



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Α ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Β

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ	7
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑΣ Α ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑΣ Β	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ	9
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ	10
ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΗΞΗΣ	10
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ	11
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ	11
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΟΣΟΑΝΟΧΗΣ (ITI: IMMUNE TOLERANCE INDUCTION)	12
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΕΠΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ	12
Άλλοι Θεραπευτικοί Παράγοντες	12
Νεότεροι Θεραπευτικοί Παράγοντες	12
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Α ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Β	13
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	13

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος (Συντονιστής), Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Ε.Κ.Π.Α.

Βασιλακόπουλος Π. Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Αιματολογίας ΕΚΠΑ, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Γρουζή Ελισάβετ, Αιματολόγος, Συντονίστρια Δ/ντρια ΕΣΥ Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ν. Αθηνών «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Ηλιάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Καττάμης Αντώνης, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Αιματολογικής Μονάδας, Α΄ Παν/κή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Κουράκλη Αλεξάνδρα, Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών, Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών

Ματσούκα Χάρις, Αιματολόγος, Δ/τρια Αιματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Πρόεδρος Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.)

Παγώνη Μαρία, Αιματολόγος, Δ/ντρια, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Πλατά Ελένη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Σακελλάρη Ιωάννα, Αιματολόγος, Δ/ντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν. Θεσ/νίκης «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

Συμεωνίδης Αργύρης, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Π. Πατρών, Δντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ»

Τέρπος Ευάγγελος, Αιματολόγος, Αν. Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν. Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Τσαταλάς Κωνσταντίνος, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Παν. Θράκης, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Τσιριγώτης Παναγιώτης, Αιματολόγος, Επ. Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Χαρχαλάκης Νικόλαος, Διευθυντής, Επιστημονικά και Διοικητικά υπεύθυνος, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Θηραίος Ελευθέριος, Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

Μήτρου Παναγιώτα, MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

Ποδηματάς Ιωάννης, Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

Αραπίδου Ζωή, Ειδικευόμενη Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. "Ευαγγελισμός"

Γαβριατοπούλου Μαρία, Επ. Καθηγήτρια Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Γκίρκας Κωνσταντίνος, Επικουρικός Επιμελητής Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο, Δελαπόρτα Πολυξένη, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

Διαμαντίδης Μιχάλης, MSc, PhD, Διδάκτωρ ΑΠΘ, Αιματολόγος, Επιμελητής Β ΕΣΥ, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Λάρισας

Καστρίτης Ευστάθιος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Κατσαρού Όλγα, Παθολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Κώτση Παρασκευή, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Μαρινάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. "Γ. Γεννηματάς"

Νομικού Ευφροσύνη, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. "Ιπποκράτειο"

Πλατοκούκη Ελένη, Παιδίατρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παιδων "Η Αγία Σοφία"

Σολωμού Έλενα, Επ. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο

Σταμούλη Μαρία, Επιμελήτρια Α' Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο

Σταυρογιάννη Νίκη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Κακούτη Φωτεινή
Λεγάντη Μαρία

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

Γιώργος Γιαννόπουλος

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Την πρόσφατη δεκαετία οι εξελίξεις στα νοσήματα της Αιματολογίας είναι ραγδαίες. Έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέες διαγνωστικές εξετάσεις. Έχουν εγκριθεί πολλά νέα φάρμακα και στοχευμένες θεραπευτικές αγωγές. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με αιματολογικές παθήσεις αλλά μεγαλύτερη δυσκολία των Αιματολόγων να επιλέξουν την καταλληλότερη εξέταση και αγωγή για την αντιμετώπιση των ασθενών τους.

