

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Postępowanie z pacjentem z hemofilią A

praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej

mgr farm. Karolina Nowaczyńska

kierownik specjalizacji: mgr farm. Beata Stancel- Kuźniak

Poznań, 2026

Spis treści

1. Wstęp.....	3
2. Objawy.....	3
3. Diagnostyka.....	5
4. Leczenie.....	5
5. Terapia genowa.....	7
6. Powikłania leczenia.....	8
7. Podsumowanie.....	8
8. Piśmiennictwo.....	9

1. Wstęp

Hemofilia A (HA) jest wrodzoną, uwarunkowaną genetycznie skazą krwotoczną wywołaną przez zmniejszenie aktywności w osoczu czynnika krzepnięcia VIII (FVIII) na skutek mutacji w genach kodujących FVIII, czego wynikiem jest brak syntezy białka, jej zmniejszenie lub synteza białka nieprawidłowego.

Choroba ta dziedziczona jest recesywnie w sposób sprzężony z płcią. Chorują tylko mężczyźni, kobiety natomiast są nosicielkami zmutowanego genu. Najczęściej posiadają one około 50% aktywność FVIII, co w dużej mierze wystarcza do normalnego procesu krzepnięcia. Zdarza się jednak, że na skutek losowej inaktywacji chromosomu X u nosicielek występuje znacznie niższa aktywność czynnika VIII. Powoduje to konieczność podania niedoborowego czynnika w takich sytuacjach jak nadmierne krwawienia miesięczne, krwotoki poporodowe czy inwazyjne zabiegi chirurgiczne.

Nierzadko- bo w ok. 30% przypadków do hemofilii dochodzi na skutek spontanicznej mutacji.

Hemofilia jest chorobą rzadką. Występuje z częstotliwością 1: 12500 urodzeń, a w Polsce choruje ok. 2750 osób.

2. Objawy

Rozróżniamy 3 typy hemofilii A w zależności od aktywności czynnika VIII w osoczu (prawidłowy zakres to 50- 150%):

Postać kliniczna	Aktywność czynnika krzepnięcia	Samoistne wylewy dostawowe	Częstotliwość krwawień artropatia hemofilowa
Ciężka	<1%	Często	Krwawienia 1-2 razy w tygodniu, dominują wylewy dostawowe, domięśniowe. Stopniowo rozwija się artropatia
Umiarkowana	1-5%	Okazjonalnie	Krwawienia 1-2 razy w miesiącu lub rzadziej, po ewidentnym urazie. Artropatia rzadka
Łagodna	5-50%	Bardzo rzadko	Krwawienia nie występują lub tylko po poważnych urazach, w wyniku zabiegów operacyjnych. Artropatia nie rozwija się

Tabela 1. Postacie hemofilii (źródło: TOM Abshire. *Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease*. World Federation of Hemophilia. Hemophilia of Georgia 1999)

Postać ciężka wykrywana jest już we wczesnym dzieciństwie. Najczęściej do 2r.ż., kiedy to na skutek wzmożonej aktywności ruchowej dochodzi do pierwszego wylewu dostawowego. Bardzo często diagnozowane są noworodki i niemowlęta ze względu na dodatni wynik krwotoczny u jednego z rodziców.

Najbardziej charakterystycznym objawem ciężkiej postaci hemofilii są samoistne krwawienia do stawów, które spowodowane są mikrourazami, których chory nie zauważa lub nie pamięta, np. podczas snu lub na skutek gwałtownego ruchu. Do stawów najczęściej dotkniętych wylewami należą stawy skokowo- goleniowy, kolanowy i łokciowy. Objawami ostrego krwawienia do stawów są ból oraz szybko narastający obrzęk. Na skutek powtarzających się krwawień do stawów pojawiają się zwyrodnienia prowadzące do zniekształcenia stawu oraz wtórne zaniki mięśniowe, co określa się mianem artropatii hemofilowej.

Do innych objawów ciężkiej hemofilii należą:

- wylewy do mięśni (krwawienie do prawego mięśnia biodrowo- lędźwiowego może być błędnie diagnozowane jako zapalenie wyrostka robaczkowego)
- krwawienia zaotrzewnowe,
- krwiomocz,
- krwawienia z przewodu pokarmowego (często związane ze współtowarzyszącą chorobą przewodu pokarmowego, np. wrzodem trawiennym),
- krwawienia śródczaszkowe- samoistne i pourazowe (najbardziej niebezpieczne, stanowiące najczęstszą przyczynę zgonów w tej grupie pacjentów),
- krwiaki w obrębie tylnej ściany gardła oraz dna jamy ustnej,
- krwawienia z nosa,
- nadmierne krwawienia po ekstrakcji zębów oraz z ran pooperacyjnych.

