

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**„Współczesna farmakoterapia hemofilii A i B. Potencjalna
rola farmaceuty klinicznego w multidyscyplinarnym
zespole terapeutycznym.”**

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

mgr farm. Joanna Nowakowska

Kierownik specjalizacji:
mgr farm. Sebastian Chłędzik
Specjalista Farmacji Klinicznej

Poznań 2026

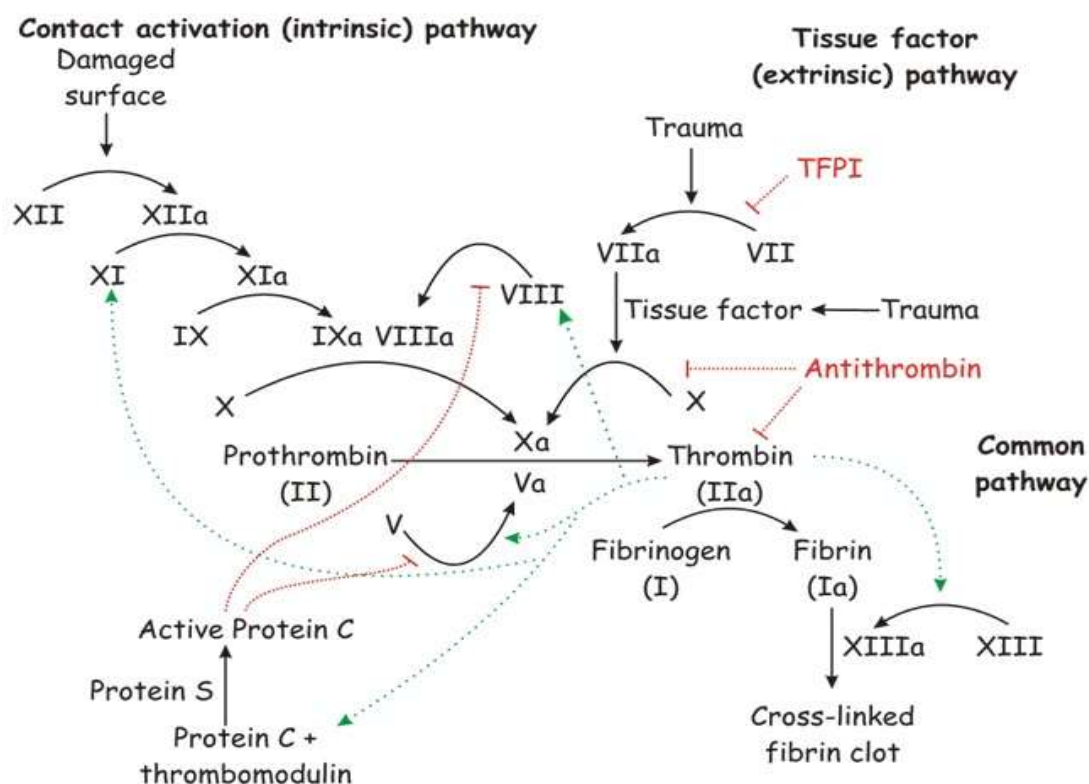
Spis treści

1.	Patogeneza hemofilii	3
1.1	Hemostaza	3
1.2	Przyczyny hemofilii	4
1.3	Diagnostyka hemofilii	4
1.4	Objawy hemofilii.....	4
2.	Farmakoterapia hemofilii	5
2.1	Czynniki krzepnięcia.....	6
2.2	Emicizumab.....	8
2.3	Desmopresyna i kwas traneksamowy	8
2.4	Terapie genowe	9
2.5	Inhibitory	9
3.	Rola farmaceuty klinicznego.....	10
4.	Podsumowanie	11
5.	Bibliografia.....	12

1. Patogeneza hemofilii

1.1 Hemostaza

Hemostaza zachowuje równowagę w układzie krzepnięcia krwi. Dzieli się na pierwotną oraz wtórną. W hemostazie pierwotnej dochodzi do utworzenia czopu trombocytowego na skutek adhezji płytek krwi do tkanki łącznej na brzegach rany. Uwolnione z nich mediatory powodują skurcz naczyń w pobliskim obszarze. Dodatkowo dochodzi do zwijania oraz sklejania śródbłonna naczyń. Proces hemostazy wtórnej zostaje uruchomiony natychmiast po uszkodzeniu naczynia. Prowadzi do jego trwałego zamknięcia oraz naprawy poprzez utworzenie blizny na drodze dwóch mechanizmów. W pozanaczyniowym układzie zewnątrzpochoďnym, uwolniona tromboplastyna tkankowa aktywuje osoczowy czynnik krzepnięcia VII, który prowadzi do przejścia czynnika X w aktywny Xa. On natomiast, wraz z jonami wapnia oraz czynnikiem V, doprowadza do przejścia protrombiny w trombinę (czynnik IIa). Ma ona wielokierunkowe działanie, prowadzi do powstania fibryny oraz nasila własną syntezę aktywując czynnik V i VIII. Drugi z mechanizmów hemostazy wtórnej, wewnątrznacyniowy (układ wewnątrzpochodny), także prowadzi do kaskadowej aktywacji poszczególnych czynników krzepnięcia. Na skutek uszkodzenia powierzchni naczynia dochodzi do aktywacji czynnika Hagemana (XII), następnie czynnika XI, IX i X, przy współdziale jonów wapnia oraz fosfolipoproteiny. Na etapie aktywacji czynnika X łączą się szlaki obu układów. Powstająca fibryna jest niestabilna, jednak pod wpływem aktywowanego przez trombinę czynnika XIII tworzy stabilniejsze wiązania wzmacniające jej strukturę. W ostatnim etapie włókna fibryny obkurczają się, brzegi rany ulegają zbliżeniu, co prowadzi do zwiększenia wytrzymałości mechanicznej skrzepu. Hemostaza organizmu zostaje zachowana dzięki procesowi fibrynolizy, w którym dochodzi do rozpuszczenia fibryny.¹ Zachowanie równowagi pomiędzy obydwojma procesami zapewnia prawidłowe funkcjonowanie organizmu (Schemat 1).



