sve epizode zamjenske terapije s uzrocima i dozama te imenom i serijskim brojem pripravka primljenih bilo gdje u državi ili kod kuće) svih bolesnika s urođenim poremećajem zgrušavanja krvi u RB, koji je 2000. godine službeno priznat na temelju Zakona o zbirka podataka na području zdravstvene zaštite (Službeni list Republike Slovenije, br. 65/00). Time je osigurana sto-postotna sljedivost zamjenskih terapija.

Cjelovitost prikupljanja podataka ovisi o sudjelovanju svih liječnika i medicinskih sestara uključenih u liječenje te o bolesnicima. Sveukupni godišnji izvještaj o liječenju koji sadrži potrošnju jedinica određenog koncentrata po kilogramu tjelesne težine, sva krvarenja raspoređena po vremenu, lokacijama te uzrocima za zamjensku terapiju, ustanove (ili kod kuće) u kojima je bolesnik primio liječenje odgovorni hematolog NCH-a prima na početku iduće kalendarske godine tj. najkasnije u vrijeme kontrolnog pregleda bolesnika.

Laboratorijska dijagnostika

Laboratorij mora biti sposoban odrediti, ako je potrebno i noću, koncentraciju bilo kojeg F zgrušavanja krvi i odrediti koncentraciju inhibitora za F koji nedostaje primjenom metode Bethesda i modifikacije po Nijmengu (ta modifikacija omogućuje točno određivanje koncentracije inhibitora i u niskom rasponu). Kada se ocjenjuje uspjeh liječenja bolesnika s inhibitorima s aktiviranim rekombinantnim F VII (rVIIa) i/ili aktiviranim kompleksom F II,VII, IX, X (Feiba), koristi se aparat koji ocjenjuje globalno zgrušavanje krvi - rotacijska trombelastometrija (Rotem).

Genetsko testiranje bolesnika s hemofilijom nužno je radi procjene rizika za stvaranje inhibitora tijekom zamjenske terapije, otkrivanja nositeljica te radi izvedbe prenatalne dijagnostike kod nositeljica koje nose poznatu mutaciju. Slovenski NCH započeo je genetsku dijagnostiku 1993. god., PCR tehnologiju 2002. god., a pregled cijelog gena 2005. god. Gen faktora VIII analiziran je kod 149 (od 179 bolesnika registriranih u Republici Sloveniji) hemofilicara A (HA) iz 126 obitelji i kod svih 19 bolesnika s hemofilijom B (HB). Utvrđeno je da u 48,8% (tj. kod 40 bolesnika s teškim oblikom, od 149 analiziranih) HA uzrokuje inverzija introna 22, dok je kod 109 od 149 otkriveno 53 različitih mutacija, od kojih je 21 opisana samo u slovenskoj populaciji. Inverzije introna 1, velike delecije ili insercije gena FVIII nisu dokazane (4). Spektar mutacija u slovenskoj populaciji bolesnika s HA sličan je kao kod hemofilicara u Austriji i Italiji (5, 6).

Genetsko savjetovanje

Kod svih žena za koje je prema anamnezi i na temelju molekularne genetske dijagnostike utvrđeno da su nositeljice hemofilije određuje se koncentracija nedostajućeg faktora. Ako je ta koncentracija manja od vrijednosti normalne koncentracije FVIII/IX kod zdrave osobe, osoba se uključuje u RB i nakon toga tretira jednako kao i osobe s blažim oblikom hemofilije. NCH svim nositeljicama hemofilije nudi genetske savjete. Trudnoj nositeljici hemofilije s poznatom mutacijom nudimo mogućnost prenatalne dijagnostike korionskom biopsijom između 10. i 12. tjedna trudnoće koju može obaviti u NCH.