Pacjentom z hemofilią umiarkowaną wylewy krwi do stawów zdarzają się rzadziej niż w hemofilii ciężkiej i najczęściej są one wynikiem urazów. Jednocześnie rzadziej mamy do czynienia ze zwyrodnieniem stawów.

Chorzy z łagodną postacią hemofilii narażeni są na nadmierne krwawienia na skutek rozległych urazów oraz dużych operacji chirurgicznych. Samoistne krwawienia praktycznie nie występują. Co ciekawe, pacjenci z aktywnością FVIII>25% najczęściej prowadzą normalny tryb życia, a rozpoznanie choroby następuje w późniejszym wieku na skutek dużego urazu lub operacji.

Nosicielki hemofilii najczęściej mają prawidłowy poziom czynnika VIII w osoczu i w związku z tym nie wykazują objawów choroby. Jednakże w sytuacji, gdy aktywność czynnika jest zbyt mała może dojść do tych samych powikłań krwotocznych, co u chorych na hemofilię. Do charakterystycznych objawów u nosicielek należą nadmierne krwawienia miesięczkowe oraz krwotoki poporodowe.

3. Diagnostyka

Pomocny w diagnostyce hemofilii jest wywiad rodzinny. Ważne jest, aby u każdego noworodka w rodzinie obciążonej HA jak najszybciej przeprowadzić badania oznaczenia poziomu aktywności czynnika VIII. U zdrowego noworodka aktywność FVIII jest porównywalna z aktywnością FVIII u zdrowego dorosłego.

W sytuacji podejrzenia wystąpienia omawianej skazy krwotocznej należy przeprowadzić badania hemostazy, tj.:

- czas kaolinowo-kefalinowy (APTT)
- aktywność czynnika VIII
- liczbę płytek krwi
- czas protrombinowy (PT)
- aktywność czynnika von Willebranda jako kofaktora ristocetyny (VWF:RCo)
- zawartość antygeny czynnika von Willebranda (vWF:Ag)

Hemofilię A można potwierdzić, gdy w badaniach wyniki przedstawiają się jak w poniższej tabeli:

	APTT	Aktywność FVIII	PT	Liczba płytek krwi	VWF:RCo	vWF:Ag
HA	przedłużone	zmniejszona	prawidłowy	prawidłowa	prawidłowa	prawidłowa

W przypadku diagnostyki HA łagodnej na prawidłowo postawioną diagnozę wpływ mają czynniki, które mogą powodować wzrost aktywności FVIII takie, jak:

- stan zapalny organizmu: może stanowić czynnik interferujący, ponieważ zwiększa się wtedy stężenie białek ostrej fazy, do których zalicza się czynnik VIII,
- stres,
- wysiłek fizyczny,
- wiek pacjenta (większy).

W diagnostyce HA często dodatkowo oznacza się aktywność czynnika von Willebranda (vW) w celu różnicowania z chorobą vW oraz aktywność czynnika IX. Bardzo przydatne jest badanie genetyczne w celu wykrycia mutacji sprawczej w genie *F8* lub *F9*.

4. Leczenie

Przyczynowe leczenie hemofilii nie występuje. Chorobę tą leczy się tylko objawowo poprzez dożylną substytucję czynnika krzepnięcia. Ma to na celu zapobieganie krwawieniom (leczenie domowe-

profilaktyka) lub też hamowanie aktywnego krwawienia (leczenie domowe- krwawienia). Dodatkowo leczenie uzupełniające stosuje się przed zabiegami, które naruszają ciągłość tkanek (leczenie ambulatoryjne/ szpitalne).

Ogromny postęp w leczeniu jaki dokonał się w ostatnim stuleciu poprawia jakość życia pacjentów cierpiących na hemofilię oraz zdecydowanie je wydłuża.

W połowie XIX wieku miały miejsce pierwsze skuteczne próby leczenia chorych na hemofilię, które polegały na przetaczaniu krwi pełnej. W latach 30- tych XX wieku krwawienia u tych chorych leczono poprzez przetaczanie osocza. Było to wynikiem badań, które wykazały, że przyczyna hemofilii to skutek niedoboru lub braku jednego ze składników białkowych osocza. Do dziś stosuje się preparaty liofilizowanego koncentratu czynnika VIII. Dodatkowo w latach 90-tych XX wieku rozpoczęto produkcję koncentratów rekombinowanego czynnika VIII. Następnym krokiem było przeciwciało monoklonalne *emicizumab*, który naśladuje działanie aktywnego czynnika VIII. W dniu 7 lipca 2023 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zatwierdziła terapię genową valoctogene roxaparvovec (Roctavian) firmy BioMarin w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A.

