

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT HEMOFILIE ȘI BOALA VON WILLEBRAND

FEB 2026

CUPRINS

I. Hemofilia

Date generale

Manifestări hemoragice

Diagnostic

Protocol de tratament al hemofiliei congenitale

Tratamentul "on demand" al accidentelor hemoragice în hemofilia congenitală fără inhibitori

Tratamentul profilactic continuu în hemofilia fără inhibitori

Tratamentul sau substituția profilactică intermitentă

Tratamentul de substituție în cazul intervențiilor chirurgicale pentru hemofilia congenitală fără inhibitori

Protocol de tratament al hemofiliei congenitale cu inhibitori

Tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI)

Profilaxia în hemofilia congenitală cu inhibitori

Tratamentul de substituție la persoanele cu hemofilie cu inhibitori în cazul intervențiilor chirurgicale

Complicațiile cronice ale hemofiliei

Metode de cuantificare și monitorizare a răspunsului la tratament în hemofilie

II. Boala von Willebrand

III. Hemofilia dobândită

Referințe

I. HEMOFILIA

DATE GENERALE

Hemofilia este o afecțiune hemoragică:

a) **congenitală**, cu transmitere recesivă X-linkată, caracterizate prin prezența unei mutații genetice la nivelul genei specifice de pe cromozomul X, rezultând în deficitul de sinteză sau disfuncția unui factor de coagulare (VIII în cazul hemofiliei A, respectiv IX în cazul hemofiliei B)

b) **dobândită**, caracterizată prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori împotriva factorilor de coagulare VIII sau IX proprii

HEMOFILIA CONGENITALĂ A și B

Hemofilia este a doua tulburare ereditară de coagulare ca frecvență după Boala von Willebrand. Prevalența estimată a hemofiliei A ar fi de ~1-2:10.000 nașteri de sex masculin, iar hemofilia A este mai frecventă decât hemofilia B, reprezentând ~80-85% din total [1, 2].

În funcție de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei:

1. **forma ușoară**, cantitatea de factor de coagulare este între **5% și 40%** (0,05 - 0,40 UI/ml); de cele mai multe ori diagnosticată tardiv, întâmplător (la analize de rutină) sau în context de hemoragii excesive și prelungite în urma traumatismelor sau a intervențiilor chirurgicale;

2. **forma moderată**, cantitatea de factor de coagulare este cuprinsă între **1 și 5%** (0,01 - 0,05 UI/ml); hemoragiile apar rareori spontan; hemoragii grave prelungite pot apare în urma traumatismelor sau a intervențiilor chirurgicale;

3. **forma severă**, cantitatea de factor de coagulare **<1%** (< 0,01 UI/ml); hemoragiile sunt frecvente, spontane, mai ales la nivelul articulațiilor și mușchilor și în general apar fără o cauză precizată; diagnosticată precoce, după naștere.

Proporția formelor severe (nivelul FVIII/IX < 1%) este de 50 - 70% pentru hemofilia A și de 30 - 50% pentru hemofilia B.

S-a observat că există o *heterogenitate a fenotipului sângerărilor* în hemofilie, în special în rândul celor încadrați ca forme severe. Astfel s-a observat că 10-15% din

persoanele cu hemofilie severă prezintă un tablou clinic mai blând, cu sângerări spontane mai rare, consum mai mic de factor, articulații mai bine prezervate și debut tardiv al sângerărilor.

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale frecvenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic.

Protocolul de față se adresează atât persoanelor de sex masculin, cât și celor de sex feminin (atât cele cu boală manifestă prin afectarea ambelor gene situate pe cromozomii X, cât și cele purtătoare = “carrier” prin afectarea unei singure gene, acestea din urmă putând avea niveluri ușor scăzute sau normale ale concentrației plasmatice a FVIII sau IX). Cazurile carrier cu valori normale ale factorilor de coagulare necesită confirmare prin testare genetică.

Manifestările hemoragice

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendința la hemoragii spontane sau provocate în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare.

Cele mai frecvente manifestări hemoragice la **nou-născuții hemofilici** sunt sângerările la locul de venopuncție, după injecții intramusculare (medicație sau vaccinuri) sau recoltarea de sânge de la nivel calcanean, la tăierea cordonului ombilical sau la circumcizie. Între **2 și 8%** din nou-născuții cu această coagulopatie pot dezvolta hematoame intracraniene sau la nivelul scalpului ca urmare a travaliului prelungit, utilizării forcepsului sau vacuumului [2, 3]. La câteva luni după naștere încep să apară echimoze și hematoame post-traumatice [2], sângerări la erupția dentară, hemoragii linguale sau labiale. Hemartrozele apar mai tardiv, în jurul vârstei de 1-1.5 ani, când copilul începe să meargă [2].

Tabel 1 - Frecvența episoadelor hemoragice în funcție de localizare

Localizarea hemoragiilor	Frecvența (%)
Hemartroze	70 – 80
Hemoragii musculare	10 – 20
Alte hemoragii majore	5 – 10
Hemoragii SNC	< 5

Cele mai frecvente manifestări hemoragice sunt **hemartrozele** (sângerări intra articulare), acestea apărând cu o incidență de **~70-80%** din cazuri (tabel 1). Cele mai afectate sunt articulațiile sinoviale, în ordinea descrescătoare a frecvenței: **genunchi, coate, glezne** (articulații tip balama); mai rar umeri și șolduri (articulații multiaxiale) [2]. Sângerarea acută se manifestă inițial printr-o senzație de furnicătură (aură), urmată de durere locală, tumefacție articulară, căldură locală și limitarea mobilității articulare (poziție de flexie). **“Articulația țintă”** se definește ca fiind acea articulație în care apar episoade recurente de sângerare (mai mult de 3 hemartroze în 6 luni consecutive) [2, 4].

Hematoamele musculare apar cu o incidență de **10-20%** [5], de obicei după traumatism local (antebraț, gambă, coapsă, perete abdominal), injecții intramusculare (deltoid, gluteus), efort fizic sau ridicare de greutate (hematom ileopsoas) [6]. Hematoame pot fi **intramusculare**, caz în care fascia musculară rămâne intactă, sângerarea rămâne limitată în țesut, iar semnele și simptomele localizate. Lăsate netratate, hematoamele intramusculare pot evolua rapid spre sindrom de compartiment, cu afectare tisulară, nervoasă și vasculară. Hematoamele se pot dezvolta și **intermuscular** în cazul în care fascia este lezată, sângerarea difuzând între mușchi și compartimente [5]. Consecutiv apar echimoze extinse și tumefacții care migrează gravitațional. Durerea este mai puțin severă, riscul de sindrom de compartiment este mai mic, dar cantitatea de sânge pierdută poate fi mai mare.

Sângerări oro-faringiene apar în context traumatic: lezarea accidentală a limbii sau a mucoasei jugale, consum de alimente dure, agresiuni externe, erupție dentară, ulceratii, după manevre stomatologice fără substituție adecvată cu factor. Sângerarea retrofaringiană reprezintă o urgență medicală deoarece poate cauza insuficiență respiratorie;

Sângerări gastro-intestinale apar la **10-15%** din hemofilici și de cele mai multe ori sunt secundare unei cauze locale: gastrită, ulcer peptic, varice esofagiene, neoplazii, consum excesiv de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Se însoțesc de multe ori de anemie severă.

Sângerări genito-urinare apar destul de frecvent la hemofilici, fiind precipitate de abuzul de AINS, traumă sau efort fizic, infecțiile de tract urinar, litiaza renală sau ureterală, manevre invazive sau afecțiunile prostatei [2];

Hemoragia intracraniană (HIC) apare rar (<5%), dar este asociată cu o rată crescută de mortalitate (~20%) [7], ce poate ajunge la 70% în absența diagnosticului rapid și al tratamentului. Sunt descrise două grupe de vârstă cu incidență mai mare a HIC: copii sub 2

ani (neonații hemofilici au risc de 44 ori mai mare de hemoragie intracraniană față de populația generală!) [8] și *persoanele vârstnice (>60 ani)* cu factori de risc asociați (hipertensiune, infecție HIV în tratament, inhibitori) [9]. Cele mai frecvente simptome ale HIC sunt: cefalee, greață, vărsături, crize convulsive, deficit motor, alterarea stării de conștientă (până la comă) sau tulburări de limbaj. Tratamentul substitutiv cu factor trebuie inițiat imediat ce se suspicionează o HIC, înainte de confirmarea imagistică.

DIAGNOSTIC

Suspiciunea de diagnostic:

-anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic);

-diagnostic activ la copiii de sex masculin sau feminin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic); în cazul femeilor purtătoare există 50% posibilitatea de a naște un fiu hemofilic sau o fiică purtătoare (Figura 1)

-circa 30-50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (*de novo*)

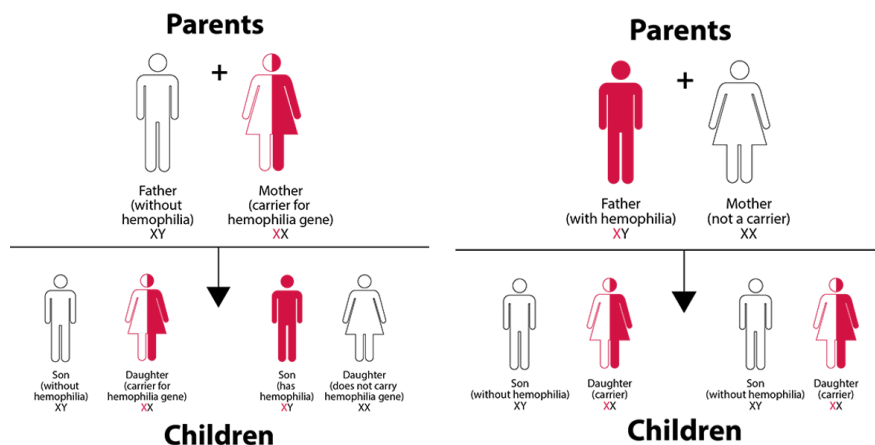


Figura 1 - modul de transmitere X-linkat

Explorări vizând suspiciunea de hemofilie

- timp parțial de tromboplastină activată (APTT) – prelungit
- timp de consum de protrombină
- timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele nonsevere și nefiind indicate ca teste screening

-corecția timpului de consum de protrombină sau a APTT cu plasmă proaspătă, ser vechi și plasmă absorbită pe sulfat de bariu (mixing study)

Test de confirmare diagnostică

-determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică (dozarea ambelor niveluri de FVIII, IX, dar și FVW la diagnostic)

-evidențierea mutațiilor genetice responsabile de apariția bolii (ajută la încadrarea în grupe de risc de dezvoltare a inhibitorilor, stabilirea fenotipului sângerărilor)

-pentru persoanele de sex feminin purtătoare carrier (purtătoare a genei patologice), la care nivelul plasmatic al F VIII sau IX este normal, diagnosticul poate fi confirmat prin teste genetice.

Precizarea formei de severitate a hemofiliei

-determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Identificarea inhibitorilor

Un indiciu asupra prezenței inhibitorilor este dat de decelarea unui APTT prelungit care nu se corectează la testele de mixaj (amestec 1:1 plasmă normală cu plasmă pacient, incubat minim 2 ore la 37°C).

-determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda sau metoda Nijmegen, la care se pot asocia la nevoie testele de farmacocinetică - testul de recovery și timpul de înjumătățire a FVIII și FIX

O unitate Bethesda (1UB) reprezintă cantitatea de inhibitori care neutralizează 50% din activitatea FVIII. Titru final se calculează înmulțind numărul de unități Bethesda cu factorul de diluție (de exemplu: 3 UB într-o diluție 1/10, titru final = $3 \times 10 = 30$ UB) [10]. Un titru ≥ 0.6 UB/mL trebuie considerat clinic semnificativ.

Inhibitorii se diferențiază în funcție de nivelul de răspuns:

a) **titru înalt (high responder)** > 5 UB; de obicei cu răspuns anamnestic la FVIII;

b) **titru scăzut (low responder)** < 5 UB; fără răspuns anamnestic la FVIII [11]. Există inhibitori tranzitori cu titru < 5 UB care pot dispărea spontan.

În absența expunerii la FVIII/IX, titrul inhibitorilor poate scădea până la o valoare chiar nedetectabilă. La reexpunerea de FVIII/IX, titrul crește în 4 - 7 zile (**răspuns anamnestic**).

Frecvența testării de inhibitori depinde de numărul de zile de expunere (exposure days - ED) la concentratele de FVIII/IX deoarece anticorpul apar cu incidența mai mare la inițierea profilaxiei [12]. Astfel, testarea se face o dată la 5 administrări - până la 20 ED, o dată la 10 administrări - în intervalul 20 - 50 de ED, cel puțin de 2 ori - în intervalul 50 - 150 ED, apoi cel puțin anual sau la nevoie (pierderea răspunsului sau perioperator).

Diagnostic prenatal

-analiza precoce a statusului mutațional al fătului prin biopsie din vilozitățile corionice în săptămânile 10-13 de sarcină sau, mai târziu, în trimestrul 2 (săptămânile 15-18), prin amniocenteză [13-14].