Pedijatar-hematolog porodničara i pedijatra neonatologa putem obavijesti koje trudnica donosi pri porodu upozorava na mogućnost da će dijete koje će se roditi bolovati od hemofilije. Šalje i detalje upute o opasnostima poroda za roditelje sa sniženom koncentracijom FVIII/IX, o opasnosti poroda za novorođenče s mogućom hemofilijom, o dijagnosticanju hemofilije uzimanjem krvi iz pupkovine neposredno nakon poroda te o tretmanu novorođenčeta do primitka rezultata iz laboratorija.

Usprkos podijeljenim mišljenjima o načinu poroda kada se radi o nositeljicama hemofilije, u ovom trenutku ne postoji dovoljno dokaza koji bi išli u prilog porodu carskim rezom ako su ispunjeni svi uvjeti za siguran vaginalni porod (7-10). U Sloveniji se u razdoblju od 1980-2013 rodilo 67 (43 s teškim oblikom) dječaka s hemofilijom A i 8 (4 s teškim oblikom) s hemofilijom B. Svi su porodi bili vaginalni. Zbog postporodajnih komplikacija u neonatalnom su razdoblju bila hospitalizirana 3 dječaka. Prvi je dječak primljen na neonatalni odjel u dobi od 8 dana radi opsežnog obostranog kefalhematoma, hiperbilirubinemije i anemije. Tijekom bolničkog liječenja postavljena je dijagnoza teškog oblika hemofilije A. Drugi dječak primljen je u bolnicu nakon rođenja zbog sumnje na ozljedu brahijalnog pleksusa i loma lijeve ključne kosti, dok je dijagnoza teškog oblika hemofilije A bila postavljena kasnije. Treći dječak, s teškom hemofilijom A utvrđenom u krvi iz pupkovine primljen je radi obil-

nog obostranog intrakranijalnog krvarenja, najvjerojatnije radi ozljede žila unutar lubanje tijekom relativno brzog spontanog poroda, 10. dan nakon rođenja (11). Prema podacima RB-a od ukupnog broja žena u dobi za rađanje mlađih od 42 godine u Sloveniji, njih 72 nositeljice su HA (16 sa smanjenom koncentracijom FVIII) i 14 nositeljice HB (5 sa smanjenom koncentracijom FIX).

Liječenje

Osnova je modernog pristupa liječenju bolesnika s hemofilijom da se nakon postavljanja točne dijagnoze utvrdi pristup odgovarajućoj nadomjesnoj terapiji u svako doba dana u NHC-u ili najbližoj regionalnoj bolnici. Istovremeno je potrebno započeti s uvođenjem liječenja što bliže domu bolesnika ili, za osobe s teškim oblikom hemofilije, kod kuće. Za djecu s teškim oblikom hemofilije idealan je oblik liječenja uvođenje profilakse prije navršene druge godine života (12-14).

Samo-liječenje odnosno liječenje kod kuće. Glavna je prednost liječenja kod kuće da bolesnik profilaktično počne primati odgovarajući koncentrat odmah nakon pojavljivanja prvih simptoma akutnog krvarenja. Rano liječenje bolesniku stvara manje nelagode, rjeđe ga je potrebno ponavljati, a zbog toga je i jeftinije. Prije početka liječenja kod kuće i zatim prije svakog invazivnog zahvata odnosno barem jednom godišnje mora se provjeriti prisutnost inhibitora i ocijeniti psihosocijalno stanje hemofilicara i njegove obitelji. Tijekom liječenja kod kuće potrebno je voditi detaljnu dokumentaciju. Nakon uvođenja takvog oblika liječenja redovite kontrolne preglede treba obavljati u NHC-u barem svaka 3 mjeseca, a kasnije kod djece svakih 6 mjeseci, a kod odraslih barem jedanput godišnje.

Samoliječenje kod kuće u Sloveniji je uvedeno 1985. godine, najprije krioprecipitatom, a zatim i sigurnim komercijalnim koncentratima, tako da danas 87% svih bolesnika s teškim oblikom HA i 33% s teškim oblikom HB koristi taj način liječenja. Najmlađe dijete je na početku profilaktičke terapije kod kuće imalo samo 14 mjeseci. Roditelji i bolesnik koji je stariji od 10 godina, samoli-

ječenje svladavaju u NCH ili na zamolbu NHC-a u najbližoj zdravstvenoj ustanovi.