Jeszcze nie tak dawno chorzy cierpiący na hemofilię nie posiadali stałego dostępu do podaży brakującego czynnika krzepnięcia. Leczenie polegało jedynie na substytucji FVIII w przypadku znaczących krwawień, tzw. „leczenie na żądanie”. Polegało to na tym, że gdy pacjent miał wylew, zgłaszał się do szpitala i tam otrzymywał potrzebny czynnik krzepnięcia. Takie leczenie niestety nie chroniło przed poważnymi powikłaniami. Wylewy do stawów powodowały stan zapalny błony maziowej, a powtarzające się krwawienia uszkadzały sukcesywnie stawy, co w efekcie prowadziło do artropatii hemofilowej. Obecnie pacjenci ci borykają się z poważnymi problemami ze strony układu ruchu.

Przed tego rodzaju powikłaniami chroni profilaktyka. Od 2008 roku w ramach programu pediatrycznego leczeniem profilaktycznym objęte są wszystkie dzieci z ciężką postacią hemofilii. Już od samego początku mali pacjenci są zaopiekowani.

Na domową profilaktykę krwawień dzieci- zgodnie z wytycznymi programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” otrzymują czynnik krzepnięcia, a od 2024 roku ci najmłodszy p/ciało monoklonalne- emicizumab- do podawania podskórnego, co zdecydowanie polepsza jakość życia tej grupy pacjentów, a jednocześnie chroni przed bolesnymi wylewami do stawów.

Na tę szansę dorośli z HA czekali aż do roku 2014. Wtedy bowiem, zgodnie z Programem zostali objęci domową profilaktyką krwawień.

Obecnie, zgodnie z wytycznymi „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” stosuje się następujące produkty lecznicze:

- koncentraty czynnika krzepnięcia VIII- preparaty osoczopochodne, np.: Immunate, Fanhdi, Octanate, Pharmavate
- rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia VIII, np.: Advate, Afstyla, Novoeight
- rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII o przedłużonym uwalnianiu, np. Elocta
- rekombinowany ultrapredłużony czynnik VIII- Altuvoct (stosowany u dzieci)
- biospecyficzne p/ciało naśladujące czynnik VIII- Hemlibra
- desmopresyna- Minirin (hemofilia A łagodna)
- wspomagająco: leki antyfibrynolityczne- kwas traneksamowy: Exacyl

W trakcie oceny przez AOTMiT:

- p/ciało monoklonalne: marsticimab
- humanizowane p/ciało monoklonalne- koncizumab

Substytucję czynnikiem krzepnięcia stosuje się w celu profilaktyki krwawień 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień, co wynika z okresu półtrwania podawanych leków, a dawkę ustala indywidualnie lekarz hematolog wg masy ciała pacjenta oraz pożądanego wzrostu aktywności FVIII w osoczu, wg wzoru:

DAWKA (IU)= pożądanе zwiększenie aktywności FVIII w osoczu biorcy (%) x masa ciała (kg) x 0,5

Najczęściej jest to 25- 50 IU/kg. Koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia powinien być podawany rano, a nie wieczorem przed snem (szczyt aktywności wstrzykniętego czynnika powinien przypadać w ciągu dnia).

Ważną kwestię stanowią zabiegi operacyjne, na które udają się pacjenci z HA. Istotne jest, aby przed planowaną wizytą w szpitalu lekarz hematolog wydał rekomendacje dot. zabiegu tj. dawki czynnika krzepnięcia, które mają zostać podane zarówno przed jak i po operacji a także w sytuacji nadmiernego krwawienia śródoperacyjnego, aby cały okres okołozabiegowy był odpowiednio zabezpieczony i nie powodował dodatkowego stresu dla organizmu pacjenta, ale także dla personelu szpitala.

W sytuacjach nagłych, zagrażających życiu najważniejszą zasadą jest, aby jak najszybciej podać czynnik w odpowiedniej dawce, a dopiero później podejmować kroki związane z konsultacją hematologiczną i interwencją chirurgiczną.

5. Terapia genowa

Bardzo duże nadzieje wiąże się z genową terapią hemofilii. W lipcu 2023 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zatwierdziła lek do terapii dorosłych chorych na hemofilię A. Produkt Roctavian (valoctogene roxaparvovec) składa się z wektora wirusowego związanego z adenowirusem (AAV).