Η Ομάδα Εργασίας (ΟΕ) της Αιματολογίας συγκροτήθηκε με σκοπό τη δημιουργία Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων σε όλο το φάσμα των Αιματολογικών παθήσεων. Η Ο.Ε. της Αιματολογίας πλαισιώθηκε από έγκριτους αιματολόγους με εξειδίκευση σε συγκεκριμένα καλοήγη και κακοήγη νοσήματα του αίματος. Στην ΟΕ συμμετέχουν με αλφαβητική σειρά οι:

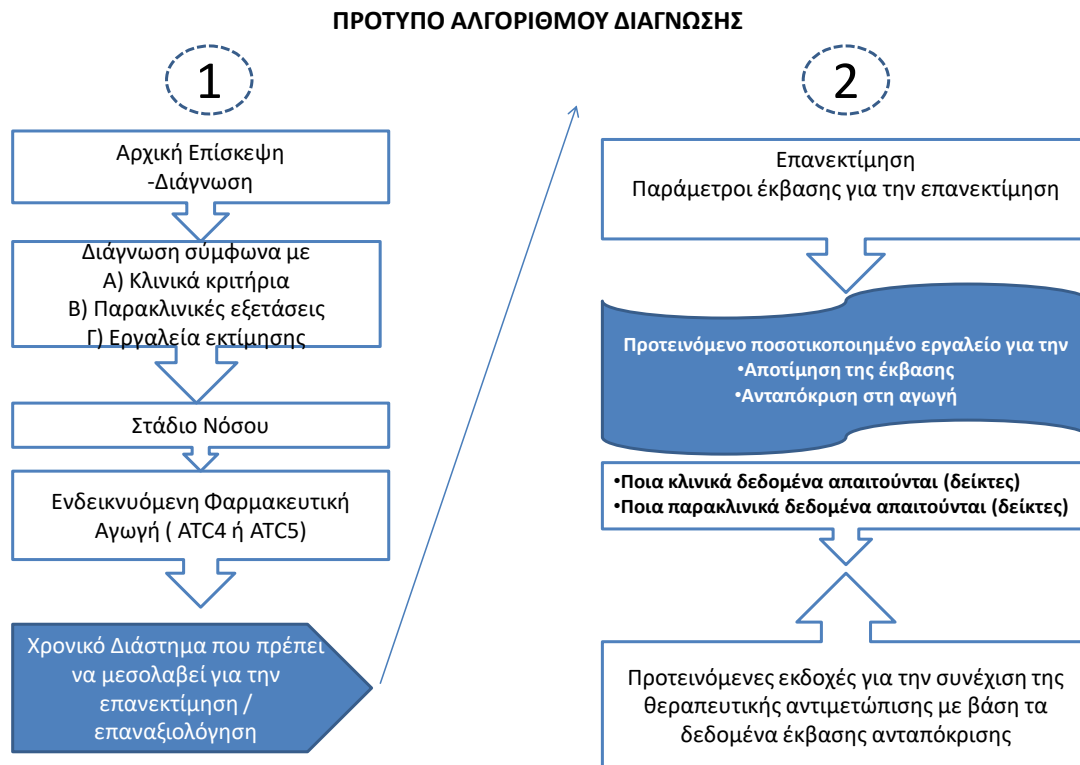
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση του κάθε νοσήματος, την παρακολούθησή του και την αξιολόγηση των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής καθώς και των εξετάσεων που χρειάζονται στην υποτροπή συγκεκριμένων ασθενειών. Επίσης παρουσιάστηκαν με σαφήνεια οι θεραπευτικές επιλογές για κάθε φάση της νόσου και αναλύθηκαν οι δόσεις των φαρμάκων και τα θεραπευτικά σχήματα που έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην Ελλάδα. Σε δεύτερο χρόνο, τα πρωτόκολλα αυτά παρουσιάστηκαν σε όλα τα μέλη της Ο.Ε. τα οποία βοήθησαν με συγκεκριμένες προτάσεις στην τελική διαμόρφωσή τους. Το έργο της Ο.Ε. υποστηρίχτηκε ουσιαστικά από συναδέλφους (Ε. Θηραίος, Π. Μήτρου) και υπαλλήλους του Υπουργείου Υγείας. Θα ήθελα από τη θέση του Προέδρου της ΟΕ να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στη δημιουργία των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων.