Prije početka edukacije odgovorni hematolog razgovara s bolesnikom odnosno roditeljima, a povremeno se organizira i rad sa skupinama kandidata za samoliječenje. Edukacija se odvija istovremeno s profilaktičkim liječenjem ili tijekom davanja lijeka zbog krvarenja. Kad zaduženo osoblje zaključi da je bolesnik, odnosno član njegove obitelji dostatno osposobljen, oni dobivaju dozvolu za provođenje nadomjesnog liječenja pri pojavljivanju prvih simptoma krvarenja odnosno propisanog profilaktičkog liječenja kod kuće. Nakon aplikacije koncentrata u unaprijed propisanom omjeru ili ako roditelji ili bolesnik nisu sigurni, moraju kontaktirati odgovornog hematologa odnosno NCH na UKC Ljubljana. Svako davanje koncentrata potrebno je točno zabilježiti na dobivenom obrascu, a sve podatke potrebno je slati u NCH jednom mjesečno. Ako NHC utvrdi da se liječenje kod kuće ne odvija u skladu s uputama, taj se način liječenja može prekinuti.

Profilaktično liječenje.

Profilaktično liječenje faktorom FVIII danas predstavlja optimalan način liječenja teških hemofilicara bez inhibitora (12-14). Važećim smjernicama preporučuje se uvođenje profilaktičkog liječenja prije navršene 2. godine života ili nakon prvog krvarenja, ali prije oštećenja zgloba (15). Uvođenje redovitog davanja FVIII može spriječiti odnosno smanjiti opasnost od pojave inhibitora (16). Prvo intenzivno zamjensko liječenje i drugi imunološko opasni događaji kao što su operacije, povrede, cjepljenje, upale mogu aktivirati stvaranje protutijela (15, 17-19).

Kod odraslih, koji već imaju hemofilnu artropatiju, profilaktično se liječenje uvodi s ciljem usporavanja pogoršanja artropatije, poboljšavanja mobilnosti i kvalitete života (20, 21). Usporedba standardnog načina profilaktičnog liječenja koncentratom Advate kod hemofilicara s faktorom VIII nižim od 2%, s profilaksom, prilagođena rezultatima

farmakokinetičke studije (FŠ) FVIII, dokazala je da je FŠ korisna za doziranje FVIII i određivanje vremenskih intervala između aplikacija. Bolesnik je na taj način pošteđen jednog primanja FVIII na tjedan (22).

Koncentrati faktora za zgrušavanje

Danas su rekombinantni koncentrati i koncentrati plazme sigurni u smislu prijenosa infekcija. I jedni i drugi mogu uzrokovati nastanak inhibitora za FVIII, rjeđe za FIX. Mišljenja su različita kada se radi o nadomještaju faktora za zgrušavanje krvi koji nedostaje s plazmatskim ili rekombinantnim pripravkom FVIII. Postoje dokazi da je pojava protutijela protiv FVIII kod osoba s hemofilijom koje još nisu bile ispostavljene FVIII veća nakon tretmana rekombinantnim pripravkom FVIII (23-27). Objavljena su i istraživanja koja tu tvrdnju pobijaju (28-31). U studiji objavljenoj u siječnju 2013. godine, koja je obrađivala učestalost pojave inhibitora kod 574 djece s teškom hemofilijom A rođene između 2000. i 2010. godine i liječene rekombinantnim ili plazmatskim koncentratima, proučavalo se pojavljivanje inhibitora do 75. dana liječenja koncentratom.

Zaključak je bio da rekombinantni i plazmatski koncentrati predstavljaju isti rizik, da prisutnost von Willebrandovega faktora u koncentratu i upotreba različitih koncentrata kod istog hemofilicara ne utječe na pojavljivanje inhibitora te da rekombinantni koncentrati druge generacije s punom molekulom u usporedbi s rekombinantnim koncentratima treće generacije uzrokuju veću tvorbu inhibitora (32).