Schemat 1. Przebieg procesu krzepnięcia krwi.²

1.2 Przyczyny hemofilii

Hemofilia to genetyczne, sprzężone z chromosomem X, zaburzenie hemostazy, w którym obserwuje się niedobór czynników krzepnięcia, w hemofilii A czynnika VIII, w hemofilii B czynnika IX. 80%-85% wszystkich przypadków hemofilii to typ A, pozostałe w większości to typ B. Do mutacji dochodzi w genie F8 lub F9. Szacuje się, że 30% przypadków hemofilii jest wywołanych przez nowe mutacje, bez historii choroby w rodzinie. Objawy choroby obserwuje się prawie wyłącznie u płci męskiej, kobiety są nosicielkami.³ Wyróżnia się także hemofilię C objawiającą się niedoborem czynnika XI. Jest ona bardzo rzadko obserwowana, nie jest zależna od płci, a jej objawy nie są tak ciężkie jak w pozostałych dwóch rodzajach.

Czynnik VIII jest glikoproteiną zbudowaną z 2351 aminokwasów o masie cząsteczkowej 293 000 Da. To jeden z największych i najmniej stabilnych czynników, łączący się niekonwalencyjnie z czynnikiem von Willenbranda. Połączenie stanowi ochronę przed proteolitycznym rozkładem. Biologiczny czas półtrwania czynnika VIII to ok. 12 h. Jego synteza zachodzi głównie w wątrobie, ale także w komórkach śródbłonek, tkance limfatycznej oraz nerkach.⁴

Czynnik IX to proteaza serynowa zbudowana z 415 aminokwasów. Jest jednym z czynników wchodzących w skład zespołu protrombiny, wraz z czynnikami II, VII i X. Do ich syntezy wymagana jest obecność witaminy K. Biologiczny czas półtrwania czynnika IX wynosi ok. 24 h, a jego synteza zachodzi w wątrobie.⁴

1.3 Diagnostyka hemofilii

Szacuje się, że hemofilia występuje z częstotliwością 1 na 10 000 urodzeń. Na świecie choruje około 815 100 osób i obserwuje się trend wzrostowy.³ Diagnozowana jest na podstawie objawów klinicznych, wywiadu rodzinnego oraz badań laboratoryjnych. Alarmujące są tendencje do powstawania siniaków, samoistne krwawienia w szczególności do stawów, mięśni, tkanek miękkich, nadmierne krwawienia po urazach i zabiegach chirurgicznych. Ostateczne potwierdzenie opiera się na wynikach badań laboratoryjnych. Wykonywane są przesiewowe testy hemostazy: liczba płytek krwi, czas okluzji (CT) w urządzeniu PFA-100 lub PFA-200, czas protrombinowy (PT), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), stężenie fibrynogenu i ewentualnie czasu trombinowego (TT). Zmniejszona aktywność czynnika VIII lub IX jest niezbędnym warunkiem rozpoznania hemofilii A lub B. U noworodków poziom czynnika IX poniżej 1 IU/dl decyduje o rozpoznaniu choroby. W przypadku wyniku w zakresie 1-50 IU/dl, badanie należy powtórzyć po 6. miesiącu życia ze względu na jego fizjologicznie zmniejszoną aktywność w porównaniu z dorosłymi. W przypadku czynnika VIII, jego poziom u noworodków jest porównywalna do osób dorosłych. Aby odróżnić hemofilię A od choroby von Willebranda, należy oznaczyć aktywność czynnika von Willebranda (VWF), zawartość jego antygeny oraz przeprowadzić test wiązania czynnika VII z VWF. Zaleca się także przeprowadzenie testów genetycznych i określenie mutacji odpowiedzialnej za wystąpienie choroby.^{3,4,5}

1.4 Objawy hemofilii

Ciężkość obserwowanych krwawień koreluje z poziomem czynnika krzepnięcia we krwi. W zależności od ich nasilenia, rozróżnia się trzy postacie hemofilii: łagodną, umiarkowaną oraz ciężką. W postaci łagodnej, poziom czynnika VIII lub IX kształtuje się na poziomie >5-40 IU/dl albo >5-40% normy. Nadmierne krwawienia obserwuje się przy ciężkich urazach, zabiegach chirurgicznych, ekstrakcji zębów. Samoistne krwawienia do stawów i mięśni nie występują bądź są bardzo rzadkie. W postaci umiarkowanej poziom czynników jest w granicach 1-5 IU/dl lub 1-5% normy. Tak jak w postaci łagodnej, obserwuje się nadmierne krwawienia po urazach, w trakcie zabiegów chirurgicznych, ekstrakcji zębów.