Στόχος μας είναι τα διαγνωστικά και θεραπευτικά αυτά πρωτόκολλα, που καλύπτουν όλο το φάσμα των αιματολογικών νόσων, να αποτελέσουν ένα πολύτιμο οδηγό για τους συναδέλφους αιματολόγους στην καθημερινή πρακτική τους αλλά και να βοηθήσουν την Πολιτεία στη διαμόρφωση του απαραίτητου πλαισίου για την ομαλή συνταγογράφηση των απαραίτητων εξετάσεων και φαρμακευτικών σκευασμάτων για τους αιματολογικούς ασθενείς.

Με τη συνεργασία όλων πιστεύω ότι αυτός ο στόχος είναι εφικτός.

Μελέτιος Α. Δημόπουλος,
Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας
Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής
Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Πρύτανης ΕΚΠΑ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών

σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα

- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑΣ Α ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑΣ Β

ICD-10:

D66 Αιμορροφιλία Α

D67 Αιμορροφιλία Β

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αιμορροφιλία (Α ή Β) είναι κληρονομικό φυλοσύνδετο σπάνιο νόσημα που οφείλεται σε ανεπάρκεια των παραγόντων VIII ή IX της πήξης, αντίστοιχα. Η αιμορροφιλία Α εμφανίζεται με συχνότητα περίπου μία σε 10.000 γεννήσεις αρρένων, ενώ η Β με περίπου μία στις 30.000. Χαρακτηρίζεται από αιμορραγική διάθεση με συχνότητα και βαρύτητα σχετιζόμενη πρωτίστως με τα επίπεδα της δραστηριότητας των παραγόντων VIII ή IX στο πλάσμα (γονότυπος) αλλά και την ιδιοσυστασία του ασθενούς (φαινότυπος), (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Κλινική εικόνα αιμορροφιλίας ανάλογα με τα επίπεδα των παραγόντων		
Βαρύτητα νόσου	Επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα	Κλινικές εκδηλώσεις
Βαριά	<1 u/dl	Συχνές αυτόματες αιμορραγίες, κυρίως αρθρώσεων και μυών
Μέσης βαρύτητας	1-5 u/dl	Σπάνιες αυτόματες αιμορραγίες, κυρίως αρθρώσεων και μυών, αιμορραγίες σε χειρουργικές επεμβάσεις
Ήπια	>5-30 u/dl	Μετατραυματικές αιμορραγίες, αιμορραγίες σε χειρουργικές επεμβάσεις

ΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Στόχος της θεραπείας των ατόμων με αιμορροφιλία είναι η πρόληψη και αντιμετώπιση των αιμορραγιών, αλλά και των επιπλοκών της νόσου (αιμορροφιλική αρθροπάθεια, ανάπτυξη αναστολέων, λοιμώδη νοσήματα που μεταδίδονται με παράγωγα αίματος). Οι γενικές αρχές αντιμετώπισης, αποτυπώνονται σε κατευθυντήριες οδηγίες τόσο Ευρωπαϊκών όσο και Διεθνών Οργανισμών για την Αιμορροφιλία και οι κυριότερες περιλαμβάνουν:

- Παροχή ολοκληρωμένης φροντίδας (Comprehensive care) μέσω εξειδικευμένων κέντρων
- Αντιμετώπιση οξέος αιμορραγικού επεισοδίου (on demand treatment)
- Προφυλακτική θεραπεία σε παιδιά και σε ενήλικες, με στόχο, κυρίως, την πρόληψη της ανάπτυξης ή επιδείνωσης αιμορροφιλικής αρθροπάθειας (prophylactic treatment)
- Εφαρμογή πρωτοκόλλων ανοσοανοχής (Immune Tolerance Induction) σε άτομα με αναστολέα.
- Δυνατότητα για χορήγηση θεραπείας στο σπίτι (home treatment)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Συμπυκνωμένοι παράγοντες πήξης

Ο στόχος της φυσιολογικής αιμόστασης στην αιμορροφιλία Α και Β επιτυγχάνεται με χορήγηση σκευασμάτων συμπυκνωμένων παραγόντων πήξης VIII και IX, αντίστοιχα. Χρησιμοποιούνται αποκλειστικά προϊόντα ασφαλή για μετάδοση ιογενών λοιμώξεων, όπως είναι τα ανασυνδυασμένα σκευάσματα (r-), τα οποία αποτελούν θεραπεία επιλογής, και πλασματικά (pd) επεξεργασμένα με τουλάχιστον δύο μεθόδους αδρανοποίησης για ιούς. Τα πρωτοθεραπευόμενα άτομα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως επί το πλείστον με ανασυνδυασμένους παράγοντες.