U Sloveniji je godine 1990. Vijeće stručnjaka DH prihvatilo Memorandum o sigurnom nadomjesnom liječenju hemofilicara koji je podnesen republičkoj skupštini (parlamentu) i ona ga je potvrdila. 1992. godine započela je centralizirana opskrba neškodljivim pripravcima za hemofilicare temeljem direktnog dogovora ZTM-a i Zavoda za zdravstveno osiguranje Slovenije. Od tada, u suradnji s predstavnicima bolesnika, sustav osigurava izbor nabave što manje škodljivih pripravaka za zamjensko liječenje, godišnje planiranje i usklađivanje

nabavnih cijena. Na taj su način direktnim obračunom uspostavljenim između ZTM-a i osiguranja proračuni svih zdravstvenih ustanova rasterećeni za stavke koje se odnose na skupe lijekove za hemofilijare. 2012. godine potrošnja FVIII za bolesnike s hemofilijom A iznosila je: 36% rekombinantni koncentrat 3. generacije Advate (Baxter), 42% rekombinantni koncentrat 2. generacije Kogenate (Bayer), 21% plazmatski koncentrat Octanate (Octapharma) proizveden od plazme prikupljene u Sloveniji. Za bolesnike s HB koristili smo samo plazmatski koncentrat Octanine F (Octapharma) proizveden od plazme prikupljene u Sloveniji. 2008. godine godišnja je potrošnja koncentrata FVIII iznosila 5,3 IJ po bolesniku, a 2011. i 2012. godine iznosila je 6 odnosno 6,3.

Kod svih bolesnika s inhibitorima kod kojih je potrebno inicirati imunološku toleranciju (ITI) na FVIII i kod djece s novo otkrivenom teškom hemofilijom A uz prisutne rizične faktore za inhibitore, liječenje se provodi koncentratom proizvedenim od plazme prikupljene u Sloveniji. Za daljnje odluke o korištenju plazmatskih koncentrata FVIII kod djece čekamo rezultate prospektivne, randomizirane SIPPET (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers) studije koja uspoređuje imunogenost vonWillebrandovog F/FVIII i rekombinantnog koncentrata kod još neliječene kao i kod minimalno liječene djece s teškom HA (33, 34).

Opća načela liječenja

Invazivni zahvati i operacije. Zahvaljujući učinkovitom nadomjesnom liječenju djeca i odrasli hemofiličari moraju tijekom liječenja drugih bolesti biti izloženi istim postupcima i načinima liječenja kao i bolesnici koji nemaju problema sa zgrušavanjem krvi. Jedinu iznimku čine bolesnici s inhibitorima kojima je potrebno osigurati liječenje s rVIIa ili Feibo u slučaju da se odlučimo za obavljanje zahvata.

Bolesnik s hemofilijom hospitalizira se u jedinici hitnih stanja, ako je to potrebno, i/ili u jedinici za određene vrste operacije, a nadomjesno liječenje provodi odgovorni hematolog NHC-a koji tije-