-diagnosticul genetic preimplantare reprezintă o altă modalitate de depistare precoce a mutației genei F8/F9 în embrionii obținuți prin fertilizare în vitro, oferind posibilitatea selecției embrionilor pentru implantare [15].

Diagnostic diferențial – cu alte afecțiuni frecvente ale hemostazei (tabel 2)

Tabel 2 - Diagnosticul diferențial al tulburărilor de coagulare

Diagnostic posibil	PT	APTT	Timp de sângerare	Număr trombocite
Normal	N	N	N	N
Hemofilia A sau B	N	↑	N	N
Boala von Willebrand	N	N sau ↑	N sau ↑	N sau ↓
Trombopatii	N	N	N sau ↑	N sau ↓

PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE

TRATAMENTUL "ON DEMAND" AL ACCIDENTELOR HEMORAGICE ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

Obiective: Oprirea evenimentului hemoragic instalat.

Criterii de includere: pacienți de ambele sexe, cu hemofilie congenitală fără inhibitori (inclusiv persoanele purtătoare), cu episod hemoragic;

Vârsta: orice grupă de vârstă;

Orice grad de severitate.

Produse:

Concentrate de Factor VIII sau IX de coagulare plasmatice sau recombinante (preparate cu timp de înjumătățire standard - SHL = standard half life și cu timp de înjumătățire prelungit – EHL = “extended half life”)

Doza, frecvența și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII/IX, de sediul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului. (Tabel 3, 4) Pentru pacienții care urmează tratament profilactic substitutiv cu un anumit produs, este de preferat a se administra același produs de concentrat de F VIII sau IX și pentru sângerare. Pentru pacienții cu Hemofilia A care urmează tratament profilactic non-substitutiv cu Emicizumab, se vor utiliza pentru episoadele de sângerare concentrate de FVIII recomandate de medicul curant, care va stabili dozele și frecvența administrărilor, fără a se întrerupe administrarea de Emicizumab.

Indiferent de contextul apariției sângerării, administrarea de concentrate de factor trebuie să se facă cât mai prompt, **în primele 2 ore de la debutul sângerării.**

Hemofilia A

Doze: Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație: 1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl. Astfel, doza necesară per o administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5

Tabel 3 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Hemartroze, sau hemoragii dentare	Minim 30 – 50	Se administrează injecții repetate la fiecare 6-8-12-24 ore până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic
Hemoragii musculare extinse sau compresive / complicate	Minim 80	Se administrează injecții repetate la fiecare 6 – 8-12-24 ore până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic
Hemoragii care pun viața în pericol (ex: cerebral, faringian, zona gâtului, gastrointestinal etc)	100 – 150 inițial Minim 80 întreținere	Se administrează injecții repetate la fiecare 4-6- 8-12-24 de ore până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic

Hemofilia B:

Doze: Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu aproximativ 1 %. Astfel, doza necesară per o administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

$$\text{Unități necesare} = \text{greutate (kg)} \times \text{creșterea dorită de factor IX (\%)} (\text{UI/dl}) \times 1,1$$

Tabel 4 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivel necesar de factor IX (% sau în UI/dl)	Frecvența administrării (ore) / Durata terapiei (zile)
Hemartroză, sângerare dentară	Minim 30 - 50	Se administrează injecții repetate la intervale de 12 - 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic
Sângerare musculară mai extinsă sau hematom compresiv / complicat	Minim 80	Se administrează injecții repetate la intervale de 12 - 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic
Hemoragii amenințătoare de viață	100 – 150 inițial Minim 80 întreținere	Se administrează injecții repetate la intervale de 6 - 8 – 12 - 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic

Monitorizarea tratamentului

-monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și/sau a statusului articular;

-monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti F VIII sau IX.

!! Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Tratamentul "on demand" se administrează până la dispariția hemartrozei/hematomului/sângerării confirmate clinic și/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc. în funcție de situație)

Criterii de schimbare a produsului:

-hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament;

-dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII/IX.

TRATAMENTUL PROFILACTIC CONTINUU ÎN HEMOFILIA FĂRĂ INHIBITORI

Definiții:

Profilaxie primară continuă: tratament continuu (52 săptămâni/an) regulat, inițiat înainte de apariția afectării articulare, sau înainte de apariția celei de-a doua hemartroze la nivelul articulațiilor mari*) după împlinirea vârstei de 1 an sau înainte, dacă au existat episoade de sângerare severă sau cu risc vital.

Profilaxie secundară continuă: tratament continuu (52 săptămâni/an), regulat, inițiat după apariția a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulațiilor mari*), dar înainte de apariția afectării articulare.

Profilaxie terțiară: tratament continuu (52 săptămâni/an), regulat, inițiat după debutul afectării articulare documentată clinic și imagistic.

*) Articulații mari: gleznă, genunchi, șold, cot și umăr

Tratamentul continuu: definit ca intenția de tratament pentru 52 de săptămâni pe an pentru toată viața.

Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

Criterii de includere: toate persoanele cu hemofilie cu forme severe sau moderate cu fenotip sever (documentată cel puțin clinic), indiferent de vârstă și sex.

Tratament:

-concentrate de Factor VIII/IX de coagulare derivate plasmatic sau recombinante, SHL sau EHL (preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național)

-tratament non-substitutiv cu produse care mimează activitatea factorilor de coagulare (Emicizumab în Hemofilia A cu/fără inhibitori, forme medii sau severe – eliberat

din farmacii cu circuit deschis, pe bază de prescripție electronică, pe cost-volum) sau care restabilesc balanța coagulării (în momentul aprobării acestora de către ANMDMR).

Doze:

Hemofilia A:

Tratamentul substitutiv folosind concentrate de FVIII de coagulare uzual **25 - 50 UI factor VIII/kg/doza iv**, de 3 - 4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient. Dozele pot fi mai mari de 50 UI/kg/administrare și se vor ajusta la recomandarea medicului curant, în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, status articular, fenotipul sângerărilor, cât de “activ fizic” este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări).

Recomandarea pentru produsele de tip EHL este de a fi folosite cu scopul reducerii frecvenței administrărilor de concentrate de FVIII față de produsele standard la aceleași doze, sau cu aceeași frecvență, dar obținând trough level mai mare (de **minim 3-5%**), cu o protecție mai bună.

Emicizumab (anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulină G4 – IgG4 - cu structură de anticorp bispecific, care se leagă simultan de FIX activat și de FX, reconstituind astfel funcția F VIII deficitar = tratament de tip “mimetic” în cadrul coagulării).

Perioada de încărcare: **3 mg/kg** s.c. x 1 administrare pe săptămână timp de 4 săptămâni consecutiv, urmată de *perioada de întreținere* cu una din cele 3 variante: **1,5 mg/kg săptămânal**, sau **3 mg/kg x 1 administrare la fiecare 2 săptămâni** sau **6 mg/kg x 1 administrare la fiecare 4 săptămâni**. Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferinței medicului și a pacientului/ aparținătorului acestuia pentru a îmbunătăți aderența la tratament. Mai multe detalii se regăsesc în Protocolul terapeutic al produsului corespunzător, **cod B02BX06**.

Hemofilia B:

Tratamentul substitutiv folosind concentrate de FIX de coagulare uzual **25 - 50 UI factor IX/kg/doza** de 2 ori pe săptămână la 3 - 4 zile interval sau în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient. Dozele pot fi mai mari de 50 UI/kg/administrare și se vor ajusta la recomandarea medicului curant, în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de

farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, cât de “activ fizic” este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări).

Recomandarea pentru produsele de tip EHL este de a fi folosite cu scopul reducerii frecvenței administrărilor de concentrate de FIX față de produsele standard la aceleași doze, sau cu aceeași frecvență, dar obținând trough level mai mare (de minim 3-5%), cu o protecție mai bună.

Mod de administrare:

Pentru produsele de tip concentrate de factori de coagulare, care se administrează intravenos, la inițiere și la vârste foarte mici profilaxia se începe cu doze mai mici și la intervale stabilite de medicul curant, cu escaladare progresivă, în funcție de fenotipul fiecărui pacient (a se vedea recomandările de prescripție).

Emicizumab se administrează subcutanat.

Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea clinică, anamnestică (inclusiv documente medicale) și paraclinică (teste de coagulare) la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice și a statusului articular, completată la nevoie cu evaluare imagistică. Monitorizarea trebuie să aibă în vedere controlul personalizat al profilaxiei, pentru tratamentul substitutiv cu concentrate de factori de coagulare, în general concentrația minimă recomandată plasmatică a factorului de coagulare VIII/IX înainte de fiecare administrare să fie de 3-5%, care însă poate fi modificată (frecvent în sensul creșterii) la decizia medicului curant.

Pentru terapia non-substitutivă, nu este necesară dozarea de rutină a Emicizumab. În studiile clinice a fost observată, mai puțin frecvent, dezvoltarea anticorpilor neutralizanți anti-emicizumab, cu scăderea concentrației plasmatice de emicizumab, care a dus la pierderea eficacității.

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti FVIII și IX.

Criterii de schimbare a produsului:

-hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului de tratament;

-dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare sau anti-emicizumab;
Reducerea frecvenței administrărilor;

-abord venos deficitar (ex: copii mici sau adulți în vârstă cu artropatie semnificativă și pat venos afectat);

TRATAMENTUL SAU SUBSTITUȚIA PROFILACTICĂ INTERMITENTĂ

Definiție:

Profilaxia intermitentă (periodică): constă din tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp limitată, în funcție de fiecare situație, individualizată fiecărui pacient, stabilită de medicul curant.

Obiective:

Prevenirea accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu altă localizare cu potențial risc vital, și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

Criterii de includere: Pacienții cu hemofilie indiferent de vârstă, sex și forma de severitate (inclusiv persoanele de sex feminin purtătoare):

-pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizio-kinetoterapeutică, perioada stabilită fiind bine documentată;

-în caz de articulații țință;

-în caz de efort fizic intensiv (călătorie, ortostatism prelungit, vacanță/concediu);

-prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potențial sever sau cu risc vital;

-pacienții la care s-a efectuat protezare articulară;

-alte situații decât cele de mai sus, pentru care există recomandarea medicului curant;

-în timpul sarcinii: nivelul FVIII poate crește semnificativ și se poate chiar normaliza în trimestrul III; nivelul F IX nu se modifică semnificativ;

!! Atenție – chiar la valori ale F VIII / IX > 50% în trimestrul III, pot apărea sângerări intrapartum.

Femeile purtătoare gravide trebuie monitorizate în trimestrul III de sarcină, indiferent de nivelul plasmatic de bază al FVIII / IX (scăzut sau normal), în vederea evaluării riscului de sângerare intra- și post-partum. Pentru reducerea acestui risc, nivelul plasmatic al F VIII / IX trebuie menținut constant > **50%** (UI/dL) antepartum (în funcție de fiecare situație), intrapartum și postpartum cel puțin 3 zile pentru nașterea vaginală și cel puțin 5 zile pentru nașterea prin operație cezariană, astfel că schema profilactică (doză, frecvență, perioada de administrare) va fi stabilită de medicul curant și în echipa multidisciplinară cu medicul obstetrician. Ulterior tratamentul profilactic va fi continuat individualizat, având în vedere faptul că există risc de sângerare până la 60 de zile post-partum, nivelul F VIII / IX scăzând rapid, cu revenire la valorile inițiale anterioare sarcinii în 7 – 10 zile post-partum.

Managementul acestor paciente va fi făcut numai împreună cu un hematolog cu mare experiență în gestionarea stărilor protrombotice specifice sarcinii și perioadei post-partum.

Tratament

Substituția se face adaptat fiecărei situații cu: concentrate de FVIII/IX de tip SHL sau EHL, preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național.

Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea periodică clinică, anamnestică (inclusiv documente medicale) și paraclinică (teste de coagulare) a evenimentelor hemoragice și a statusului articular, completată la nevoie cu evaluare imagistică; Monitorizarea cu atenție, prin examinare clinică și cu testele adecvate de laborator, pentru tratamentul substitutiv cu concentrate de factori de coagulare, în general concentrația minimă recomandată plasmatică a factorului de coagulare VIII / IX înainte de fiecare administrare să fie de 3-5%, care însă poate fi modificată (frecvent în sensul creșterii) la decizia medicului curant.

Monitorizarea cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru decelarea anticorpilor inhibitori anti F VIII și IX

!! Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Criterii de schimbare a produsului:

-hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului de tratament;

-dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare;

-reducerea frecvenței administrărilor (prin trecerea de pe SHL pe EHL).

TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ÎN CAZUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE PENTRU HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

Obiective: Asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice

Criterii de includere: Pacienți cu hemofilie congenitală fără inhibitori, indiferent de vârstă, sex și de forma hemofiliei (inclusiv persoanele de sex feminin purtătoare) care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice.