Η χορήγηση της θεραπείας υποκατάστασης γίνεται:

- 1) Επί αιμορραγικού επεισοδίου (θεραπεία επί ανάγκης-on demand).
- 2) Προληπτικά, για την αποφυγή διεγχειρητικής ή μετεγχειρητικής αιμορραγίας (preventive treatment)
- 3) Προφυλακτικά (prophylaxis)

Ειδικότερα η προφυλακτική θεραπεία μπορεί να είναι:

α) πρωτογενής, με κύριο στόχο την ελαχιστοποίηση του αριθμού των αιμάρθρων και πρόληψη της αιμορροφιλικής αρθροπάθειας. Ξεκινά συνήθως μεταξύ πρώτου και δεύτερου χρόνου ζωής παιδιών με βαριά αιμορροφιλία, είτε προ της εμφάνισης αιμάρθρου είτε μετά το πρώτο αιμορραγικό επεισόδιο.

β) δευτερογενής, είτε μακροχρόνια σε παιδιά και νέους ενήλικες που έχουν ήδη εμφανίσει αίμαρθρα, με στόχο να αναχαιτισθεί η εξέλιξη της αρθροπάθειας, είτε για σύντομα χρονικά διαστήματα π.χ. μετά από σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια, για τις ανάγκες φυσικοθεραπείας ή μετεγχειρητικά.

γ) τριτογενής, σε ενηλίκους που έχουν ήδη αναπτύξει αρθροπάθεια ή όταν συνυπάρχουν νοσήματα που αυξάνουν την πιθανότητα αιμορραγικού επεισοδίου.

Η δόση και η συχνότητα χορήγησης, εξατομικεύονται ανάλογα με την ηλικία, τον κλινικό φαινότυπο του ασθενούς και την φαρμακοκινητική του εκάστοτε σκευάσματος [συμβατικά ή παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής (Extended Half Life, EHL)]. Βοηθητικά για τον καθορισμό της δόσης σε κάθε ασθενή, μπορεί να χρησιμοποιηθούν υπολογιστικά μοντέλα που βασίζονται σε πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές μελέτες.

Πίνακας 2. Σκευάσματα παράγοντα FVIII και FIX που κυκλοφορούν στην Ελλάδα (2017)

Ανασυνδυασμένα σκευάσματα FVIII	Ανασυνδυασμένα σκευάσματα FIX
Advate	Benefix
Kogenate, Kovaltry	Rixubis
Refacto	Alprolix (EHL)
NovoEight	Idelvion (EHL)
Elocta (EHL)	
Πλασματικά σκευάσματα FVIII	Πλασματικό σκεύασμα FIX
Haemate	Betafact
Hemoclin	

Αναμένεται σύντομα η κυκλοφορία και άλλων νέων σκευασμάτων EHL.

Αντιμετώπιση αιμορραγικών επεισοδίων

Η δόση και η διάρκεια χορήγησης του παράγοντα πήξης εξαρτάται από την βαρύτητα της αιμορροφιλίας, τη θέση της αιμορραγίας και τη σοβαρότητα του επεισοδίου. (Πίνακας 3). Η εμφάνιση επιπλοκών απαιτεί εξατομίκευση της αγωγής.