kom liječenja mora uzeti u obzir mjesto krvarenja, moguće komplikacije i posljedice, a kod kirurških zahvata i prirodno samog zahvata te moguće komplikacije očekivane i kod bolesnika koji nemaju probleme sa zgrušavanjem krvi. Za uspjeh operacije ključna je neposredna (osobna) suradnja kirurga, hematologa, zdravstvenih djelatnika u specijaliziranom laboratoriju i transfuziologa u ZTM, osoblja operacijske dvorane, osoblja za njegu pacijenata na odjelu na kojem je osoba hospitalizirana te odgovarajuće fizioterapeutske službe, ovisno o prirodnoj operaciji. Zahvat zahtijeva usklađeno djelovanje cijelog niza iskusnih stručnjaka, stoga bolesnike s hemofilijom treba operirati isključivo u jedinicama tercijarne razine neposredno povezanim s HCCC-om. Prije planirane operacije kod bolesnika je potrebno utvrditi pojavu dosadašnjih krvarenja, prije svega kod kirurških i stomatoloških zahvata, te svaki put provjeriti prisutnost inhibitora. Kada je bolesniku potrebno kontinuirano doziranje određene razine F VIII/IX u trajanju od 4 ili više dana, od 1994. godine u Sloveniji prakticira se kontinuirana infuzija faktora koji nedostaje. Kod djece operaciju se nastoji izbjeći u prvih 20 dana nadomjesnog liječenja u životu (*exposure days*, ED), kako bi se spriječila pojava inhibitora zbog intenzivnog nadomjesnog liječenja (35). Kod bolesnika s blagom HA kod kojih se obavlja invazivni zahvat odnosno operacija, nije primjereno nadomjesno liječenje faktorom FVIII bez valjanog razloga (stvarno potrebna visoka razina F VIII, duže vrijeme zadržavanja visoke razine).

Ortopedski zahvati. Ortopedi s dodatnim znanjem o načinima rješavanja ortopedskih problema kod hemofiličara u pravilu bolesnika pregledavaju jednom godišnje i savjetuju dodatne postupke ako je to potrebno. Danas se smatra da je magnetska rezonancija najprimjerenija pretraga za ocjenjivanje hemofilne artropatije (36). Radioizotopna sinovektomija i artroplastika u Sloveniji su se počele provoditi 2001. godine, a redovna specijalizirana fizioterapija, koja je za cijelu Sloveniju radi iskustva fizioterapeutske ekipe centralizirana na Klinici za ortopediju u Ljubljani, godine 2004. (37, 38).

Mjesto aplikacije. Ako je to moguće, koncentrat faktora koji nedostaje aplicira se u perifernu venu. Ako je zaista potrebno, može se namjestiti arteriovenska fistula ili umetnuti središnji venski kateter s potkožnom valvulom. U Sloveniji i za ITI koristimo isključivo perifernu venu.

Virusne infekcije. Svi bolesnici zaraženi virusom HIV i/ili HCV ili HBV moraju se liječiti kod odgovarajućeg specijalista, najbolje kod infektologa. U Sloveniji svi pacijenti zaraženi HIV-om i većina zaraženih HCV liječe se po shemama priznatim u svijetu.

Blaga hemofilija A. Kod blagog oblika hemofilije A krvarenje se u pravilu ne liječi pripravcima iz plazme. Uspješno se koristi dezmopresin (DDAVP), sintetička alternativa hormona hipofize vazopresina, koji se daje u venu, pod kožu ili u obliku raspršivača u nos uz dodatak antifibrinolitika. Posebno je potrebno razmisliti o relevantnosti nadomjesnog liječenja bolesnika s blagom hemofilijom uzrokovanom mutacijom rizičnom za pojavu inhibitora (39).

Inhibitori

Danas je najopasnija komplikacija u liječenju hemofilije pojava inhibitora FVIII i, rjeđe, FIX. Klinički upitnik za prognoziranje pojave inhibitora uzima u obzir obiteljsku anamnezu pojave inhibitora, visoko rizične mutacije za pojavu inhibitora i obavezu prvog liječenja primjenom intenzivnog nadomjesnog liječenja s FVIII (35). Najveća opasnost za pojavu inhibitora FVIII je u prvih 20 ED. Postupnim uvođenjem niskih (u biti ne-terapeutskih) doza FVIII i izbjegavanjem opasnih imunoloških događaja, npr. elektivne operacije, upale, cijepljenja u prvih 20 ED, pokušava se spriječiti pojava inhibitora (19, 40).