Tabel 5 – definirea invazivității intervenției chirurgicale

Minore	Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate numai pielea, mucoasele sau țesutul conjunctiv superficial, de exemplu: implantarea pompelor în țesutul subcutanat, biopsii cutanate sau proceduri dentare simple.
Majore	Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală și/sau în cazul unui/asocierii următoarelor proceduri: - abordarea chirurgicală a unei cavități - traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater) - deschiderea unui strat de fascie - excizarea unui organ / țesut - modificarea anatomiei normale viscerale - alte situații

Produse:

Hemofilia A: La persoanele care nu efectuează tratament profilactic, se vor utiliza concentrate de FVIII derivate plasmatic sau recombinante, de tip SHL sau EHL; la persoanele care urmează tratament profilactic substitutiv cu un anumit concentrate de FVIII, se recomandă pentru efectuarea intervenției chirurgicale utilizarea aceluiași produs;

La persoanele care urmează ***tratament profilactic non-substitutiv cu Emicizumab***, nu se întrerupe administrarea acestuia, și se vor utiliza suplimentar concentrate de F VIII conform recomandărilor medicului curant. Pentru intervențiile chirurgicale minore, este posibil să nu fie nevoie de această suplimentare (va fi decizia medicului curant).

Hemofilia B: Concentrate de Factor IX de coagulare derivate plasmatic sau recombinante SHL sau EHL.

Doza: este dependentă de gradul de invazivitate a intervenției, crescând în cantitate, frecvență și durată de la intervenții minore la cele majore (Tabel 6, 7)

Tabel 6 - Nivelul plasmatic de **FVIII** necesar în funcție de tipul de intervenție chirurgicală

Tipul de intervenție chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Minore Incluzând extracțiile dentare Majore	Minim 60 (pre, intra și postoperator) Minim 100 – 150 inițial (pre, intra și post operator), 80 – 100 ulterior, ca întreținere	Se administrează injecții repetate uzual la fiecare 12 ore, până când se obține cicatrizarea / vindecarea. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație. Se administrează injecții repetate la fiecare 6 - 8 - 12 ore cu menținerea nivelului plasmatic de 100 – 150 % inițial, apoi ca întreținere 80 - 100% până când se obține cicatrizarea, timp de cel puțin 10 - 14 zile, ulterior se poate continua pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 50 - 60% (UI/dl) până la vindecare. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație.

Tabel 7 - Nivelul plasmatic de **FIX** necesar în funcție de tipul intervenției chirurgicale

Tipul de intervenție Chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor IX necesar (% sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Minore, inclusiv extracția dentară Majore	Minim 60 (pre, intra și postoperator) Minim 100 – 150 inițial (pre, intra și post operator) 80 – 100 ulterior, ca întreținere	Se administrează injecții repetate la intervale de 12 - 24 ore până se obține cicatrizarea / vindecarea. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație. Se administrează injecții repetate la fiecare 6 - 8 – 12 - 24 ore cu menținerea nivelului plasmatic inițial de 100 – 150%, apoi ca întreținere de 80 - 100% până când se obține cicatrizarea, timp de cel puțin 10 - 14 zile, ulterior se poate continua pentru menținerea unei activități a F IX de 50%- 60% pana la vindecare. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație.

Monitorizarea tratamentului

- evaluarea orientativă a eficienței hemostatice a tratamentului (Tabel 8);
- monitorizarea orientativă / estimată a pierderilor de sânge intra - și postoperatorii;
- monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin evaluarea zilnică sau la nevoie a activității plasmatice a factorului VIII/IX;
- monitorizare cu atenție, prin examinarea clinică și teste de laborator a evoluției pacientului și pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti FVIII/FIX;

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Eemicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Tabelul 8 - Definirea evaluării orientative a eficienței hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale

Tipul de răspuns	Definiția răspunsului
Excelent	Intra- și postoperator pierderile de sânge sunt similare (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie - fără doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate - nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Bun	Intra- și postoperator pierderea de sânge este ușor crescută față de pacientul fără hemofilie (între 10 - 25%) dar diferența este evaluată de chirurg/anestezist ca fiind nesemnificativă clinic • fără doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate • nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Satisfăcător	Intra- și postoperator pierderile de sânge sunt crescute cu 25 - 50% față de pacientul fără hemofilie și este nevoie de tratament adițional: • doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate • necesar de transfuzii de sânge de 2 ori mai mare față de pacientul fără hemofilie
Prost/Fără răspuns	Intra- și postoperator pierderea de sânge este substanțial semnificativ crescută (> 50%) față de pacientul fără hemofilie și care nu este explicată de existența unei afecțiuni medicale/chirurgicale alta decât hemofilia • hipotensiune sau transfer neașteptat la ATI datorită sângerărilor Sau • creștere substanțială a necesarului de transfuzii de > 2 ori față de necesarul anticipat

Criterii de schimbare a produsului:

-hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament;

-dezvoltarea inhibitorilor anti FVIII sau anti FIX.

PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE CU INHIBITORI

Definiția afecțiunii

Apariția alloanticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX la valori **> 0,6 UB/ml** este cea mai severă complicație asociată tratamentului hemofiliei. Ea trebuie suspectată ori de câte ori pacientul nu mai răspunde (parțial sau total) la tratamentul cu factori de coagulare conform estimărilor. Incidența dezvoltării inhibitorilor este de 20 - 30% la pacienții cu hemofilie A formă severă, 5 - 10% la cei cu forme moderate și ușoare și de < 5% la pacienții cu hemofilie B.

TRATAMENTUL ON DEMAND

Obiectiv: Oprirea sângerării.

Alegerea atitudinii terapeutice depinde de: gradul de severitate al sângerării, titrul inhibitorilor, responsivitatea anamnestică precedentă.

Produse utilizate: indiferent dacă pacientul se află sub tratament profilactic cu concentrate de factori de coagulare sau sub tratament non-substitutiv cu Emicizumab

-concentrat de complex protrombinic activat (APCC) - atenție la riscurile asociate administrării

-factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa).

Hemofilia A:

Pentru pacienții care **nu urmează profilaxie non-substitutivă cu Emicizumab**

a) pacienții cu titru mic (< 5 UB):

-prima intenție: concentrate de FVIII **75 - 100 UI/kgc/administrare**

-dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de prima intenție, se administrează agenți de tip "bypass": rFVIIa: **90 µg/kgc/doza** în bolus intravenos (pe durata a 2-5 minute), la intervale de 2-3 ore sau **270 µg/kgc priza unică** pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar

-concentrat de complex protrombinic activat (APCC): **50 - 100 UI/kgc/doza la 12 ore** până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 UI/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 UI/kg corp/minut.

b) pacienții cu titru mare (> 5 UB) sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic:

-rFVIIa – aceeași schemă ca mai sus

-concentrat de complex protrombinic activat (APCC): aceeași schemă ca mai sus

Pentru **pacienții care urmează profilaxie non-substitutivă cu Emicizumab** (atenție, nu se întrerupe tratamentul cu Emicizumab!)

a) pacienții cu titru mic (< 5 UB):

-prima intenție: concentrate de FVIII în concentrații adecvate, la recomandarea medicului curant;

-dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de prima intenție, se administrează agenți de tip "bypass": rFVIIa – aceeași schemă ca mai sus

-concentratul de complex protrombinic activat (APCC) **este de evitat**, se administrează doar dacă există reacții adverse la rFVIIa sau acesta nu este disponibil: **maxim 50 UI/kg/doză la 12 ore** până la oprirea hemoragiei (maxim 2 doze administrate la interval de 12 ore = **maxim 100 UI/kg/zi**), datorită riscului de tromboză sau trombembolism în asociere cu Emicizumab. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 UI/kg corp/minut.

b) pacienții cu titru mare (> 5 UB) sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic:

-rFVIIa – aceeași schemă ca mai sus

-concentratul de complex protrombinic activat (APCC) **este de evitat**, se administrează dozele reduse de mai sus

Hemofilia B:

a) Pacienții cu titru mic (< 5 UB):

-prima intenție: concentrate de F IX: **75 - 100 U/kg** greutate corporală/administrare;

-dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de prima intenție, se administrează agenți de tip "bypass": rFVIIa – aceeași schemă ca mai sus

-concentrat de complex protrombinic activat (APCC): doza uzuală de mai sus (50-100UI/kg la 12 ore)

b) *Pacienții cu titru mare (> 5 UB) sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic:*

-rFVIIa - aceeași schemă ca mai sus

-concentrat de complex protrombinic activat (APCC): doza uzuală de mai sus (50-100UI/kg la 12 ore)

În cazul apariției sindromului nefrotic asociat concentratelor cu conținut de FIX utilizate anterior, precum și în cazul anafilaxiei, se va folosi rFVIIa.

ATENȚIE!!! În cazul ineficienței unuia dintre preparate, se recomandă înlocuirea acestuia cu celălalt! Deci este foarte important ca ambele medicamente să fie disponibile în spital!

Pacienții cu sângerări frecvente pot reacționa slab la ambele preparate! De aceea, în cazul unor hemoragii severe care pun viața în pericol, în cazul în care nu a putut fi obținută o hemostază eficientă în ciuda administrării ambelor preparate de tip bypass în doze maxime și cu frecvență maximă, poate fi salvatoare de viață utilizarea unei terapii combinate, în regim secvențial, care presupune administrarea concomitentă a APCC și a rFVIIa, prin alternarea lor din 6 în 6 ore (modul de administrare cel mai frecvent utilizat), nedepășind dozele maxime recomandate.

Eficiența medicației de tip bypass nu poate fi prevăzută cu siguranță, neputând fi monitorizată prin dozare de factor. Se pot utiliza teste de evaluare a hemostazei globale (TEG, TGT).

Riscul de tromboembolism nu trebuie neglijat (mai ales în cazul tratamentului combinat care poate fi efectuat numai în condiții intraspitalicești, sub supravegherea unui specialist în tratamentul tulburărilor de coagulare, hematolog sau pediatru sau cardiolog). În același timp, este important ca pe lângă examenul fizic efectuat cel puțin o dată pe zi, în cazul accidentelor trombotice, în spitalul unde este internat pacientul să existe și posibilitatea efectuării investigațiilor pentru CID sau tromboză.

Monitorizarea tratamentului

Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare; pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de accidente trombotice sau tromboembolice.

Monitorizarea prin:

- teste de coagulare globală, TGA, TEG, concentrație plasmatică a FVIII sau IX (cu reactivi adecvați conform recomandărilor producătorului).

- monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular;

- monitorizarea cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori (în special pentru cazurile cu titru mic de inhibitori).

Criterii de schimbare a produsului:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

- dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti Emicizumab

- în caz de coagulare intravasculară diseminată, ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie se va reevalua cazul și, în funcție de situație, se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

TRATAMENTUL DE INDUCERE A TOLERANȚEI IMUNE (ITI)

Inducerea toleranței imune este standardul de abordare și atitudinea terapeutică de primă intenție al hemofiliei cu inhibitori; este un obiectiv cu rezultat vizat pe termen lung.

Indicații: ITI se inițiază cât mai precoce după apariția inhibitorilor, indiferent de titrul acestora! Durata de la apariție, titrul maxim de inhibitori, precum și valoarea acestora la inițierea ITI influențează rata de success a ITI. Recomandată pacienților de orice vârstă, cooperanți sau din familie cooperantă cu medicul curant și cu pat venos asigurat.

După administrarea de FIX, apar adesea reacții anafilactice severe și/sau se dezvoltă sindromul nefrotic. Din această cauză, tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) se efectuează cu prudență în cazul hemofiliei de tip B.

Tratament

Exista mai multe regimuri terapeutice:

- cu doze mari de 200-300 UI/kg/zi, zilnic

- cu doze joase de 50-100 UI/kg/zi, zilnic

Schemele cu doze mici pentru cazurile cu titru mare de inhibitori se asociază obligatoriu cu medicație imunosupresoare (exemplu: corticoterapie, Rituximab, Ciclofosfamida, Ciclosporina A etc), cu RA severe pe termen lung, de aceea recomandăm schema cu doze mari.

Produse utilizate:

Se recomandă efectuarea ITI cu produsul care a determinat apariția anticorpilor inhibitori sau cu produse cu FVIII care conțin și Factor von Willebrand.

Doze

- pentru pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 BU):* – Concentrate de FVIII/FIX **50 - 100 UI/kg/zi**, zilnic sau cu o altă frecvență în funcție de tipul produsului SHL sau EHL

- pentru pacienții cu titru mare (> 5 BU):* – Concentrate de FVIII/FIX **100 - 150 UI/kgc/doză x 2 doze pe zi**, zilnic sau cu o altă frecvență în funcție de tipul produsului SHL sau EHL

Durata:

- cel puțin 6 luni, fără a putea fi precizată exact, deoarece depinde de farmacocinetica factorului FVIII/FIX administrat și de valoarea indicelui de recuperare. Produsul va fi administrat până la normalizarea timpului de înjumătățire, respectiv până la dispariția inhibitorului: în unele cazuri luni de zile, chiar **până la la 33 luni**.