Samoistne krwawienia do stawów lub mięśni są rzadkie, mogą wystąpić po urazach. Zwykle dotyczą jednego lub dwóch stawów, rzadko skutkują zwyrodnieniem. W ciężkiej postaci, poziom czynników wynosi <1 IU/dl lub $<1\%$ normy. U chorych występują samoistne krwawienia do mięśni, stawów oraz organów wewnętrznych. Najbardziej charakterystycznym objawem tej postaci są krwawienia do stawów, które zaczynają pojawiać się około 2.-3. roku życia. Najczęściej dotyczą stawów zawiasowych (kolana, łokcie, kostki), rzadziej wieloosiowych (barki, nadgarstki, biodra). Na początku pojawia się tzw. „aura” - uczucie drętwienia, mrowienia, następnie ból, ocieplenie skóry i ograniczenie ruchomości. U małych dzieci widocznym objawem krwawienia może być oszczędzanie kończyny. Szacuje się, że 70-80% krwawień dotyczy stawów, 10-20% mięśni, 5-10% innych lokalizacji, a poniżej 5% centralnego układu nerwowego. U noworodków oraz dzieci poniżej 2. roku życia z ciężką postacią hemofilii A lub B najczęściej występują:

- krwawienia do tkanek miękkich i domięśniowe,
- krwawienia związane z procedurami medycznymi np. wenopunkcja, założenie wkłucia centralnego, nakłucie pięty u noworodka, obrzezanie,
- krwawienia śluzówkowo-skórne np. z nosa, jamy ustnej.³

2. Farmakoterapia hemofilii

Podstawą leczenia hemofilii są koncentraty czynników krzepnięcia, które niwelują występujące niedobory. Rozróżnia się leczenie „na żądanie”, mające na celu zahamowanie aktywnego krwawienia oraz leczenie profilaktyczne zapobiegające krwawieniom.⁴

W Polsce obecnie obowiązują programy polityki zdrowotnej: „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” oraz „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Ich celem jest zapewnienie szybkiego dostępu do czynników krzepnięcia na terenie kraju, minimalizowanie ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań, co przekłada się na wzrost jakości życia chorych. Programy dążą do wzmocnienia nadzoru nad stosowaniem produktów leczniczych oraz podniesieniem wiedzy personelu medycznego zaangażowanego w opiekę nad chorymi na hemofilię i inne skazy krwotoczne. Programami objęci są pacjenci chorujący na ściśle określone jednostki chorobowe, w tym hemofilię A, hemofilię A powikłaną inhibitorem, hemofilię B, hemofilię B powikłaną inhibitorem, chorobę von Willebranda oraz inne. Podzielone są one na kilka modułów szczegółowo opisujących kryteria kwalifikacji udziału w programie oraz kryteria wyłączenia z programu. Kwalifikacją do terapii zajmuje się Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie. Przy wyborze leku każdorazowo dokonuje się oceny korzyści do ryzyka wynikającego z jego stosowania. Programy gwarantują dostęp do produktów leczniczych stosowanych w hemofilii A i B, takich jak:

- czynnik VIII osoczopochodny,
- czynnik VIII rekombinowany,
- czynnik VIII rekombinowany o przedłużonym uwalnianiu,
- czynnik IX osoczopochodny,
- czynnik IX rekombinowany,
- czynnik IX rekombinowany o przedłużonym uwalnianiu,
- efanezoktokog alfa,
- emicizumab.

Nie wszyscy pacjenci mogą korzystać z najnowocześniejszych form terapii. Program ściśle określa kryteria włączenia, jakie muszą być spełnione. Pod uwagę brany jest m.in. wiek pacjenta oraz obecność inhibitorów czynników krzepnięcia.^{6,7}

2.1 Czynniki krzepnięcia

Czynniki osoczipochodne produkowane są poprzez oczyszczenie osocza pobranego od dawców w procesie chromatografii, a następnie poddanemu procesowi inaktywacji/eliminacji wirusów. Czynniki rekombinowane wytwarzane są metodami inżynierii genetycznej. Do komórek ssaków wprowadzony zostaje gen odpowiedniego czynnika krzepnięcia. Do jego produkcji nie używa się białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, a wytworzony czynnik zostaje oczyszczony metodami chromatografii immunopowinowactwa.⁴

Znajomość farmakokinetyki (PK) czynników krzepnięcia zapewnia prowadzenie optymalnej terapii. Do istotnych parametrów należą: okres półtrwania ($t_{1/2}$), stężenie maksymalne (C_{max}), odzysk *in vivo* (IVR) oraz klirens. Znajomość okresu półtrwania oraz klirensu jest istotne w profilaktyce i zapobieganiu krwawieniom. Stężenie maksymalne umożliwia obliczenie IVR, którego wartość ma znaczenie w terapii doraźnej w przypadku krwawień np. do stawów oraz zabezpieczeniu zabiegów operacyjnych. Farmakokinetykę czynnika VIII opisuje model dwukompartamentowy. Po wstrzyknięciu dożylnym następuje wzrost aktywności czynnika, a następnie jego dwufazowy spadek, szybki i krótkotrwały, potem wolniejszy. W przypadku czynnika IX farmakokinetyka jest bardziej złożona. Zanik jego aktywności w osoczu charakteryzują dwie lub nawet trzy fazy. Obserwowana jest duża zmienność osobnicza parametrów PK czynników krzepnięcia niezależna od leku. Stąd priorytetem jest indywidualizacja terapii hemofilii.⁴

Doraźna dawka czynnika VIII, zarówno osoczipochodnego, jak i rekombinowanego, dla dzieci i dorosłych obliczana jest ze wzoru:

Wymagana ilość jednostek (IU) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost czynnika VIII (%) x 0,5

W zależności od sytuacji klinicznej, dawkę odpowiednio zmodyfikowaną powtarza się co 8, 12 lub 24 godziny.