Budući da je kod bolesnika s inhibitorima liječenje krvarenja s rVIIa ili/Feibo još uvijek manje uspješno nego liječenje koncentratom FVIII kod bolesnika s hemofilijom bez inhibitora, postupkom ITI pokušava se ponovno uspostaviti stanje bez inhibitora. O tome odluku treba donijeti odmah, odnosno što prije nakon utvrđivanja inhibitora koji aktivno reagiraju. Prije početka ITI koncen-

tracija inhibitora <10 Bethesda jedinica/ml, visina koncentracije inhibitora ranije i između ITI usko su povezani s uspješnošću i vremenom u kojem je postignuta tolerancija (41-43). Tijekom praćenja uspješnosti liječenja s rVIIa ili Feibo možemo si pomoći testom Rotem (44).

U Sloveniji se od 1990. godine kod bolesnika s teškom hemofilijom kontinuirano uklanjaju inhibitori FVIII postupkom ITI. Kod prva tri bolesnika ITI se provodio s dozom od 30 IJ/kg, a nakon 1998. primjenjuje se jednokratna dnevna doza FVIII od 100 IJ/kg težine. Kod bolesnika s blagom hemofilijom A i mutacijom rizičnom za pojavu inhibitora, inhibitori su se pojavili kod prve terapije i istovremeno s intenzivnim nadomjesnim liječenjem. Nakon terapije standardnim dozama Rituximaba kod bolesnika već 4 godine nema inhibitora (45).

Zaključak

Strogim poštivanjem važećih smjernica koje se odnose na liječenje, hemofiličar danas može živjeti sigurno i uz razmjerno kvalitetan aktivni život doživjeti uobičajenu starost. Zahvaljujući učinkovitom nadomjesnom liječenju, hemofiličari moraju za rješavanje zdravstvenih problema koji nisu povezani s hemofilijom, biti izloženi jednakim postupcima i načinima liječenja kao i bolesnici bez problema sa zgrušavanjem krvi.

Autor izjavljuje da nije bio u sukobu interesa.
Author declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19: 1-47.
2. National Hemophilia Foundation. MASAC recommendation concerning the treatment of hemophilia and other bleeding disorders. *National Hemophilia Foundation (NSH)*; 2002; 132.
3. Benedik M. Organizacija Centra SR Slovenije za hemofiliju. *Zdravstveni obzornik*. 1983; 17: 325-28.
4. Debeljak M, Kitanovski L, Trampuš Bakija A, Benedik Dolničar M. Spectrum of F8 gene mutations in haemophilia A patients from Slovenia. *Haemophilia*. 2012; 18: 420-3.
5. Reitter S, Sturm R, Horvath B et al. Spectrum of causative mutations in patients with haemophilia A in Austria. *Thromb Haemost*. 2010; 104: 78-85.

6. Riccardi F, Tagliaferri A, Martorana D 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.
7. 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.
8. Visco AG, Viswanathan M, Lohr K et al. Cesarean delivery on maternal request: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2006; 108: 1517-29.
9. Bodner K, Wierani 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.
10. 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.
11. Faganel Kotnik B, Kitanovski L, Rajić V, Pardo-Panjan D, Jazbec J, Benedik-Dolničar M. Znotrajlobanjska krvavitev pri novorojenčku s teško obliko hemofilije A: Prikaz primera in pregled literature. *Zdrav Vestn*. 2012; 81: 253-60.
12. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients - a long-term follow-up. *J Intern Med*. 1997; 241: 395-400.
13. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 700-10.
14. National Hemophilia Foundation. MASAC recommendation concerning prophylaxis (Regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding). *National hemophilia foundation (NSH)*; report No: MASAC 179. 2007.
15. Mancuso ME, Graca L, Auerswald G, Santagostino E. Haemophilia care in children - benefits of early prophylaxis for inhibitor prevention. *Haemophilia*. 2009; 15 (1): 8-14.
16. Gouw SC, van den Berg HM. The multifactorial etiology of inhibitor development in hemophilia: genetics and environment. *Semin Thromb Hemost*. 2009; 35: 723-34.
17. Pfistershammer K, Stockl J, Siekmann J, Turcek PL, Schwarz HP, Reipert BM. Recombinant FVIII and FVIII/VWF complex do not present danger signals for human dendritic cells. *Thromb Haemost*. 2006; 96: 309-16.
18. Reipert BM, van Helden PM, Schwarz HP, Haussl C. Mechanisms of action of immune tolerance induction against factor VIII in patients with congenital haemophilia A and factor VIII inhibitors. *Br J Haematol*. 2007; 136: 12-25.