Πίνακας 3. Σχήματα υποκατάστασης σε συνήθη οξέα αιμορραγικά επεισόδια				
Θέση αιμορραγίας	Επιθυμητά επίπεδα παράγοντα (IU/DL)		Συχνότητα χορήγησης στο 24ωρο	Μέρες θεραπείας
	FVIII	FIX		
Αίμαρθρο	30-50	30-50	1-2	1-2
Μυϊκό αιμάτωμα	30-50	30-50	1-2	2-3
Αιμάτωμα λαγονοψοΐτη • Αρχική • Συντήρηση	60-80 30-50	60-70 30-50	1-2	1-2 3-14
Αιμορραγία ΚΝΣ. • Αρχική • Συντήρηση	80-100 50	60-80 30-50	1-3	1-5 8-20
Οπισθοφαρυγγικό αιμάτωμα	60-80	50-70	1-2	3-4
Αιμορραγία πεπτικού • Αρχική • Συντήρηση	80-100 50	60-80 30	1-3	7-10

Αντιμετώπιση αιμορραγικού επεισοδίου σε ασθενείς με αναστολείς

Λόγω της χαμηλής ανάκτησης των παραγόντων πήξης τα κλασικά θεραπευτικά σχήματα είναι αναποτελεσματικά.

- Στην αιμορροφιλία Α με χαμηλό τίτλο ανασταλτή (<5BU) και ήπιες αιμορραγίες μπορεί να χρησιμοποιηθούν σκευάσματα FVIII σε υψηλότερες δόσεις ανά συντομότερα χρονικά διαστήματα, ώστε να εξουδετερωθεί η δράση του αντισώματος.
- Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις χορηγούνται σκευάσματα που παρακάμπτουν την ενδογενή οδό της πήξης (by passing agents) όπως:
 - α) Ανασυνδυσασμένος Ενεργοποιημένος παράγοντας VII (rFVIIa: NovoSeven)** σε δόση 90-120 μg/kg ανά 2-3 ώρες μέχρι τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Σε ασθενείς με όχι καλή ανταπόκριση έχει χρησιμοποιηθεί εφ' άπαξ «mega-dose» 270 μg/kg.
 - β) Ενεργοποιημένο προθρομβινικό σύμπλεγμα (aPCC: Feiba)** σε δόση 50-100 U/Kg κάθε 8-12 ώρες, με μέγιστη ημερήσια δόση 200 U/kg.

Θεραπεία ανοσοανοχής (ITI: Immune Tolerance Induction)

Μακροχρόνια αγωγή που εφαρμόζεται για την εκρίζωση του αναστολέα που αναπτύσσεται κατεξοχήν στην παιδική ηλικία.

Τα δοσολογικά θεραπευτικά σχήματα για άτομα με βαρεία Αιμορροφιλία Α ποικίλουν (FVIII: 50-200 IU/kg/ημέρα, εγχύσεις 3 φορές/εβδομάδα, μέρα παρά μέρα ή καθημερινά). Για την ITI χρησιμοποιείται το σκεύασμα rFVIII που ελάμβανε ήδη ο ασθενής ή σκεύασμα pdFVIII που να περιέχει και παράγοντα von Willebrand. Επιτυχής θεραπεία επιτυγχάνεται στο 75% των περιπτώσεων.

Θεραπεία ανοσοανοχής για την Αιμορροφιλία Β έχει μικρότερη πιθανότητα επιτυχίας (25%) και συχνά συνοδεύεται από επιπλοκές (νεφρωσικό σύνδρομο). Συμπληρωματική αγωγή με ανοσοκατασταλτικά ή ανοσοτροποποιητικά φάρμακα χρησιμοποιείται κατά περίπτωση.

Θεραπεία προφύλαξης επί παρουσίας αναστολέα

Εφαρμόζεται για τον περιορισμό των αιμορραγικών επεισοδίων και των απειλητικών για τη ζωή αιμορραγικών σε άτομα υπό ITI, επί αποτυχίας ITI ή σε αδυναμία χορήγησης ITI. Χρησιμοποιούνται σκεύασμα που παρακάμπτουν την ενδογενή οδό της πήξης, αναλόγως του τύπου της Αιμορροφιλίας, σε δοσολογικά σχήματα που ποικίλουν, αναλόγως της συχνότητας και βαρύτητας των αιμορραγικών επεισοδίων