După obținerea toleranței imune, factorul FVIII/FIX poate fi administrat în scop profilactic de cel puțin trei ori pe săptămână pentru FVIII, respectiv de două ori pe săptămână pentru FIX, în vederea prevenirii reapariției inhibitorilor (conform protocolului de substituție profilactică continuă).

În cazul inducerii toleranței imune pentru pacienții cu hemofilie B cu titru mare de inhibitori, există un risc crescut de apariție a unor reacții anafilactice sau a sindromului nefrotic în timpul ITI, în special datorită delețiilor mari din gene.

ATENȚIE!!! Tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) **nu trebuie întrerupt nici măcar pentru o administrare**, fiind esențială asigurarea unui abord venos corespunzător (periferic sau central).

Monitorizare

- urmărirea clinică
- dinamica inhibitorilor;
- testul de recovery;
- timpul de înjumătățire al factorului VIII/IX;

Evaluarea rezultatului inducerii toleranței imune (în funcție de parametrii farmacocinetici mai sus menționați):

Succesul total al ITI este definit prin:

- titrul inhibitorului sub 0,6 BU,
- indicele de recovery al FVIII depășește 66%,
- timpul de înjumătățire al FVIII depășește 6 ore după o perioadă de eliminare de 72 de ore.

Succesul parțial al ITI dacă:

- titrul inhibitorului scade sub 5 BU,
- indicele de recuperare a FVIII nu depășește 66%,
- timpul de înjumătățire al FVIII nu depășește 6 ore,
- există răspuns clinic la administrarea FVIII,
- titrul inhibitorului nu crește peste 5 BU după un tratament la nevoie (on demand) de 6 luni sau un tratament profilactic de 12 luni.

Rezultatele farmacocinetice sunt nefavorabile în situația în care criteriile succesului (total sau parțial) nu sunt îndeplinite în termen de 33 luni.

În cazul în care inducerea toleranței imune este de succes, doza de FVIII se va reduce treptat (timp de cel puțin 6 luni) până la atingerea dozei profilactice.

În cazul de eșec, dacă anterior a fost utilizat un protocol cu doze mici, se poate încerca creșterea dozei. Preparatul recombinant poate fi înlocuit cu un produs care conține și factorul von Willebrand (FVIII/FVW). Se poate încerca administrarea de imunomodulatoare (rituximab).

PROFILAXIA ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ CU INHIBITORI

Obiective: prevenția accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie și anticorpi inhibitori.

Criterii de includere: Persoane de orice vârstă și sex cu hemofilie cu inhibitori.

Tratament

1.Profilaxia intermitentă se adresează pacienților care au dezvoltat inhibitori, în anumite situații, indiferent dacă beneficiază sau nu de profilaxie continuă cu medicație de tip by-pass, pe perioade mai mici de 52 de săptămâni/an, cu doza, frecvența și durata de timp la recomandarea medicului curant, folosind următoarele produse:

- APCC: 50-100 UI/kg/administrare
- rFVIIa: 90-180 µg/kg/administrare

2.Profilaxia continuă pe termen lung:

La pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 UB) se efectuează cu:

-concentrate de F VIII / IX: 50 – 200 UI/kg/zi, zilnic sau cu o altă frecvență, în funcție de tipul produsului SHL sau EHL, dacă este Hemofilie A/B;

-Emicizumab doar pentru Hemofilia A – schemele menționate anterior

La pacienții cu titru mare (> 5 UB) se efectuează cu:

-APCC pentru ambele tipuri de hemofilie A și B.

-Elicizumab doar pentru Hemofilia A

Doze APCC:

Inițial: **50 UI/kgc/doză de 3 ori pe săptămână**, timp de 8 - 12 săptămâni

Dacă răspunsul terapeutic este *satisfăcător/favorabil* după 8 - 12 săptămâni (definit ca o reducere de cel puțin 50% a frecvenței hemoragiilor cu îmbunătățirea semnificativă a calității vieții), tratamentul profilactic va fi continuat cu aceeași doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care va fi reevaluată eficacitatea tratamentului.

Dacă răspunsul terapeutic este *parțial* (definit ca reducerea numărului episoadelor de sângerare cu cel puțin 50%, fără îmbunătățirea semnificativă a calității vieții), se va crește doza de APCC la **85 UI/kgc/doză de 3 ori pe săptămână sau la fiecare a doua zi** (dacă este necesar) timp de 8 - 12 săptămâni. Dacă după această perioadă: răspunsul terapeutic este *satisfăcător/favorabil*, schema terapeutică va fi continuată neschimbat cu această doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care pacientul va fi reevaluat. Dacă după această perioadă răspunsul terapeutic este: *satisfăcător/favorabil*: tratamentul va fi continuat neschimbat în această formă, iar dacă este *parțial* doza profilactică de APCC poate fi crescută la maximum **100 UI/kgc/zi**.

Dacă nici cu această doză nu se obține un răspuns terapeutic adecvat, tratamentul profilactic cu APCC se va întrerupe și se va căuta o altă posibilitate terapeutică.

În timpul tratamentului profilactic de lungă durată cu APCC, se recomandă efectuarea la un interval de 8 - 12 săptămâni a dozării titrului inhibitorilor.

În situația eșecului tratamentului cu APCC, a apariției reacțiilor adverse se recomandă rFVIIa în doze de **90 – 270 mcg/kg/zi** iv cu o frecvență recomandată de medicul curant, schema fiind individualizată fiecărui pacient.

3.Profilaxia în timpul inducerii toleranței imune

Criterii de includere: Pacienți în protocol ITI

APCC sau rFVIIa (în cazul în care există reacții adverse sau ineficiența tratamentului cu APCC) - aceleași protocoale recomandate la profilaxia continuă pe termen lung, mai-sus menționat

În cazul unei evoluții favorabile (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery FVIII/IX > 66%, T ½ FVIII/FIX > 6 ore) terapia profilactică de tip bypass poate fi întreruptă.

Monitorizarea tratamentului

-monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular;

-monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, TGA;

-monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori;

Criterii de schimbare a produsului:

-hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

-răspuns absent sau incomplet la unul din cei doi agenți de by-pass;

-abord venos foarte dificil sau imposibil, cu schimbare de la produse tip SHL la tip EHL, sau schimbare de la terapia substitutivă la cea non-substitutivă;

-dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti Emicizumab

În caz de coagulare intravasculară diseminată, ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie se va reevalua cazul și, în funcție de situație, se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE LA PERSOANELE CU HEMOFILIE CU INHIBITORI ÎN CAZUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE

Obiective: Asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice

Criterii de includere: pacienții cu hemofilie și anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX care necesită intervenții chirurgicale și ortopedice

Tratament

1. Pentru pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 UB) la care este eficient tratamentul substitutiv cu concentrate de F VIII / IX, indiferent dacă se află sau nu sub tratament

profilactic cu Emicizumab (pentru hemofilia A) se vor respecta indicațiile anterioare de tratament al pacienților fără inhibitori, fără a se întrerupe tratamentul cu Emicizumab.

Pentru intervențiile chirurgicale minore, la pacienții sub tratament cu Emicizumab, este posibil să nu fie nevoie de această suplimentare (va fi decizia medicului curant)

2. Pentru pacienții cu hemofilie cu inhibitori în titru mic (< 5 UB), dar neresponsivi la tratamentul cu concentrate de factori de coagulare VIII / IX sau cu răspuns anamnestic sau cu inhibitori în titru mare (> 5 UB), **care nu se află sub tratament profilactic cu Emicizumab**, se pot folosi: Concentrat de complex protrombinic activat (APCC) sau Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa) conform recomandărilor de mai jos.

3. Pentru pacienții cu hemofilie A cu inhibitori cu titru mare sau cu titru mic cu răspuns anamnestic, dar care **se află sub tratament profilactic cu Emicizumab**, se poate folosi **doar Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)** conform recomandărilor de mai jos, fără a se întrerupe administrarea Emicizumab;

4. Pentru pacienții cu hemofilie B cu titru mare sau titru mic cu răspuns anamnestic, se pot folosi concentrat de complex protrombinic activat (APCC) sau Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Doze:

a) Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

Doza de încărcare pre-operator este de **100 UI/kg corp**. Având grijă să nu se depășească doza maximă zilnică de 200 UI/kg corp/24 de ore, se pot administra 50 UI/kg corp, 75 UI/kg corp sau 100 UI/kg corp, la intervale de 6 ore, 8 ore sau respectiv 12 ore timp de minim 2 - 3 zile postoperator. Ulterior se poate continua cu o doză totală de 100 - 150 UI/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru *intervențiile chirurgicale majore este de minim 14 zile*. Mod de administrare: perfuzați încet, intravenos. Nu trebuie să se depășească o rată de injecție/perfuzie de 2 UI/kg corp și minut.

b) Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa) Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de **90-180 μ g/kg**. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului. În intervențiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament.

Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de minim 14 zile.
Mod de administrare: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

Monitorizarea tratamentului

Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice;

- monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și / sau a statusului articular;

- monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, TGA, determinarea concentrației plasmatice a FVIII / IX);

- urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

Criterii de schimbare a produsului

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

- răspuns absent sau incomplet la unul din cei doi agenți de by-pass;

- creșterea titrului de inhibitori de la < 5 UB la > 5 UB;

În caz de coagulare intravasculară diseminată, ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie se va reevalua cazul și, în funcție de situație, se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

COMPLICAȚIILE CRONICE ALE HEMOFILIEI

În pofida progreselor înregistrate în managementul hemofiliei, sângerările la nivelul articulațiilor (hemartroze) și mușchilor (hematoame) rămân încă manifestarea clinică principală în această afecțiune [16]. Complicațiile musculo-scheletale cronice reprezintă cauza majoră de morbiditate în rândul acestor persoane [16-18]. Sângerările intra-articulare repetate duc în timp la modificări structurale la nivelul sinovialei, aceasta devenind hipertrofiată și friabilă, intens vascularizată și predispusă la noi sângerări.

În timp apar modificări și la nivelul cartilajului și țesutului osos, cu distrucție de cartilaj, chiste subcondrale, osteoporoză cu risc de fracturi, deformări articulare și anchiloze [17, 19]. Toate acestea conduc la dizabilitate, durere cronică și scăderea calității vieții persoanelor cu hemofilie [16, 18, 20].

Artropatia hemofilică cronică

Artropatia hemofilică cronică reprezintă cea mai frecventă complicație în hemofilie, o consecință finală a modificărilor inflamatorii și degenerative declanșate de sângerările repetate la nivel articular [21]. De cele mai multe ori este pluriarticulară (afectează mai multe articulații concomitent), iar cele mai frecvent afectate sunt articulațiile genunchilor, gleznelor și coatelor [1, 19].

Atrofiile musculare

De multe ori, în momentul instalării artropatiei cronice, persoanele cu hemofilie prezintă dureri care le limitează activitatea fizică. Contracturile musculaturii flexoare, afectarea tendoanelor și ligamentelor duc în timp la scăderea mobilității și anchiloze în flexie. Consecutiv se instalează atrofiile musculare, cu efectele negative asupra stabilității articulare, cu risc crescut de sângerări. Musculatura extensoare este mai afectată decât cea flexoare. Din punct de vedere funcțional, apare o reducere a forței musculare și o creștere compensatorie a vitezei de contracție [22]. Se recomandă ca fiecare episod de sângerare articulară să fie urmat de gimnastică recuperatorie și kinetoterapie, pentru prevenirea scăderii masei musculare.

Pseudotumorile

Pseudotumorile reprezintă o complicație rară (1-2%) în hemofilie [23] și sunt consecințe ale hematoamelor intramusculare/intraosoase tratate necorespunzător. Sunt formațiuni încapsulate, ce conțin sânge în diverse stadii de degradare [24]. Prezintă o creștere lentă și pot determina compresiune, durere, necroza tisulară și afectarea pachetelor vasculo-nervoase. Pseudotumorile dezvoltate peri/intraosos pot cauza fracturi prin distrucția osoasă.

Cele mai frecvente compartimente musculare în care se pot dezvolta sunt regiunea fesieră, mușchi ileopsoas și coapsă, iar femurul și tibia sunt cele mai afectate oase.

Diagnosticul se confirmă imagistic, prin radiografie simplă (leziune litică osoasă, uni/multilobulată, calcifieri peritumorale, tumefacție tisulară) și mai detaliat prin RMN sau

CT, acestea putând da informații mai exacte privitoare la mărime, extensie, compresia țesuturilor adiacente și afectarea structurilor vasculare.

Fracturile

Fracturile apar destul de rar în rândul persoanelor hemofilice, datorită gradului mai scăzut de implicare în activități fizice intensive. Ele sunt favorizate de atrofiile musculare din contextul artropatiei cronice, diminuarea propriocepției, instabilitatea articulară și scăderea densității minerale osoase în rândul persoanelor cu forme severe de hemofilie [25]. Ele pot apărea spontan sau după traumatisme și necesită intervenție chirurgicală ortopedică sau imobilizare în aparat gipsat (cu riscul instalării/agravării atrofiei musculare).