19. 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.
20. Lee CA. Prevention of haemophilic synovitis: prophylaxis. *Haemophilia*. 2007; 13 (3): 20-5.
21. Royal S, Schramm W, Berntorp E et al. European haemophilia economics study group. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia*. 2002; 8: 44-50.
22. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A et al. Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 359-67.
23. Rothschild C, Laurian Y, Satre EP et al. French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII: incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thromb Haemost*. 1998; 80: 779-83.
24. Kreuz W, Gill JC, Rothschild C et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe hemophilia A: results of an international clinical investigation. *Thromb Haemost*. 2005; 93: 457-67.
25. Courter SG, Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously untreated patients. *Semin Hematol*. 2001; 38: 52-9.
26. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2006; 107: 46-51.
27. Strauss T, Ravid B, Martinowitz U BD, Kenet G. Early exposure to recombinant factor concentrates may increase inhibitor development: a single center cohort study. *Haemophilia*. 2008; 14: 53.
28. Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den BH. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007; 109 (11): 4648-54.
29. Chalmers EA, Brown SA, Keeling D et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe hemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13 (2): 149-55.
30. Astermark J, Altisent C, Batorova A et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010; 16 (5): 747-66.

31. Franchini M, Coppola A, Molinari AC et al. Forum on: the role of recombinant factor VIII in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009; 15: 578-86.
32. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung Ret al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe haemophilia A. *N Engl J Med* 2013; 368: 231-9.
33. 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; 5: 65-8.
34. Mannucci PM. The role of natural VWF/FVIII complex concentrates in contemporary haemophilia care: a guideline for the next decade. *Haemophilia*. 2012; 18 (2): 2-7.
35. Ljung RC, Knobe K. How to manage invasive procedures in children with haemophilia. *Br J Haematol* 2012; 157: 519-28.
36. Ljung R, van den Berg M, Valentino LA, Mancó-Johnson 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.
37. Grmek M, Milcinski M, Fettich J, Benedik-Dolnicar M, Brecej J. Radiosynoviorthesis for treatment of hemophilic hemarthrosis - Slovenian experience. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005; 20: 338-43.
38. Brecej J, Bole V, Benedik-Dolnicar M, Grmek M. The co effect of prophylaxis and radiosynovectomy on bleeding episodes in hemophilic synovitis. *Haemophilia* 2008; 14: 513-7.
39. 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.
40. 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: 18-20.
41. 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.
42. Lenk H; ITT Study Group. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia 1999 update. *Haematologica* 2000; 85: 45-7.
43. 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.
44. Brophy DF, Martin EJ, Christian Barrett J et al. Monitoring rFVIIa 90 µg/kg dosing in haemophiliacs: comparing laboratory response using various whole blood assays over 6 h. *Haemophilia* 2011; 17: 949-57.
45. Benedik Dolničar M, Rajić V, Kitanovski L, Debeljak M. Rituximab for the treatment of high titre inhibitors in mild haemophilia A. *Blood Transfus*, in press, 2013.

Summary

COMPREHENSIVE CARE FOR CHILDREN WITH HAEMOPHILIA

M. Benedik Dolničar

Haemophilia and other congenital bleeding disorders are rare diseases. In dealing with these patients only few doctors and other health care professionals can obtain the necessary personal experience. Therefore the comprehensive care should be very well organized. Care of patients with haemophilia is in general expensive, but inadequate care can cause not only patient health damage, but is even more expensive for the patient and his family as well as for the society as a whole.

Descriptors: ORGANIZATION, COMPREHENSIVE CARE, REGISTER, HAEMOPHILIA, CHILD, TREATMENT

Primljeno/Received: 6. 3. 2013.

Prihvaćeno/Accepted: 29. 3. 2013.