W profilaktyce stosuje się dawki 20 do 40 IU/kg masy ciała co 2-3 dni, a u dzieci poniżej 6 lat, 20 do 50 IU/kg masy ciała 3-4 razy w tygodniu. Częstsze podawanie czynnika u dzieci wynika z krótszego czasu biologicznego półtrwania i szybszego klirensu.⁸

Preparat efanezoktokog alfa (Altuvect) charakteryzuje się 4-krotnie dłuższym $t_{1/2}$ oraz wolniejszym klirensem w porównaniu z produktami zawierającymi czynnik VIII o standardowym okresie półtrwania. Wytwarzany jest metodą rekombinacji DNA w linii embrionalnych komórek ludzkiej nerki. W leczeniu “na żądanie” stosuje się pojedynczą dawkę 50 j.m./kg masy ciała. W zależności od przypadku klinicznego, po 2-3 dniach można podać kolejną dawkę 30 lub 50 j.m./kg masy ciała. W profilaktyce u dzieci i dorosłych stosuje się dawkę 50 j.m./kg podawaną raz na tydzień.⁹

W tabelach poniżej przedstawiono porównanie okresu półtrwania oraz klirensu standardowego czynnika VIII oraz o przedłużonym okresie półtrwania, dostępnych w ramach programu lekowego “Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.

Produkt leczniczy	Grupa pacjentów				
Advate	1 miesiąc do < 2 lat	2 lata do <5 lat	5 lat do <12 lat	osoby młodociane (12 lat do <18 lat)	dorośli (18 lat i starsi)
okres półtrwania [h]	9,0 (1,5)	9,6 (1,7)	11,8 (3,8)	12,1 (3,2)	12,9 (4,3)
klirens [ml/kg*h]	3,9 (0,9)	4,8 (1,5)	3,8 (1,5)	4,1 (1,0)	3,6 (1,2)

Tabela 1. Advate – średnie wartości parametrów okresu półtrwania oraz klirensu.

Produkt leczniczy	Grupa pacjentów			
Altuvoc	1 do <6lat	6 do <12 lat	osoby młodociane (12 lat do <18 lat)	dorośli (18 lat i starsi)
okres półtrwania [h]	38,0 (3,72)	42,4 (3,70)	44,6 (4,99)	48,2 (9,31)
klirens [ml/kg*h]	0,742 (0,121)	0,681 (0,139)	0,582 (0,115)	0,493 (0,121)

Tabela 2. Altuvoc – średnie wartości parametrów okresu półtrwania oraz klirensu.

Czynniki krzepnięcia podawane są drogą dożylną. Stanowi to szczególny problem u najmłodszych pacjentów, których terapia wymaga większej intensywności ze względu na obserwowany krótszy okres półtrwania i szybszy klirens. W celu poprawy jakości życia, ułatwienia wykonania infuzji, zwłaszcza u małych dzieci z trudnym dostępem dożylnym, zakładany jest dostęp do żyły centralnej (CVAD). Skutkuje to zwiększonym ryzykiem powikłań związanych z chirurgicznym wszczepieniem cewnika, takich jak hospitalizacja, krwawienie, zakażenie cewnika czy zakrzepica. Każdorazowo należy indywidualnie ocenić ryzyko związane z ich wystąpieniem i jego stosunek do korzyści. Pacjenci, ich rodzice i opiekunowie, powinni być przeszkoleni z zakresu higieny dostępu centralnego, prawidłowego podawania leku oraz przepłukiwania cewnika w celu zapobiegania zakażeniom i tworzeniu się zakrzepów. Kluczowym elementem jest ich edukacja w tym zakresie. Zaleca się aby w pełni rozumieli wszystkie aspekty terapii domowej i byli przygotowani na wystąpienie ewentualnych problemów.^{3,4,5} Ułatwieniem w zapobieganiu nieprawidłowościom są preparaty o przedłużonym okresie półtrwania np. efanezoktokog alfa, które pozwalają zmniejszyć częstotliwość dożylnego podawania leku.

Z kolei leczenie hemofilii B opiera się na podaży czynnika IX, którego dawkę oblicza się w zależności od jego rodzaju. Dla dostępnego w programie lekowym czynnika IX osoczo pochodnego (Immunine)¹⁰ stosuje się wzór:

Wymagana ilość jednostek (IU) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost czynnika IX (%) lub (j.m./dl) x 0,9

natomiast dla czynnika IX rekombinowanego (Benefix)¹¹ przedstawia się następująco:

Wymagana ilość jednostek (IU) = masa ciała (w kg) x wymagany wzrost aktywności czynnika IX (%) lub (j.m./dl) x odwrotność obserwowanej wartości odzysku

Częstotliwość podawania, podobnie jak w przypadku czynnika VIII, zależy od przypadku klinicznego. Zazwyczaj odstęp wynosi 24 godziny, w przypadku zagrożenia życia co 8 godzin.

W profilaktyce stosowana dawka czynnika IX osoczipochodnego mieści się w granicach 20 do 40 IU/kg masy ciała co 3-4 dni. W badaniach klinicznych czynnika IX rekombinowanego stosowano dawki w zakresie 13 do 78 IU/kg masy ciała co 3-4 dni. Krótsze odstępy między dawkami i konieczność zastosowania większych dawek mają miejsce zwłaszcza u młodszych pacjentów.