Complicațiile tratamentului

Infecțiile virale

Introducerea tratamentului substitutiv cu produse derivate sanguine (plasmă și crioprecipitat) și, în anii 60'-70' a produselor liofilizate de factor a îmbunătățit dramatic supraviețuirea persoanelor cu hemofilie. Consecința negativă a fost însă numărul crescut de cazuri depistate cu infecții VHB, VHC și HIV. Aproximativ 60-70% dintre hemofilici au devenit HIV+ și aproape toți au fost infectați cu virusul hepatitic C [26].

Infecția cronică cu VHC reprezintă cauza principală a bolii hepatice cronice la hemofilici [27], a insuficienței hepatice, a transplantului de ficat și principala cauză de deces [27]. Aproximativ 20-30% dintre pacienții cu hemofilie evoluează spre ciroză, riscul de apariție a acesteia crescând odată cu trecerea timpului de la infecție, cu coinfectia cu HIV și cu înaintarea în vârstă [27].

Evaluarea infecției VHC este justificată în cazul persoanelor cu hemofilie [2]. Se recomandă ca toate persoanele cu hemofilie care au primit sânge și/sau produse derivate plasmatic să fie testate pentru VHC, iar persoanele depistate cu VHC să fie îndrumate către un gastroenterolog sau infecționist [28].

Infecția VHB este descrisă cu o prevalență mai mică în rândul persoanelor cu hemofilie, în mare parte datorită vaccinării preventive introduse după 1980. Spre deosebire de VHC, o proporție mai mică din cei purtători de VHB dezvoltă hepatită cronică activă sau evoluează spre ciroză și hepatocarcinom.

Infecția cu HIV poate avea efecte dramatice în rândul hemofilicilor prin progresia spre SIDA, creșterea incidenței bolilor renale și a anumitor tipuri de cancer (ex. Limfom non-Hodgkin, cancer bazocelular și sarcom Kaposi) [29].

Dezvoltarea inhibitorilor

Apariția alloanticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX reprezintă cea mai severă complicație asociată tratamentului hemofiliei. Inhibitorii sunt allo-anticorpi din clasa IgG (cel mai frecvent tip IgG4), cu o cinetică liniară de tip I (dependent de timp) și apar deoarece factorul administrat intravenos este considerat proteină străină, “non-self”.

Metodele de diagnostic au fost discutate anterior.

Au fost demonstrați a fi implicați o serie de factori de risc în dezvoltarea inhibitorilor (Tabelul 9).

Tabel 9 – factori de risc asociați cu riscul de dezvoltare a inhibitorilor

Factori de risc nemodificabili	Factori de risc modificabili	Factori de risc posibili
Tipul mutației (F8/F9, genotip HLA, gene IL10, TNF α , CTLA4)	Sursa și tipul de concentrate FVIII/FIX	Tratament intensiv: Sângerări severe Intervenții chirurgicale
Severitatea bolii	Vârsta la care se inițiază tratamentul substitutiv	
Istoricul familial pozitiv	Regimul terapeutic	Infecții
Rasa	Intensitatea tratamentului	Vaccinări

METODE DE CUANTIFICARE ȘI MONITORIZARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ÎN HEMOFILIE

1. Evaluarea paraclinică, prin teste de laborator

-teste de farmacocinetică - PK (măsurarea nivelului de FVIII/FIX la diverse intervale de timp după administrarea de concentrate de factor), peak-levels (nivel maxim) și trough levels (nivel prag)

-teste de recovery, timpul de înjumătățire;

-TEG sau TGT pentru agenții de bypass, la pacienții cu inhibitori (mai puțin fiabile decât măsurarea nivelului de factor, dar poate da informații legate de hemostaza obținută în urma administrării dozelor on demand/profilactice).

2. Frecvența sângerărilor

Aceasta reprezintă un indicator important al fenotipului bolii și al eficacității terapiei profilactice (între regimuri diferite de tratament sau comparativ cu tratamentul episodic), un predictor bun (dar nu perfect, deoarece sângerările subclinice nu sunt raportate) al evoluției pe termen lung a sănătății articulare [31].

ABR- rata anuală a sângerărilor

AsBR – rata anuală a sângerărilor spontane

AjBR – rata anuală a sângerărilor articulare

Limitările acestui indicator se observă cel mai bine în rândul pacienților de vârste mici (cărora le e greu să raporteze un traumatism asociat), al persoanelor sedentare (la care un ABR de 0 are altă semnificație decât la o persoană activă fizic) sau al pacienților cu artropatii avansate (care pot confunda un episod de acutizare a durerii artrozice cu un episod de sângerare articulară) [32]. De asemenea, raportarea unei sângerări articulare nu oferă și informații legate de impactul acesteia asupra funcționalității și activității (ex. o sângerare la genunchi vs o sângerare la cot).

3.Evaluarea structurii și funcției se face clinic, prin examinarea fizică a articulațiilor/grupelor musculare și imagistic.

Examinarea fizică trebuie să evalueze diverse aspecte ale celor mai frecvent afectate articulații (genunchi, glezne și coate), de la gradul de mobilitate (ROM), prezența durerii, a tumefacției și deformărilor, a afectării musculare (hipotrofie) și a cracmentelor la mobilizarea pasivă.

Cele mai utilizate instrumente de evaluare clinică sunt [32,33]:

- *Hemophilia Joint Health Score (HJHS)* – dezvoltat pentru depistarea modificărilor precoce de artropatie hemofilică la copii și adulții tineri. Scorul maxim este de 124 puncte, scoruri mai mari semnificând status articular precar. Poate diferenția formele severe de cele medii sau pacienți în profilaxie vs on demand. Necesită timp (45-60 min) [33] și experiență (de obicei este efectuat de către fizioterapeut sau medic de recuperare);

- *Scorul Gilbert* a fost elaborat de Federația Mondială de Hemofilie (WFH). Acesta include și un scor radiologic (scor Peterson). Necesită personal instruit și timp îndelungat pentru aplicare și completare (30-45 minute) [33]. Este mai util pentru pacienții care au deja artropatie cronică instalată.

Evaluarea imagistică

Radiografia cuantifică leziunile osoase din contextul artropatiei hemofilice. Are avantajul că este o procedură puțin costisitoare, cu disponibilitate largă. Are indicație în special în monitorizarea stadiilor avansate de artropatie, această metodă neputând decela modificările precoce [32,33]. Se utilizează două scoruri de clasificare: **Arnold-Hilgartner** (scala progresivă, mai ușor de utilizat) (Tabel 10) și **Pettersson** (scală aditivă, mai complexă, dar mai frecvent utilizată) (Tabel 11) [32,33]. Se evaluează: gradul de osteoporoză, neregularitățile suprafețelor subcondrale, înălțimea spațiului articular, prezența/absența chisturilor subcondrale și a osteofitelor și gradul de deformare articulară. Radiografia este utilă și în depistarea pseudotumorilor, a fracturilor și în evaluarea pre- și post-artroplastie totală.

Tabel 10 Scala radiologică Arnold-Hilgartner

Stadiu	Descriere
0	Articulație normală
I	Fără modificări scheletale; edem tisular periarticular
II	Osteoporoză, hipertrofie epifize, absența chistelor subcondrale, fără îngustare spațiu articular
III	Chiste subcondrale incipiente, lărgirea spațiului intercondilar femural/humeral distal; păstrarea spațiului articular
IV	Modificările de la stadiul III dar mai avansate; spațiu articular îngustat
V	Contractură fibroasă articulară; dispariția spațiului articular; lărgire extensivă epifize, dezorganizare articulară avansată

Tabel 11 Scorul radiologic Pettersson

Modificarea radiologică	constatarea	scor
Osteoporoză	Absentă	0
	Prezentă	1
Hipertrofie epifizara	Absentă	0
	Prezentă	1
Neregularitatea suprafețelor subcondrale	Absentă	0
	Ușoară	1
	Importantă	2
Îngustarea spațiului articular	Absentă	0
	<50%	1
	>50%	2
Chiste subcondrale	Absente	0
	1	1
	>1	2

Eroziuni margini articulare	Absente	0
	Prezente	1
Incongruența între suprafețele articulare	Absentă	0
	Ușoară	1
	Importantă	2
Deformare (angularea și/sau deplasarea oaselor articulației)	Absentă	0
	Ușoară	1
	Importantă	2

Rezonanță magnetică nucleară (RMN) reprezintă **gold-standardul** în evaluarea articulară, cu sensibilitate ridicată și cu posibilitatea identificării modificărilor incipiente de artropatie. Evaluează în detaliu atât țesuturile moi (sinoviala) cât și cartilajul și țesutul subcondral. În studii clinice s-a demonstrat că RMN-ul poate detecta efectele microsângerărilor repetate la nivelul articulațiilor hemofilicilor aflați în tratament profilactic. Dezavantajele constă în costul ridicat, timpul necesar investigației, disponibilitatea scăzută și dificultatea efectuării procedurii la populația pediatrică (necesită sedare) [32,33].

Ecografia musculo-scheletala a luat tot mai multă amploare în monitorizarea persoanelor cu hemofilie, fiind utilizată în special în depistarea modificărilor incipiente de afectare articulară. Are avantajul de a evalua pacientul rapid și în timp real și ajută la diagnosticul diferențial între hemartroză și inflamație sinovială [31]. E utilă de asemenea în monitorizarea tratamentului on demand (remiterea colecției hemoragice intraarticulare), în ajustarea schemelor de profilaxie și îmbunătățirea aderenței la tratament [9]. Limitările țin de imposibilitatea explorării planurilor profunde, de experiența tehnicianului și rezoluția imaginilor [32]. În prezent se utilizează scoruri pentru cuantificarea gradului de afectare articulară, cel mai frecvent folosit fiind **HEAD-US** (Hemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound). Cu ajutorul acestor instrumente se evaluează prezența lichidului intraarticular, sinoviala (prezența/absența hipertrofiei), cartilajul (grosime și contur) și suprafața osoasă.

3. Evaluarea activității și participării

Activitatea este definită ca posibilitatea unui individ de a executa o sarcină sau acțiune [9]. Participarea reprezintă capacitatea unei persoane de a se implica într-o situație de viață, cum ar fi sportul, munca sau evenimente sociale și de agrement [31]. Dintre instrumentele de măsură a activității și participării menționăm:

Lista activităților în hemofilie - Hemophilia Activity List (HAL) – permite o evaluare subiectivă, prin chestionare completate de pacienți cu privire la posibilitatea efectuării

diverselor activități cotidiene (de exemplu, mersul pe jos, alergatul, ridicarea de pe scaun, urcarea treptelor, igiena personală, practicarea unui sport, ridicarea de greutate, efectuarea unor activități casnice sau recreative) [31]. Se evaluează pe această cale funcțiile brațelor și picioarelor și se poate astfel măsura impactul hemofiliei asupra abilităților funcționale percepute de către pacienți. Aceste chestionare sunt utile și în demonstrarea beneficiilor profilaxiei pe termen lung (prin îmbunătățirea funcționalității articulare) sau repercursiunile lipsei tratamentului asupra sănătății articulare.

PedHAL – este derivată din HAL și este destinată pacienților pediatrici

Scorul de Independență Funcțională în Hemofilie / **Funcțional Independence Score în Hemophilia (FISH)** este un instrument de măsură frecvent folosit pentru evaluarea obiectivă a performanței în rândul persoanelor cu hemofilie [31]. FISH poate fi utilizat și pentru evaluarea modificărilor independenței funcționale apărute în timp sau ca urmarea a tratamentului aplicat (profilaxie/on demand).

4. Evaluarea calității vieții

Calitatea vieții (QoL) la pacienții cu hemofilie este în general mai scăzută decât în populația generală, fiind puternic influențată de severitatea bolii, durerea cronică, afectarea articulațiilor (artropatie) și accesul la tratament. Deși tratamentul profilactic modern îmbunătățește semnificativ rezultatele, pacienții se confruntă adesea cu restricții fizice, anxietate și limitări sociale.

Modalități de îmbunătățire a calității vieții:

- profilaxie: tratamentul profilactic pe termen lung este crucial pentru reducerea sângerărilor și protejarea articulațiilor;

- exerciții fizice: activitatea fizică personalizată ajută la îmbunătățirea forței musculare, a echilibrului și a flexibilității, protejând împotriva deteriorării ulterioare a articulațiilor;

- îngrijire completă: abordarea aspectelor legate de sănătatea mintală, cum ar fi anxietatea și depresia, este esențială, alături de gestionarea simptomelor fizice;

- implicarea familiei și a profesioniștilor din domeniul sănătății este esențială în îmbunătățirea bunăstării generale a persoanelor cu hemofilie.

Se pot utiliza diverse chestionare ce pot evalua calitatea vieții:

EQ-5D-5L evaluează 5 domenii ale stării de sănătate: mobilitatea, autoîngrijirea, activitățile cotidiene, durerea/discomfortul și anxietatea/depresia. Fiecare domeniu are 5 variante de răspuns: fără probleme, probleme ușoare, moderate, severe sau incapacitate/probleme extreme. Scala EQ-VAS oglindește starea de sănătate globală, așa cum e percepută de către pacient. Este numerotată de la 0 (cea mai rea stare de sănătate) și 100 (cea mai bună stare de sănătate pe care și-o poate imagina persoana).