Wektor wirusowy stanowi nośnik genu czynnika VIII, który ulega ekspresji w wątrobie powodując wzrost poziomu czynnika VIII we krwi. Produkt ten podawany jest w jednorazowej dawce dożylniej. Badania wskazują, że po podaniu leku nie obserwuje się istotnych klinicznie krwawień przez 3 lata. Koszt terapii nie jest jednak mały i wynosi ok. 12 mln PLN. Jednakże pomimo tak wysokiej ceny lek może przynieść oszczędności dla systemu zdrowie oraz znacząco poprawić jakości życia pacjentów.

6. Powikłania leczenia

Do najczęstszych powikłań wynikających z leczenia HA poprzez dożylną podaż koncentratów czynników krzepnięcia należą:

- powikłania naczyniowe związane z koniecznością częstych wkłuć dożylnych. Pomocne może być w tym przypadku założenie dostępów centralnych, co jest częstą praktyką w przypadku dzieci chorujących na HA, jednakże niesie to za sobą ryzyko np. zakażeń bakteryjnych;
- reakcje nadwrażliwości na koncentraty czynników krzepnięcia, w tym reakcje anafilaktyczne;
- ryzyko zakażeń wirusowych (np. HIV, HCV, HBV), dotyczy to preparatów osoczopochodnych. Obecnie ryzyko przeniesienia ww wirusów zostało prawie całkowicie wyeliminowane poprzez bardzo dokładne badania, jednakże obawy budzą nowe i nieznane dotąd patogeny, których metody wykrywania i usuwania nadal stanowią wyzwanie.
- pojawienie się przeciwciała skierowanego przeciwko podawanemu czynnikowi, tzw. Inhibitora, który powoduje, że podawany czynnik staje się nieskuteczny. Niesie to za sobą poważne konsekwencje w przypadku groźnego krwawienie, ponieważ jego zahamowanie może okazać się bardzo trudne.

Leczenie krwawień u pacjentów z wykrytym inhibitorem polega na podaży czynników omijających inhibitor, takich jak:

- rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa)
- koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC).

U pacjentów z niskim mianem inhibitora podejmuje się próbę leczenia danym czynnikiem krzepnięcia w dużo większej dawce, aby zatrzymać krwawienie pomimo częściowej neutralizacji działania czynnika wynikającej z obecności inhibitora. Jest to tzw. tolerancja immunologiczna.

7. Podsumowanie

Hemofilia to rzadka choroba, której zlekceważenie jest niebezpieczne dla życia i zdrowia chorego. Jednakże prawidłowa i szybka diagnostyka, wdrożone leczenie oraz właściwa edukacja pacjenta pozwala na jego prawidłowe funkcjonowanie, wolne od bolesnych wylewów i ich następstw.

Postęp w leczeniu hemofilii sprawił, że choroba ta przestała być wyrokiem, który ogranicza aktywność i prowadzi do kalectwa. Kluczowym aspektem jest dostęp do nowoczesnych i spersonalizowanych terapii, co znacznie wydłuża życie pacjenta oraz znacząco poprawia jego jakość.

8. Piśmiennictwo

- 1) „Wytyczne leczenia hemofilii” World Federation of Hemophilia pod redakcją B.Gajewski, R. Kaczmarek, A. Michnowicz, K. Pinkosz, A. Stasiak
- 2) „Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX” J. Windyga, K. Chojnowski, A. Klukowska, M. Łętowska, A. Mital, J. Musiał i inn. *acta haematologica polonica* 47 (2016)
- 3) „Jak żyć z hemofilią”; L.A. Kelly; M. Jamrozik
- 4) „Hematologia. Kompendium”, red. G.W.Basak; W.W. Jędrzejczak
- 5) „Zaburzenia krzepnięcia krwi w codziennej praktyce lekarskiej”, J.Windyga
- 6) „Z hemostazą na „Ty”;; E.Odnoczko; B.Baran; J.Windyga
- 7) ; „Wrodzone zaburzenia krzepnięcia”, A.Klukowska; P.Łaguna, *Przegląd pediatryczny*
- 8) „Badania genetyczne w diagnostyce hemofilii A” E. Odnoczko, J. Windyga, *Hematologia* 2014, tom 5, nr 3, *Via Medica*
- 9) „Opieka nad pacjentem chorym na hemofilię w okresie okołoperacyjnym” A. Sajdak, H. Jończyk, J. Zdziarska, *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne* 2010: 6-12
- 10) Narodowy program leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2024-2028
- 11) „Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease. World Federation of Hemophilia.” TOM Abshire. *Hemophilia of Georgia* 1999
- 12) Portal „hematoonkologia.pl>hemofilia”