Zarówno w hemofilii A, jak i w B, każdorazowa dawka czynnika krzepnięcia powinna być zindywidualizowana i skorelowana ze skutecznością kliniczną. W trakcie leczenia zaleca się oznaczanie poziomów czynników.

2.2 Emicizumab

Punktem zwrotnym w profilaktycznym leczeniu hemofilii A było wprowadzenie do leczenia emicizumabu (Hemlibra). Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, zmodyfikowane immunoglobuliną G4 (IgG4). Stanowi łącznik pomiędzy aktywowanym czynnikiem IX, a czynnikiem X, zastępując brakujący czynnik VIIIa. Przez pierwsze 4 tygodnie leczenia stosuje się dawkę nasycającą wynoszącą 3 mg/kg masy ciała raz w tygodniu, a następnie dawkę podtrzymującą. W zależności od sytuacji klinicznej, lekarz prowadzący podejmuje decyzję o schemacie dawkowania mając na celu jak najlepsze przestrzeganie zaleceń przez pacjenta. Stosuje się dawki 1,5 mg/kg masy ciała raz na tydzień, 3 mg/kg masy ciała raz na dwa tygodnie, lub 6 mg/kg masy ciała raz na cztery tygodnie. Emicizumab umożliwia profilaktykę hemofilii A od urodzenia, jednakże stosowanie leku u dzieci poniżej 1 roku życia wymaga dalszych badań. Pozorny okres półtrwania u pacjentów z hemofilią A po wielokrotnym podaniu podskórnym wynosi 26,8 dni, a pozorny klirens 0.272 l/dobę. Wiek pacjenta nie ma wpływu na farmakokinetykę leku, dlatego nie ma konieczności modyfikowania dawki u dzieci i młodzieży. W przeciwieństwie do standardowych czynników krzepnięcia, emicizumab podawany jest podskórnie. Leczenie profilaktyczne z użyciem tego preparatu znacząco polepsza jakość życia chorych.¹²

2.3 Desmopresyna i kwas traneksamowy

Desmopresyna jest syntetycznym analogiem hormonu antydiuretycznego. Stymuluje uwalnianie czynnika VIII i czynnika von Willebranda ze śródbłonna naczyńowego do osocza. Może być zastosowana u pacjentów z łagodną i umiarkowaną hemofilią A. Dawka 0,3 mcg/kg masy ciała dożylnie powoduje 2–4-krotny wzrost aktywności czynnika VIII. Nie powinna być stosowana dłużej niż przez 3 kolejne dni. Obserwuje się istotne różnice w indywidualnej odpowiedzi na lek. Do działań niepożądanych należą tachykardia, uczucie gorąca, dyskomfort w jamie brzusznej i bóle głowy. Objawy są najczęściej łagodne i przemijające. Desmopresyna ma działanie antydiuretyczne, co może powodować retencję wody i hiponatremię, a także drgawki. Jest przeciwwskazana u dzieci poniżej 2 roku życia.^{3,4}

Skutecznym lekiem hamującym krwawienia u chorych na hemofilię jest kwas traneksamowy, który tworzy kompleks z plazminogenem i hamuje aktywność plazminy. Stosuje się go w leczeniu powierzchownych krwawień z tkanek miękkich i błon śluzowych np. z jamy ustnej, z nosa. Ma szczególne znaczenie w zabiegach stomatologicznych. Podaje się go doustnie lub dożylnie w dawkach zależnych od wagi i wieku pacjenta.