Haemo-QoL – pentru copii/adolescenți (vârste între 4 și 16 ani)

CHO-KLAT – pentru copii/adolescenți

II. BOALA VON WILLEBRAND

Boala von Willebrand (BVW) este cea mai frecventă coagulopatie congenitală, care poate fi transmisă autosomal dominant (AD) sau recesiv (AR), și care este definită prin sinteza **cantitativ redusă** (tipul 1 și 3 al bolii) sau **calitativ anormală** (tipul 2 de boală) a factorului von Willebrand.

Datorită faptului că gena care comandă producerea acestui factor în organism se situează pe **brațul scurt al cromozomului 12**, boala se manifestă atât la bărbați, cât și la femei, cu o frecvență mai mare a simptomatologiei la sexul feminin.

Factorul von Willebrand este una dintre cele mai mari glicoproteine din organism, fiind sintetizat în celulele endoteliale și în megakariocite. Are un rol foarte important atât în hemostaza primară prin favorizarea aderării trombocitelor la peretele vascular lezat, cât și în hemostaza secundară, prin transportul și stabilizarea factorului VIII în torentul circulator sanguin. De aceea, în boala von Willebrand, deși FVIII este produs în cantitate normală, deficitul/absența factorului von Willebrand determină distrugerea rapidă a FVIII în circulația sanguină.

Transmiterea bolii poate fi:

- autozomal dominantă (tipul 1; subtipurile 2A, 2B și 2M)
- autozomal recesivă (tipul 3, subtipul 2N și o variantă rară a subtipului 2A (IIC))

Clasificarea BVW

Clasificarea BVW (Sadler et al. 2006), conform Grupului de lucru pentru boala von Willebrand din cadrul Societății Internaționale de Tromboză și Hemofilie (ISTH), distinge trei tipuri principale ale BVW: tipurile 1 și 3 includ defectele cantitative ale FVW, iar tipul 2 defectele calitative ale acestuia (Tabel 12).

Tabel 12 – clasificarea tipurilor de boală von Willebrand

Tipul bolii von Willebrand	Caracteristică
1 (60 - 80% din cazuri, autozomal dominant)	Lipsa parțială a FVW, defect cantitativ
2 (15 - 30% din cazuri)	Defecte calitative ale FVW
2A	Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF, asociată cu absența selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
2B	Afinitate crescută a FVW pentru receptorul GPIb al trombocitelor
2M	Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF care nu este asociată cu absența selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
2N	Capacitate semnificativ redusă de legare a FVIII
3 (1 - 5% din cazuri, autozomal recesiv)	Lipsa (aproape) / totală a FVW
Tipul plachetar al BVW	Trombocitopatie "de tip plachetar", receptorul GPIb al trombocitelor leagă puternic HMWM-urile (multimerii mari ai factorului von Willebrand).

Tabloul clinic al bolii Von Willebrand

Gravitatea episoadelor hemoragice variază de la forme ușoare până la forme severe cu risc vital, mai ales la pacienții cu tipul 3 de boală.

Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastro-intestinale, gingivale după manevre dentare) sau pielii (echimoze spontane sau la traumatisme mici) sau sângerări postoperatorii/postpartum. Menometroragiile sunt des întâlnite la femei, care pot necesita asocierea pe termen lung a tratamentului substitutiv hemostatic, cu suplimente de fier și contraceptive orale.

Mai rar, pacienții pot prezenta hematurie, hemartroze sau hematoame (formele cu deficite mai severe).

ISTH-BAT (Bleeding Assessment Tool - elaborat de ISTH) este un chestionar standardizat care evaluează apariția, frecvența și severitatea diferitelor simptome de sângerare resimțite de o persoană. Cuprinde întrebări ce acoperă 14 localizări, incluzând epistaxis, menoragii, sângerări digestive sau sângerări perioperatorii. Se acordă punctaj

între 0 și 4 per domeniu: 0-absent; 1-simptome ce nu necesită intervenție medicală; 2-consult medical; 3-tratament (suplimente de fier, desmopresin, antifibrinolitice); 4-transfuzii. ISTH-BAT definește un scor de sângerare pozitiv sau anormal ca fiind ≥ 6 la femeile adulte, ≥ 4 la bărbații adulți și ≥ 3 la copii. Acest scor se folosește de obicei pentru evaluarea necesității de teste detaliate de coagulare la pacienții cu probabilitate redusă de a avea BVW [34].

Diagnosticul bolii Von Willebrand

Pentru diagnosticul bolii von Willebrand sunt necesare o serie de teste succesive de confirmare: PT, APTT, antigenul și activitatea factorului von Willebrand, factor VIII, timpul de sângerare, testare genetică, analiza multimerilor– Tabel 13, Fig 2.

Timpul de sângerare poate fi utilizat ca test screening pentru tulburări ale hemostazei primare, dar în prezent nu se mai folosește datorită caracterului invaziv la manevrei, reproductibilității scăzute și slabei sensibilități pentru diagnosticul BVW [34].

Se poate folosi în loc analiza funcției plachetare (PFA-100/200 - platelet function analysis), mai utilă în depistarea formelor severe de BVW, dar nu e sensibilă pentru depistarea formelor ușoare.

Asocierea unui timp de sângerare sau PFA 100 prelungit cu un APTT crescut poate sugera BVW. Dacă toate testele de screening sunt negative, sunt necesare teste specifice.

Testele standard includ măsurarea activității FVIII (deoarece utilizează FVW drept proteină carrier), a nivelului proteinei FVW (FVW:Ag) și a activității FVW (funcția de legare a FVW de trombocite). Aceasta din urmă se efectua utilizând testul FVW:CoR, dar acesta are o reproductibilitate scăzută, coeficient crescut de variabilitate și sensibilitate redusă la valori foarte mici ale FVW. Noua metodă recomandată de ghiduri utilizează un fragment mutant de GPIb ce permite legarea spontană a FVW în prezența (**VWF:GPIbR**) sau absența (**VWF:GPIbM**) ristocetinei [34].

Teste adiționale

a) *Analiza multimerilor FVW* se face prin electroforeză utilizând gel de agaroză și examinarea vizuală a patternului benzilor de multimeri. Este o tehnică laborioasă, dificilă și dependentă de observator. Se folosește în special pentru a se face distincția între subtipurile 2 de BVW [34].

b) *Testul FVW:CB (legarea FVW de collagen)* se utilizează în unele centre ca criteriu inițial de diagnostic al tipului 1 de BVW. Se poate folosi ca surrogat al analizei multimerilor în subtipurile 2 de BVW, deoarece collagenul I și III depind de multimerii cu greutate moleculară mare ai FVW (HMWM) [34]

c) *RIPA (aglutinarea trombocitară indusă de ristocetină)* măsoară abilitatea plachetelor din proba de plasmă îmbogățită cu trombocite (PRP) de a agrega în prezența ristocetinei. Această metodă este utilă în diferențierea între subtipurile **2A și 2B**. Acest test necesită însă probă proaspătă de sânge și nu e disponibilă în toate laboratoarele [34].

d) *FVW:FVIII B* este un test ce măsoară abilitatea FVW de a lega FVIII și este util în diferențierea tipului **2N** de **HA ușoară** [34].

e) *Testarea genetică* nu face parte din testarea curentă de laborator pentru toate tipurile de BVW. Gena este localizată pe cromozomul 12, este destul de mare și complexă, având 52 de exoni și 178 kb. De asemenea, mai există o pseudogenă pe cromozomul 22 ce corespunde exonilor 23-34 a genei VWF, având 97% secvențe homoloage cu aceasta. Pentru tipul 1 de BVW, variantele genetice se pot întinde pe întreaga gena și, de multe ori, metodele tradiționale de secvențiere nu pot identifica o variantă cu semnificație patologică. Unele deleții largi și duplicații pot fi ratate, necesitând metode suplimentare de secvențiere (ex. MLPA). Analiza moleculară este utilizată pentru **tipul 2 și 3** de BVW deoarece variantele tind să aglutineze în anumite părți ale genei VWF [34].

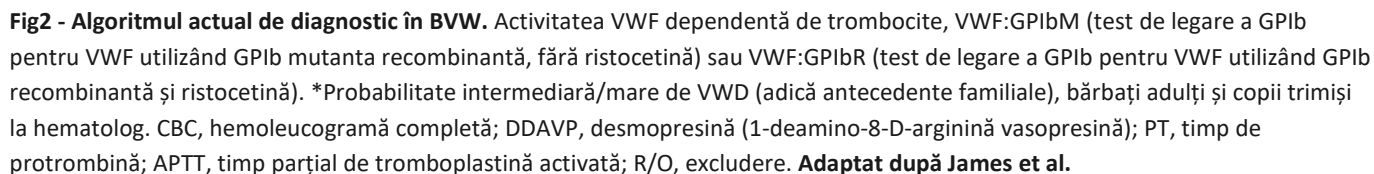
Ideal, testarea de BVW se efectuează în stare de baseline/repaus, deoarece nivelurile de FVW pot fi modificate de stres, exercițiu fizic, estrogeni, sarcină.

Tabel 13 - Tipurile de VWD și rezultatele testelor de laborator

Tip VWD	Descriere	VWF:Ag	Activitate VWF*	Activitate VWF/Ag	FVIII:C	Multimeri	Alte teste/rezultate
1	Deficiență cantitativă parțială de VWF	↓ până la ↓↓	↓ până la ↓↓	>0,7	Normal până la ↓	Normal	N/A
1C	Clearance crescut al VWF	↓ până la ↓↓	↓ până la ↓↓	>0,7	Normal până la ↓	Normal	Test DDAVP: raport crescut VWFpp/VWF:Ag
2A	Adeziune plachetară dependentă de VWF scăzută, cu deficit de HMWM	Normal până la ↓	↓↓	<0,7	Normal până la ↓	Pierdere HMWM	VWF:CB anormal
2B	Afinitate crescută pentru GPIbα plachetar	↓	↓↓	<0,7	Normal până la ↓	Pierdere HMWM	VWF:CB anormal; RIPA crescută; testare genetică
2M	Adeziune plachetară dependentă de VWF scăzută, cu multimeri normali	↓	↓↓	<0,7	Normal până la ↓	Normal	VWF:CB normal
2N	Afinitate de legare scăzută pentru FVIII	↓	↓↓	<0,7	Normal până la ↓	Normal	VWF:FVIII scăzut; testare genetică
3	Deficiență cantitativă aproape completă de VWF	↓↓↓	↓↓↓	N/A	↓↓↓	Absent	N/A

↓ = ușor redus, ↓↓ = moderat redus, ↓↓↓ = semnificativ redus

DDAVP = desmopresină (1-deamino-8-D-arginină vasopresină), **N/A** = nu se aplică, **VWF:GPIbM** = test de legare GPIb pentru VWF utilizând GPIb recombinant mutant (fără ristocetină), **VWF:GPIbR** = test de legare GPIb pentru VWF utilizând GPIb recombinant și ristocetină



TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND

Obiective:

- oprirea sângerării
- profilaxia sângerărilor în cazurile severe de hemoragie
- profilaxia sângerărilor în cazul intervențiilor chirurgicale și al recuperării fiziokinetoterapie sau după episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.

Criterii de includere:

Pentru tratamentul "**on demand**": orice episoade de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand și de vârstă.

Pentru tratamentul **profilactic**: la pacienții cu fenotip sever de boală, indiferent de tipul bolii și vârstă, la recomandarea medicului curant. În această situație, medicația se poate elibera pentru o perioadă de 90/91/92 de zile;

a) tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW: minim **20-30 UI FVW/kgc**/administrare de două-trei ori pe săptămână,

b) tratament pentru intervenții chirurgicale: cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW înainte, intra- și post-intervenții sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice, alte intervenții chirurgicale sau proceduri invazive), indiferent de tipul bolii și vârstă, la recomandarea medicului curant;

c) tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii sau alte situații, indiferent de tipul bolii și vârstă, la recomandarea medicului curant.

Produse utilizate: concentrate derivate plasmatic sau recombinante care conțin doar FVW (caz în care se pot asocia cu preparate cu FVIII dacă nivelul plasmatic e scăzut) sau care conțin FVIII și FVW, cu raport FVW/FVIII > 1.

Doze utilizate on demand

Inițial: **40-60 UI/kg**, continuând cu **20-40 UI/kg** la fiecare 8-12-24 de ore pentru a menține activitatea FVW în intervalul începând de la minim 30-50% pana la 100% sau la un alt nivel care controlează sângerarea.

Pentru concentratele recombinante de FVW se administrează inițial: **40-80 UI/kg**, continuând cu **40-60 UI/kg** la fiecare 8-12-24 de ore pentru a menține activitatea FVW în intervalul începând de la minim 30-50% până la 100% sau la un alt nivel care controlează sângerarea.

Nivelul prin care se controlează sângerarea trebuie menținut minim 5-7 zile pentru intervențiile chirurgicale majore și minim 1-3 zile pentru intervențiile chirurgicale minore. Ulterior doza, frecvența și durata tratamentului pot varia în funcție de produs și de evoluția clinică, atâta timp cât este considerat necesar. Există situații când administrarea poate fi discontinuă (nu zilnic) dacă se mențin nivelurile adecvate de FVW.