Άλλοι θεραπευτικοί παράγοντες

- **Desmopressin (DDAVP):** Χρήση εναλλακτικά σε ήπια αιμορροφιλία Α καθώς αυξάνει τα επίπεδα του ενδογενούς FVIII. Είναι απαραίτητη η διενέργεια δοκιμασίας ανταπόκρισης σε κάθε ασθενή. Χορηγείται σε δόση 0.3 µg/Kg ΥΔ ή ΕΦ διαλυμένη σε Ν/Σ σε 20-30'. Μετά από συνεχόμενη χρήση 3-5 ημερών δεν υπάρχει ανταπόκριση (ταχυφυλαξία, tachyphylaxis). Η χορήγηση αποφεύγεται σε παιδιά κάτω των 12 μηνών και σε ηλικιωμένα άτομα με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο.

- **Αντινωδολυτικοί παράγοντες (Tranexamic acid):** Χρησιμοποιείται σαν συμπληρωματική θεραπεία στην αιμορροφιλία Α σε περιπτώσεις αιμορραγίας ή επεμβάσεων σε βλεννογόνους, κυρίως σε οδοντιατρικές επεμβάσεις. Χορηγούμενη ημερήσια δόση 15-25 mg /Kg, ανά 8 ώρες από του στόματος ή ΕΦ. Δεν ενδείκνυται η χορήγηση σε αιμορραγία ουροποιητικού, στην αιμορροφιλία Β ταυτόχρονα με χρήση συμπυκνωμάτων FIX, καθώς και η συγχορήγηση με APCC.

Νεότεροι θεραπευτικοί παράγοντες

Στο προσεχές μέλλον αναμένεται η θεραπευτική χρήση προϊόντων με διαφορετικό τρόπο δράσης (όχι με την υποκατάσταση του ανεπαρκούντος παράγοντα). Ήδη προσφάτως έχει εγκριθεί σαν θεραπεία αιμορροφιλικών με αναστολείς το μονοκλωνικό αντίσωμα emicizumab, το οποίο αναμένεται στη συνέχεια να λάβει έγκριση και για άτομα με αιμορροφιλία χωρίς αναστολείς. Το αντίσωμα αυτό δρα ως γέφυρα μεταξύ παράγοντα IX και X και αντικαθιστά τη λειτουργία του ενεργοποιημένου παράγοντα VIII που εκλείπει.

Επιπλέον σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες με αντι- TFPI παράγοντες.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Α ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ

B

- Παρακολούθηση και αντιμετώπιση των ασθενών σε εξειδικευμένα κέντρα
- Μέτρηση παραγόντων πήξης, σε ήδη διαγνωσμένους ασθενείς, επί συγκεκριμένων κλινικών ενδείξεων και για την παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης
- Μέτρηση ανασταλτών πήξης σε άτομα υπό θεραπεία υποκατάστασης ή προφυλακτική, δύο φορές το χρόνο ή συχνότερα επί ενδείξεων μείωσης ανταπόκρισης στη θεραπεία υποκατάστασης και εφαρμογή πρωτοκόλλων ανοσοανοχής
- Εκτίμηση της αιμορροφιλικής αρθροπάθειας απεικονιστικά με απλές ακτινογραφίες αρθρώσεων ή ECHO κατά περίπτωση ή /και MRI κάθε 1-5 χρόνια με βάση την κλινική εικόνα
- Απεικονιστικός έλεγχος με υπερήχους, αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία επί κλινικών ενδείξεων αιμορραγίας και επί θετικών ευρημάτων, επανέλεγχος για εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σε 15 ημέρες, 3 μήνες και ανά 6μηνο έως την πλήρη υποχώρηση των ευρημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. Haemophilia. 2008 Mar;14(2):361-74.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; 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
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R Ingram JD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007 Aug 9;357(6):535-44.
4. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol. 2013 Jan;160(2):153-70.
5. Hartmann J, Croteau SE. 2017 . Clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy. Am J Hematol. 2016 Dec;91(12):1252-1260.
6. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):809-818.