2.4 Terapie genowe

Przyszłością leczenia hemofilii są terapie genowe. Europejska Agencja Leków (EMA) dopuściła warunkowo do obrotu dwa preparaty: waloktokogen roksaparwoweku (Roctavian)¹³ w terapii hemofilii A oraz etranakogen dezaparwoweku (Hemgenix)¹⁴ w terapii hemofilii B. Oba preparaty są produkowane metodą rekombinacji DNA. Waloktokogen roksaparwoweku oraz etranakogen dezaparwoweku są niereplikującymi, rekombinowanymi wektorami wirusa towarzyszącego adenowirusom serotypu 5 (AAV5). Pod kontrolą specyficznego dla wątroby promotora, Roctavian powoduje ekspresję postaci SQ pozbawionego domeny B ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (hFVIII–SQ), a Hemgenix koduje DNA zmutowanego wariantu Padwa czynnika krzepnięcia IX (hFIXco–Padwa). Zastępują one brakujące czynniki. Wektor DNA tworzy pełnej długości, stabilne transgeny episomalne, wspomagające długoterminowe wytwarzanie hFVIII–SQ oraz hFIXco–Padwa. Oba preparaty są zarejestrowane w terapii dorosłych pacjentów. Roctavian jest wskazany w leczeniu pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, nie powikłaną występowaniem inhibitorów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwko AAV5. Hemgenix jest wskazany w ciężkiej i umiarkowanej postaci hemofilii B, niepowikłanej występowaniem inhibitorów. Oba produkty podawane są jednokrotnie w infuzji dożylniej. Skuteczność terapii Roctavianem została oceniona w III fazie badań klinicznych m.in. poprzez parametr ABR, czyli liczbę krwawień, jaka wystąpiła w ciągu jednego roku. W kolejnych czterech latach, nie leczono krwawień u 82%, 84%, 75% i 74% pacjentów biorących udział w badaniu, a kolejno u 76%, 73%, 57% i 61% chorych nie zaistniała potrzeba infuzji czynnika VIII. Na koniec czwartego roku obserwacji, 84% pacjentów (112 ze 134) nie wymagało profilaktycznego leczenia hemofilii A. Bezpieczeństwo i skuteczność Hemgenixu została oceniona w dwóch badaniach klinicznych. Ocenie poddano wskaźnik ABR w okresie od 7 do 18 miesięcy po podaniu leku, który zmniejszył się o 77%. Od 21. dnia do okresu między 7. a 24. miesiącem, po podaniu leku, 52 z 54 (96,3%) leczonych pacjentów nie wymagało profilaktyki czynnikiem IX. Nie stwierdzono klinicznie istotnej korelacji pomiędzy aktywnością czynnika IX po 18 miesiącach od podania dawki, a obecnością przeciwciał przeciwko AAV5. Do najczęstszych działań niepożądanych terapii genowych należą wzrost enzymów wątrobowych (leczony kortykosteroidami), bóle głowy, nudności i objawy grypopodobne. Dalszych badań wymaga długoterminowa ocena bezpieczeństwa oraz trwałość ekspresji hFVIII–SQ oraz hFIXco–Padwa.¹⁵ Terapie genowe istotnie poprawiają jakość życia pacjentów z hemofilią. Obecnie trwają badania kliniczne kolejnych preparatów, dających nadzieję na przezwyciężenie części ograniczeń obecnych metod. Pierwsze z nich obejmowało podanie trzech wektorów AAV kodujących czynnik IX oraz dwóch nukleaz cynkowo-palcowych (ZFNs) w celu wprowadzenia transgeny czynnika IX do locus albuminy. Dalsze badania prowadzone są z zastosowaniem nowej technologii CRISPR-Cas9. W kolejnym badaniu zastosowano kombinację wektora rAAV8 oraz nanocząsteczek lipidowych (LNP), aby wprowadzić transgen FIX do locus albuminy. W fazie rozwoju znajdują także metody oparte wyłącznie na nanocząsteczkach lipidowych. Wektory nowej generacji, zawierające zmodyfikowane warianty czynnika VIII, mogą przełożyć się na trwałą ekspresję genów u pacjentów z hemofilią A. Ciągły rozwój metod rekombinacji DNA może w przyszłości umożliwić transfer genu u małych dzieci.¹⁶

2.5 Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię jest tworzenie się przeciwciał neutralizujących czynniki krzepnięcia (inhibitorów). Są to immunoglobuliny IgG skierowane przeciwko domenom decydującym o aktywności prokoagulacyjnej czynników. Są wykrywane i oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza przy zastosowaniu zmodyfikowanego testu Bethesda. Miano powyżej 0,6 j.B. dla czynnika VIII oraz równe

bądź wyższe od 0,3 j.B. dla czynnika IX uznaje się za wynik dodatni. Brak odpowiedzi klinicznej na leczenie u pacjenta, który wcześniej reagował na terapię czynnikami krzepnięcia, stanowi podejrzenie obecności nowego inhibitora. Występują one zazwyczaj u pacjentów z ciężką postacią choroby i są częściej obserwowane w hemofilii A niż w B. Obecność inhibitorów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań oraz problemami terapeutycznymi. U pacjentów z nowo rozpoznaną hemofilią A zaleca się badania przesiewowe na obecność inhibitorów co 6-12 miesięcy, a następnie raz w roku. Inhibitory dzieli się na niskoreagujące, mające tendencje do przemijania, oraz wysokoreagujące, których miano może ulec obniżeniu, ale wzrasta po ponownej ekspozycji na czynnik krzepnięcia. W leczeniu hemofilii A powikłanej inhibitorami niskoreagującymi stosuje się terapię substytucyjną koncentratem czynnika VIII. W leczeniu krwawień u chorych z inhibitorami wysokoreagującymi wykorzystuje się czynniki omijające – rekombinowany aktywowany czynnik VII, aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny lub wieprzowy czynnik VIII. W profilaktyce skutecznie wykorzystywany jest emicizumab. Inhibitory występują rzadko u pacjentów z hemofilią B, najczęściej u chorych z ciężką postacią. Powstaniu inhibitora może towarzyszyć reakcja alergiczna. Pacjenci z inhibitorami niskoreagującymi leczeni są koncentratem czynnika IX. Wymagane jest ścisłe monitorowanie leczenia ze względu na ryzyko reakcji alergicznej. W terapii chorych z inhibitorami wysokoreagującymi wykorzystuje się rekombinowany aktywowany czynnik VII. W przeciwieństwie do hemofilii A, należy unikać stosowania aktywowanego koncentratu kompleksu protrombiny.³

3. Rola farmaceuty klinicznego

Pacjenci z hemofilią powinni znajdować się pod opieką wyspecjalizowanych ośrodków gwarantujących najwyższą jakość leczenia. Zgodnie z rekomendacjami WHO³, wymagają oni kompleksowej opieki, zapewnianej przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów. Powinna ona obejmować rozpoznanie, długoterminowe leczenie choroby oraz jej powikłań. Dzięki niej możliwe jest zachowanie dobrej jakości życia fizycznego i psychicznego oraz zmniejszenie śmiertelności. Zespół specjalistów powinien się składać z następujących członków: hematolog, pielęgniarka koordynująca, fizjoterapeuta, diagnosta laboratoryjny oraz psycholog. Każdy z nich powinien posiadać doświadczenie w pracy z pacjentami chorującymi na hemofilię. W zależności od indywidualnych potrzeb pacjentów, powinni oni współpracować z innymi specjalistami takimi jak stomatolodzy, specjaliści leczenia bólu, genetycy, hepatolodzy, specjaliści chorób zakaźnych, immunolodzy czy farmaceuci.