Se poate asocia inițial administrare de FVIII dacă nivelul acestuia este redus.

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, nașterii și perioadei post-partum:

Nivelul FVIII/FVW variază diferit în timpul sarcinii și în perioada post-partum, depinzând inclusiv de tipul bolii von Willebrand.

Având în vedere faptul că în timpul sarcinii, și anume în trimestrul II și III, are loc o creștere de 2-3 ori față de nivelul de bază anterior sarcinii a nivelului de FVW, sângerările în această perioadă sunt extreme de rare pentru **tipul 1** al bolii, astfel încât multe paciente în această situație nu necesită tratament substitutiv în timpul nașterii. Totuși, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naștere, intra – și post partum. Dacă nivelul activității FVW este >50% riscul de sângerare post-partum este minim, iar dacă este <50% există o probabilitate mare de sângerare [35].

Pentru pacientele cu formă severă de boala von Willebrand (**tipul 3**) nu există modificări semnificative ale nivelului de FVIII/FVW în timpul sarcinii.

Modificările calitative din boala Von Willebrand **tipul 2** nu se corectează în timpul sarcinii, dar se poate observa în unele situații o creștere a activității FVW; pentru subtipul 2B al bolii, trombocitopenia se poate agrava în timpul sarcinii.

În primele cel puțin 1-3 săptămâni ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid la nivelul bazal anterior sarcinii, cu risc major de sângerare excesivă, de aceea lăuzele cu boala von Willebrand necesită monitorizare intraspitalicească timp de 7-10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importantă menținerea unor nivele plasmatice ale activității FVW de **> 50%** atât imediat antepartum, cât și intra- și post-partum cel puțin 7-

10 zile, dozele, frecvența și durata tratamentului depinzând de nivelul de bază anterior sarcinii al activității F VW, de tipul nașterii și de evoluția clinică [35].

Managementul acestor paciente va fi făcut numai împreună cu un hematolog cu mare experiență în gestionarea stărilor protrombotice specifice sarcinii și perioadei post partum.

Monitorizarea tratamentului

-monitorizarea periodică la cel mult 3 luni, clinic, anamestic (inclusiv documente medicale) și paraclinic (teste de coagulare), a evenimentelor hemoragice și a statusului articular, în funcție de fenotipul bolii, completată la nevoie cu evaluare imagistică;

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a activității plasmatice a FVIII și FVW. Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

-monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.

Criterii de schimbare a produsului

-reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

-aparitia inhibitorilor anti- FVW

-răspuns slab sau insuficient la unul din preparate, se poate alege alt produs.

III. HEMOFILIA DOBÂNDITĂ

Definiție

Hemofilia dobândită este o afecțiune care apare la un moment dat la pacienții fără antecedente personale (și familiale) pentru hemoragii. În această situație, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activității factorului respectiv și consecutiv alterarea coagulării.

Incidența

0,2 - 1,5:1.000.000 de locuitori (afecțiune foarte rară)

80 - 90% dintre aceste cazuri prezintă hemoragii grave

8 - 22% din cazuri au evoluție fatală

50% din cazuri asociază coexistența altor afecțiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecții, secundar medicamentos, post-partum), iar 50% din cazuri sunt idiopatice.

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt foarte variate, severitate simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator (cu nivelul de FVIII sau cu titrul inhibitorilor). Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporțională cu acesta!

Boala se manifestă în mod egal la ambele sexe, spre deosebire de hemofilia ereditară.

În prezența unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervențiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul țesutului conjunctiv moale, al pielii și al mucoaselor. Spre deosebire de hemofilia congenitală, hemartrozele sunt rare.

Evoluția este gravă, cu o rată a mortalității între **8 și 22%**.

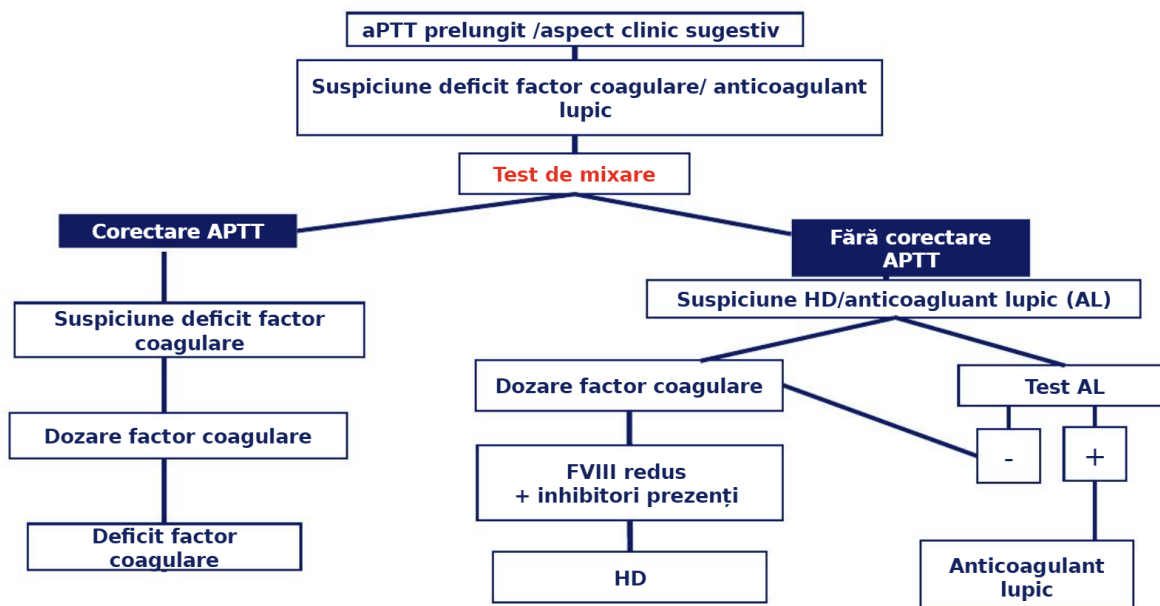
Conform convențiilor internaționale: un titru mare de anticorpi (high-responder) se definește printr-o valoare > 5 BU, iar un titru mic de anticorpi (low-responderi) se definește printr-o valoare < 5 BU.

Teste de laborator (Figura 3- algoritmul de diagnostic).

-coagulare cu APTT prelungit izolat care nu se corectează la testul de mixaj (incubare plasmă pacient + plasmă normală raport 1:1, timp de 2 ore, la 37 grade – Figura 4),

-dozare nivel plasmatic al factorilor VIII, IX, VW;

-teste pentru anticoagulant lupic (testul dRVVT – diluted Russell's Viper Venom Time)



Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3:161

Figura 3- algoritm de diagnostic în hemofilia dobândită

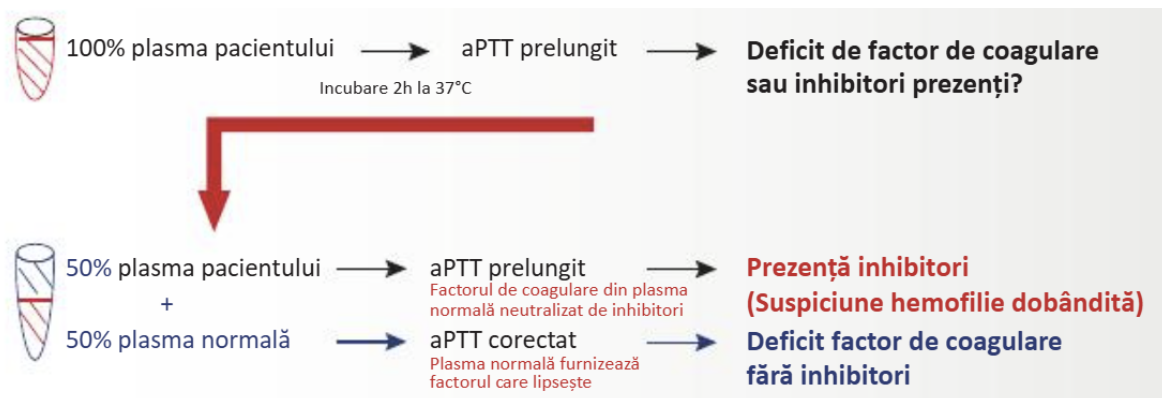


Figura 4 – testul de mixaj

Diagnostic diferențial cu alte coagulopatii ce prelungesc APTT

Condition Parameter	Coagulation times			Platelets	FIB	Clotting factors activity					Mixing test ¹	Inhibitor > 0.5 BU/mL	Clinical presentation
	APTT	PT	TT			FVIII	FIX	FXI	FXII	VWF			
Acquired hemophilia A	↑	N	N	N	N	↓	N	N	N	N	positive	FVIII inhibitor present	sudden onset of bleeding disorder
Hemophilia A	↑	N	N	N	N	↓	N	N	N	N	negative	absent	bleeding disorder
Hemophilia A with inhibitors	↑	N	N	N	N	↓	N	N	N	N	positive	FVIII inhibitor present	previous treatment ineffective
von Willebrand disease type 3	↑	N	N	N	N	↓	N	N	N	↓	negative	absent	bleeding disorder
Hemophilia B	↑	N	N	N	N	N	↓	N	N	N	negative	absent	bleeding disorder
Hemophilia B with inhibitors	↑	N	N	N	N	N	↓	N	N	N	positive	FIX inhibitor present	previous treatment ineffective
FXI deficiency	↑	N	N	N	N	N	N	↓	N	N	negative	absent	bleeding disorder
FXI deficiency	↑	N	N	N	N	N	N	N	↓	N	negative	absent	no symptoms of bleeding disorder
Lupus anticoagulant (LA)	↑	N	N	N	N	N or ↓ [#]	N or ↓ [#]	N or ↓ [#]	N or ↓ [#]	N	positive	absent [#]	no symptoms of bleeding disorder /sometimes thrombosis
Heparin contamination	↑	N or ↑	↑	N	N	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N	positive	absent [#]	possible symptoms of bleeding disorder
Deficiency of Vitamin K dependent factors/ VKA overdose	N or ↑	↑	N or ↑	N	N or ↓	N or ↓	↓	N or ↓	N or ↓	N	negative	absent	possible symptoms of bleeding disorder
Severe liver diseases	↑	↑	↑	N or ↓	↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N	negative	absent	possible symptoms of bleeding disorder
DIC	N or ↑	N or ↑	N or ↑	↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	negative	absent	possible symptoms of bleeding disorder

Tratament

Obiective și scheme terapeutice:

1. Oprirea sângerării:

Pentru pacienții cu titru mare (>5UB) și cu hemoragii indiferent de gravitate și localizare, se recomandă administrarea următoarelor produse:

-rFVIIa (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, IX, Von Willebrand, indiferent de vârstă): **90 μg/kgc/doza** în bolus intravenos, la intervale de 2-3 ore sau **270 μg/kgc priza unică** pe 24 de ore, cel puțin până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

-concentrat de complex protrombinic activat (APCC) (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, IX, indiferent de vârstă): **50 - 100 UI/kgc/doza la 12 ore** cel puțin până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate

depăși 200 UI/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 UI/kg corp/minut.

-Susoctocog Alfa – FVIII recombinant secvență porcină (pentru pacienții adulți cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII): Doza inițială este de **200 UI/kg** administrată intravenos cu o rată de 1-2 mL/min și se continuă cu doze, frecvența (la interval de 4 – 12 ore) și pe o durată de timp în funcție de rezultatele testelor de laborator (activitatea dorită a factorului VIII și menținerea în limitele recomandate – vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol și protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14) și de răspunsul clinic obținut. Este recomandat ca activitatea plasmatică a FVIII să nu depășească valoarea de 200%. Administrarea se continuă pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Activitatea plasmatică a factorului VIII și starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injectare și la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa. Ulterior, activitatea plasmatică a factorului VIII se determină imediat înainte și la 30 de minute după administrarea dozelor ulterioare (vezi protocolul terapeutic corespunzător **cod B02BD14**).

Pentru pacienții cu titru mic (<5UB), cu hemoragii indiferent de gravitate și localizare, se recomandă următoarele produse:

-inițial concentrate de FVIII/FIX/VW derivate plasmatic sau recombinante, alegând una dintre următoarele variante:

a) produsele clasice derivate plasmatic sau recombinante, SHL sau EHL, indiferent de vârstă: Se administrează doza de 100-200 UI/kgc. Dacă răspunsul terapeutic este favorabil (definit clinic prin stoparea sângerării, iar paraclinic prin reducerea/corectarea valorii APTT inițial prelungit), tratamentul se va continua zilnic, cel puțin 2-3 zile.

Administrarea unei **doze "de neutralizare a inhibitorului"** calculată după formula: **20 UI/kgc/1 UB + 40 UI/kgc**, care are ca scop obținerea unei activități minime plasmatice a FVIII/FIX/VW de 20-50 UI/ml; apoi se continuă la intervale de 4-6-8-12-24 de ore în bolusuri cu doza minimă de 20-50 UI/kgc sau 3-4 UI/kgc în perfuzie continuă, în funcție de evoluția valorii factorilor FVIII/IX/VW.