W 2022 roku został opublikowany raport *“Rozwiązania w zakresie farmacji klinicznej oraz działalności farmaceutów w podmiotach leczniczych”*. Zwraca on uwagę na stały rozwój i wzrost znaczenia farmacji klinicznej w Polsce, a także na korzyści ekonomiczne związane z wprowadzeniem takiej usługi w struktury szpitalne. Jedną z możliwości rozwoju tej dziedziny jest opieka nad pacjentami chorującymi na hemofilię. Zgodnie z rekomendacjami WHO³, w skład wielodyscyplinarnego zespołu opieki nad chorymi na hemofilię, może wchodzić farmaceuta. Na świecie są już pierwsze ośrodki, które wprowadziły takie rozwiązanie. Farmaceuta kliniczny, wyspecjalizowany w opiece nad chorymi na hemofilię, świadczy usługi telemedycyny i jest dodatkowym źródłem edukacji, zarówno pacjenta jak i jego rodziny w zakresie przechowywania koncentratów czynników krzepnięcia, ich dawkowania, rekonstytucji i podawania. Może udzielać porad dotyczących leków m.in. jakich należy unikać, a także interwencji nefarmakologicznych w leczeniu epizodów krwawień (zasada RICE - odpoczynek, chłodzenie, ucisk, uniesienie kończyny). Jego rolą jest uzupełnienie pracy zespołu terapeutycznego poprzez zbieranie szczegółowych informacji na temat występujących krwawień, ich profilaktyki, a także opracowywanie indywidualnych planów postępowania okołoperacyjnego. Farmaceuta kliniczny dzięki częstszemu

kontaktowi z pacjentem, w porównaniu z lekarzem prowadzącym, ma możliwość bieżącej kontroli przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Dzięki ścisłej współpracy z hematologami bierze aktywny udział w zakresie monitorowania i interpretacji stężeń czynników we krwi i przedstawia zalecenia dotyczące ewentualnych modyfikacji dawkowania. Farmaceuta posiada niezbędną wiedzę w zakresie farmakokinetyki, dzięki której pomaga w odpowiednim doborze schematu dawkowania preparatów czynników krzepnięcia dla każdego pacjenta. Bierze także udział przy rozważaniu terapii wspomagających (leki przeciwfibrinolityczne, desmopresyna). Udzielone konsultacje są zapisywane w dokumentacji elektronicznej. Bezpośrednia współpraca farmaceuty z dostawcami leków umożliwia prowadzenie spersonalizowanej terapii poprzez dobór odpowiedniej dawki koncentratu czynnika pod indywidualne zapotrzebowanie pacjenta, co skutkuje minimalizowaniem strat produktu oraz bardziej efektywnym wykorzystaniem kosztownych leków przed upływem terminu ważności. Szczególnymi pacjentami są chorzy z inhibitorami czynników krzepnięcia. Zmniejszają one skuteczność leczenia substytucyjnego. Dzięki posiadanej wiedzy, farmaceuta stanowi istotne wsparcie zespołu w terapii takich pacjentów w zakresie dostępnych preparatów i doborze optymalnych opcji terapeutycznych pod względem skuteczności klinicznej.^{17,18}

Na rynku dostępnych jest coraz więcej nowych terapii leczenia hemofilii, w tym genowe. Stanowią one ogromny postęp w leczeniu choroby, jednocześnie wymagają szczególnego przygotowania i podawania produktu oraz monitorowania pacjenta po zastosowanym leczeniu. To także jest miejsce dla farmaceuty, który może monitorować dostępność terapii, edukować pacjenta w zakresie mechanizmu działania, dawkowania oraz wyników badań klinicznych.¹⁹

4. Podsumowanie

Hemofilia jest zaburzeniem hemostazy znanym od bardzo dawna. Stopień ciężkości choroby zależy od miana czynników krzepnięcia. Krwawienia do mięśni, stawów i organów wewnętrznych wiążą się z najpoważniejszymi konsekwencjami zdrowotnymi. Obserwowany jest dynamiczny rozwój farmakoterapii hemofilii. W Polsce, dzięki „Narodowemu Programowi Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” oraz programowi lekowemu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, chorzy mają zapewniony dostęp do nowoczesnych form leczenia. Programy mają ściśle określone kryteria włączenia i wyłączenia, które ograniczają równy dostęp do najnowocześniejszych leków dla wszystkich chorych. Standardowe czynniki krzepnięcia podawane są dożylnie i mają krótki okres półtrwania. Wymagają częstych podań, co stanowi obciążenie dla pacjentów i ich opiekunów. Czynniki krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania pozwalają zmniejszyć częstotliwość podawania leku. Przeciwciała monoklonalne emicizumab znacząco poprawia jakość życia chorych dzięki podaniu podskórnemu z częstotliwością wstrzyknięć od jednej w tygodniu do nawet jednej na cztery tygodnie. Produkty lecznicze dostępne w ramach programów charakteryzuje duża zmienność osobnicza parametrów farmakokinetycznych. Stąd terapia hemofilii powinna być zindywidualizowana pod potrzeby konkretnego pacjenta. Farmaceuta kliniczny posiada ogromną wiedzę w zakresie farmakokinetyki stąd jego przynależność do multidyscyplinarnego zespołu opieki nad pacjentem z hemofilią przyczynia się do lepszego przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Może stanowić wsparcie dla hematologa w doborze schematu dawkowania czynników krzepnięcia oraz terapii hemofilii powikłanej występowaniem inhibitorów. Jego praca z pacjentem przyczynia się do większej skuteczności terapii i pozwala obniżyć jej koszty.