Dozele și frecvența administrărilor vor fi recomandate în funcție de activitatea dorită a factorului VIII/IX/VW și menținerea în limitele recomandate.

b) Susoctocog Alfa (pentru pacienții adulți cu autoanticorpi inhibitori împotriva FVIII):
dozele aceleași ca mai sus

c) Dacă în primele 24 ore tratamentul cu concentrate de FVIII/IX/VW nu este eficient,
se va trece la produse de tip agent by-pass:

-rFVIIa (pentru anticorpi inhibitori anti F VIII, IX si VW): aceleași doze de mai sus

-concentrat de complex protrombinic activat (APCC) (pentru anticorpi inhibitori anti F
VIII, IX): aceleași doze ca mai sus

Pentru situațiile grave, cu iminență de deces, la care tratamentul mai sus menționat
eșuează, se recomandă eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmafereză și
imunoadsorbție, urmate de administrarea de concentrate de factor de coagulare.

2. Eradicarea și prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori este un obiectiv
important.

Tratamentul constă în administrarea unor medicamente imunosupresoare (de
exemplu: corticosteroizii, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, imunoglobulina,
Rituximab etc), la care se asociază tratamentul specific, acolo unde este cazul, al altor
afecțiuni sistemice asociate (Figura 5).

Doza uzuală de Prednisolon este de **1mg/kgc/zi, durată de maxim 4-6 săptămâni**; se
poate administra monoterapie (dar cu rată de răspuns mai mică) sau în combinație cu
Ciclofosfamida (oral, în doză de 1-2 mg/kgc/zi timp de 4-6 săptămâni sau IV, 5mg/kg la 4
săptămâni).

Se mai poate folosi Azatioprina, în doză de 2mg/kgc/zi zilnic (doză maximă zilnică de
150mg), Rituximab IV în doză de 375 mg/m², 4 doze administrate săptămânal.

Imunoglobulinele se administrează în doză de 0.3-0.4 mg/kgc/zi, 5 zile.

Cele 2 tipuri de tratament, atât cel pentru oprirea sângerării, cât și cel pentru
eradicarea și prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori, **trebuie inițiate
concomitent.**

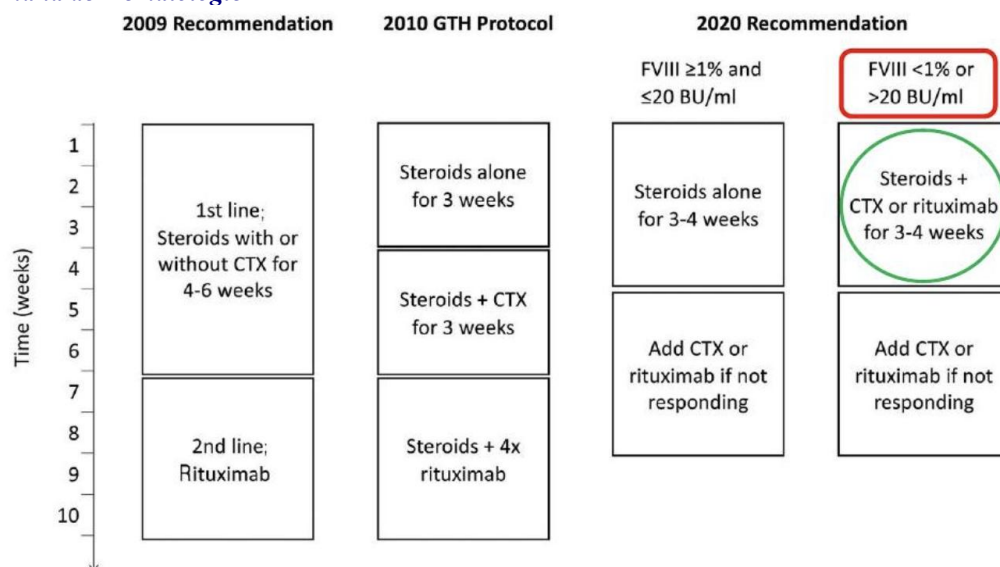


Figura 5 – recomandările internaționale de terapie de eradicare a inhibitorilor

Monitorizarea tratamentului

Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare; pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice.

-monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, TGA, determinarea concentrației plasmatice a FVIII/IX/FVW, dinamica inhibitorilor); Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Susoctocog Alfa! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

-după eradicarea inhibitorilor se recomandă monitorizarea periodică a pacienților, lunar în primele 6 luni, o dată la 2-3 luni timp de 12 luni, o dată la 6 luni în al doilea și al treilea an, apoi annual.

Pacienții trebuie instruiți în a-și recunoaște primele simptome ale recidivei (hemoragii cutanate/musculare) și a contacta de urgență medicul curant pentru evaluare promptă și tratament de specialitate.

Criterii de schimbare a produsului

-hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

- răspuns absent sau incomplet la unul din cei doi agenți de tip by-pass;
- creșterea titrului de inhibitori de la < 5 UB la > 5 UB;
- apariția anticorpilor inhibitori față de factorul VIII secvența porcină și lipsa eficacității;

În caz de coagulare intravasculară diseminată, ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie se va reevalua cazul și, în funcție de situație, se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

Referințe

Acest ghid are la bază *Protocolul terapeutic al Hemofiliei și Bolii von Willebrand (cod BD01D)* publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, Nr. 1165 bis/22.XI.2024

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013 Jan;19(1):e1-47. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22776238.
2. Napolitano M, Kessler CM, Hemophilia A and Hemophilia B, Consultative Hemostasis and Thrombosis (Fourth Edition), Elsevier, 2019, Pages 39-58, ISBN 9780323462020, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46202-0.00003-0>.
3. Pavlova A, Oldenburg J. Defining severity of hemophilia: more than factor levels. Semin Thromb Hemost. 2013 Oct;39(7):702-10. doi: 10.1055/s-0033-1354426. Epub 2013 Sep 11. PMID: 24026911
4. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J; Factor VIII and Factor IX Subcommittee. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and

- standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001 Mar;85(3):560. PMID: 11307831.
5. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: Muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine.* 2002 Dec;69(6):556-9. doi: 10.1016/s1297-319x(02)00451-7. PMID: 12537262
 6. Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ. "Muscular bleeding, soft tissue haematomas and pseudotumours," in *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia*, ed Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA. Oxford: Blackwell Science, 2000
 7. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet MF, Briquel ME, Fressinaud E, et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia.* 2005 Sep;11(5):452-8. doi: 10.1111/j.1365-2516.2005.01090.x. PMID: 16128887.
 8. Davies J, Kadir RA. Mode of delivery and cranial bleeding in newborns with haemophilia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Haemophilia.* 2016 Jan;22(1):32-8. doi: 10.1111/hae.12726. Epub 2015 May 20. PMID: 25990680.
 9. Wilde JT. Protease inhibitor therapy and bleeding. *Haemophilia.* 2000 Sep;6(5):487-90. doi: 10.1046/j.1365-2516.2000.00420.x. PMID: 11012690.
 10. Kershaw G, Jayakodi D, Dunkley S. Laboratory identification of factor inhibitors: the perspective of a large tertiary hemophilia center. *Semin Thromb Hemost.* 2009 Nov;35(8):760-8. doi: 10.1055/s-0029-1245108. Epub 2010 Feb 18. PMID: 20169512.
 11. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014 Nov;12(11):1935-9. doi: 10.1111/jth.12672. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25059285.
 12. Tabriznia-Tabrizi S, Gholampour M, Mansouritorghabeh H. A close insight to factor VIII inhibitor in the congenital hemophilia A. *Expert Rev Hematol.* 2016 Sep;9(9):903-13. doi: 10.1080/17474086.2016.1208554. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27367203.

13. Belvini D, Salviato R, Acquila M, Bicocchi MP, Frusconi S, Garagiola I, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia B: the Italian experience. *Haemophilia*. 2013 Nov;19(6):898-903. doi: 10.1111/hae.12219. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23809776.
14. Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B. Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia*. 2013 Nov;19(6):904-7. doi: 10.1111/hae.12247. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23919291
15. Fernández RM, Peciña A, Sánchez B, Lozano-Arana MD, García-Lozano JC, Pérez-Garrido R, et al. Experience of Preimplantation Genetic Diagnosis for Hemophilia at the University Hospital Virgen Del Rocío in Spain: Technical and Clinical Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:406096. doi: 10.1155/2015/406096. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26258137; PMCID: PMC4519537.
16. Knobe K, Berntorp E. Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management. *J Comorb*. 2011 Dec 27;1:51-59. doi: 10.15256/joc.2011.1.2. PMID: 29090136; PMCID: PMC5556421.
17. Lafeber FP, Miossec P, Valentino LA. Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2008 Jul;14 Suppl 4:3-9. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01732.x. PMID: 18494686.
18. Bordbar M, Beigipour R, Tahami M, Zekavat OR, Haghpanah S, Moshfeghinia R. Skeletal complications in patients with hemophilia: a single-center experience. *J Orthop Surg Res*. 2023 Nov 29;18(1):907. doi: 10.1186/s13018-023-04409-w. PMID: 38017431; PMCID: PMC10685514.
19. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia*. 2018 May;24 Suppl 6:44-49. doi: 10.1111/hae.13449. PMID: 29878659.
20. Acharya SS. Exploration of the pathogenesis of haemophilic joint arthropathy: understanding implications for optimal clinical management. *Br J Haematol*. 2012 Jan;156(1):13-23. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08919.x. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22050780.
21. Van Vulpen, L.F.D.; Roosendaal, G.; Schutgens, R.E.G.; Lafeber, F.P.J.G. Chapter 119 - Hemophilic Arthropathy. In Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, 10th ed.; Firestein, G.S., Budd, R.C., Gabriel, S.E., McInnes, I.B., O'Dell, J.R., Eds.; 2017; pp. 2007–2017. ISBN 978-0-323-31696-5.

22. Thompson LV. Skeletal muscle adaptations with age, inactivity, and therapeutic exercise. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2002 Feb;32(2):44-57. doi: 10.2519/jospt.2002.32.2.44. PMID: 11838580.
23. Ahlberg AK. On the natural history of hemophilic pseudotumor. *J Bone Joint Surg Am.* 1975 Dec;57(8):1133-6. PMID: 1202003.
24. Caviglia H, Candela M, Landro ME, Douglas Price AL, Neme D, Galatro GA. Haemophilia pseudotumours in patients with inhibitors. *Haemophilia.* 2015 Sep;21(5):681-5. doi: 10.1111/hae.12632. Epub 2015 Feb 16. PMID: 25688657.
25. Caviglia H, Landro ME, Galatro G, Candela M, Neme D. Epidemiology of fractures in patients with haemophilia. *Injury.* 2015 Oct;46(10):1885-90. doi: 10.1016/j.injury.2015.06.034. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26190631.
26. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 May 2;7:24. doi: 10.1186/1750-1172-7-24. PMID: 22551339; PMCID: PMC3502605.
27. Konkle BA, Kessler C, Aledort L, Andersen J, Fogarty P, Kouides P, et al. Emerging clinical concerns in the ageing haemophilia patient. *Haemophilia.* 2009 Nov;15(6):1197-209. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02066.x. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19686466.
28. MASAC Recommendation #247. MASAC recommendation on treatment of hepatitis C in individuals with hemophilia and other bleeding disorders. National Hemophilia Foundation website. 2016.
29. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia.* 2009 Jul;15(4):853-63. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.01987.x. Epub 2009 Feb 18. PMID: 19228203.
30. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the Treatment of Hemophilia: Implications for Laboratory Testing. *Clin Chem.* 2019 Feb;65(2):254-262. doi: 10.1373/clinchem.2017.284356. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30282700.
31. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. 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. PMID: 32744769.

- 32.Recht M, Konkle BA, Jackson S, Neufeld EJ, Rockwood K, Pipe S. Recognizing the need for personalization of haemophilia patient-reported outcomes in the prophylaxis era. *Haemophilia*. 2016 Nov;22(6):825-832. doi: 10.1111/hae.13066. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27581872.
- 33.Boehlen F, Graf L, Berntorp E. Outcome measures in haemophilia: a systematic review. *Eur J Haematol Suppl*. 2014 Aug;76:2-15. doi: 10.1111/ejh.12369. PMID: 24957102.
- 34.James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, Haberichter S, Jacobs-Pratt V, Konkle B, McLintock C, McRae S, R Montgomery R, O'Donnell JS, Scappe N, Sidonio R, Flood VH, Husainat N, Kalot MA, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021 Jan 12;5(1):280-300. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003265. PMID: 33570651; PMCID: PMC7805340.
- 35.Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, Grow JM, Kouides P, Laffan M, Lavin M, Leebeek FWG, O'Brien SH, Ozelo MC, Tosetto A, Weyand AC, James PD, Kalot MA, Husainat N, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021 Jan 12;5(1):301-325. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003264. PMID: 33570647; PMCID: PMC7805326.