5. Bibliografia

¹ Mutschler E. (red.), *Farmakologia i toksykologia*, Wydawnictwo MedPharm, Wrocław 2014.

² https://brain.fuw.edu.pl/edu/index.php/Plik:Coagulation_full.svg

³ Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: *Haemophilia*. 2021 Jul;27(4):699. doi: 10.1111/hae.14308. PMID: 32744769.

⁴ Jerzy Windyga, Krzysztof Chojnowski, Anna Klukowska, Magdalena Łętowska, Andrzej Mital, Jacek Musiał, Jarosław Peregud-Pogorzelski, Maria Podolak-Dawidziak, Jacek Trelński, Anetta Undas, Tomasz Urański, Joanna Zdziarska, Krystyna Zawilska, Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane), *Acta Haematologica Polonica*, Volume 47, Issue 2, 2016, Pages 86-114, ISSN 0001-5814, <https://doi.org/10.1016/j.achaem.2016.04.009>.

⁵ Gałązka-Sobotka, Małgorzata & Gierczyński, Jakub & Sobol, Adrianna & Sejbuk-Rozbicka, Katarzyna & Windyga, Jerzy & Woznica-Karczmarz, Irena. (2025). RAPORT HEMOFILIA - STAN OBECNY I KIERUNKI ROZWOJU. REPORT HAEMOPHILIA - CURRENT STATUS AND DIRECTIONS OF DEVELOPMENT.. 10.13140/RG.2.2.11077.72164.

⁶ Narodowy Program Leczenia Chorych Na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028

⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. Załącznik B15ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B (ICD-10: D66, D67)

⁸ Takeda Manufacturing Austria AG. (2025). *Advate: Charakterystyka produktu leczniczego* [ChPL]. Europejska Agencja Leków (EMA). Pobrane z https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/advate-epar-product-information_pl.pdf

⁹ Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). (2024). *Altuvect: Charakterystyka produktu leczniczego* [ChPL]. Europejska Agencja Leków (EMA). Pobrane z https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/altuvect-epar-product-information_pl.pdf

¹⁰ Grifols, S.A. (2025). *Immunine 1200 IU: Charakterystyka produktu leczniczego* [ChPL]. Produkt leczniczy zawierający ludzki IX czynnik krzepnięcia. Rejestr Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

¹¹ Pfizer Europe MA EEIG. (2025). *BeneFIX: Charakterystyka produktu leczniczego* [ChPL]. Europejska Agencja Leków (EMA). Pobrane z https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/benefix-epar-product-information_pl.pdf

¹² Genentech/Roche. (2023). *Hemlibra: Charakterystyka produktu leczniczego* [ChPL]. Europejska Agencja Leków (EMA). Pobrane z https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_pl.pdf

¹³ BioMarin Pharmaceutical Inc. (n.d.). *Roctavian: Charakterystyka produktu leczniczego* [ChPL – EPAR online]. Europejska Agencja Leków (EMA). Pobrane z

https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/roctavian-epar-product-information_pl.pdf

¹⁴ uniQure/Novo Nordisk. (n.d.). *Hemgenix: Charakterystyka produktu leczniczego* [ChPL – EPAR online]. Europejska Agencja Leków (EMA). Pobrane z

https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_pl.pdf

¹⁵ Silva Mendes AC, Camelo RM, Clicia Moura Henriques L, Lamounier de Almeida D, Alves de Jesus VE, Muniz Junior RL, Álvares-Teodoro J. Gene therapy in the treatment of hemophilia A: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol*. 2026 Feb 19. doi: 10.1080/17474086.2026.2634281. Epub ahead of print. PMID: 41709782.

¹⁶ Herzog RW, Kaczmarek R, High KA. Gene therapy for hemophilia - From basic science to first approvals of "one-and-done" therapies. *Mol Ther*. 2025 May 7;33(5):2015-2034. doi: 10.1016/j.ymthe.2025.03.043. Epub 2025 Mar 27. PMID: 40156189; PMCID: PMC12126786.

¹⁷ Charafi L, Campanella L, Shay B, Rabatin A, Hughes A, Kennerly-Shah J. Expanding Pharmacy Services to the Hemophilia Treatment Center. *Hosp Pharm*. 2023 Oct;58(5):415-419. doi: 10.1177/00185787231163262. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37711404; PMCID: PMC10498975.

¹⁸ Lee D, Le AO, Meganck M, Chamberland S, Pai A. Adding a Clinical Hemophilia Pharmacist to the Hemophilia Comprehensive Care Model Improves Health Care-Related Outcomes and Drug-Related Costs in an Integrated Health Care System. *Perm J*. 2022 Sep 14;26(3):90-93. doi: 10.7812/TPP/21.192. Epub 2022 Aug 21. PMID: 35989427; PMCID: PMC9683744.

¹⁹ Miesbach W, Boban A, Chowdary P, Coppens M, Jimenez-Yuste V, Klamroth R, Mulders G, Crato M, Peyvandi F. Qualification Criteria of Gene Therapy for Haemophilia-Opinion of the EAHAD Gene Therapy Working Group. *Haemophilia*. 2025 Sep;31(5):966-972. doi: 10.1111/hae.70090. Epub 2025 Jul 17. PMID: 40674381; PMCID: PMC12462593.