

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HEMOFILIJO

TREATMENT OF PATIENTS WITH HAEMOPHILIA

Majda Benedik-Dolničar

UDK/UDC 616.151.514-08

DESKRIPTORJI: *hemofilija-zdravljenje*

DESCRIPTORS: *haemophilia-therapy*

Izvleček – V članku je prikazano sodobno zdravljenje bolnikov s hemofilijo. Prikazan je sodoben pristop k zdravljenju in različne vrste ter oblike nadomestnega zdravljenja. Predstavljeni so pripravki za zdravljenje – koncentracije F VIII/IX in DDAVP, zapleti zdravljenja – inhibitorji, okužbe z virusi HIV, HBV in HCV ter natančne smernice za zdravljenje ob krvavitvah iz različnih mest ter pri operacijah.

Abstract – The article presents modern treatment of haemophilia patients. Contemporary treatment approach and different forms of substitute treatment are presented, as well as preparations for treatment – concentrates F VIII/IX and DDAVP, treatment problems – inhibitors, infections with viruses HIV, HBV and HCV and precise guidelines for the treatment of haemorrhages from different sources after surgery. If modern treatment directions are being followed, a haemophilia patient can live in relative safety and mostly a life of a high quality, reaching a normal old age. In the light of efficient substitute treatment, haemophilia patients are exposed to the same procedures and treatment modalities as individuals with no problems of blood coagulation.

Celostna obravnava bolnika s hemofilijo je precej več, kot preprosto izvajanje nadomestnega zdravljenja. Zajema diagnosticiranje, zdravljenje krvavitev, hematološko oskrbo pri diagnostičnih in kirurških posegih, preprečevanje krvavitev, natančen nadzor pojavljanja krvavitev ter njihovega zdravljenja, organiziranje in spremljanje zdravljenja na domu, izvajanje preiskav za ugotavljanje inhibitorjev in imunološkega stanja, oceno stanja mišic in kosti, ortopedsko obravnavo in izvajanje fizioterapije, reševanje čustvenih in psihičnih težav, nudenje genetskega nasveta.

V pričujočem članku bo obravnavano le zdravljenje. Ustrezno zdravljenje bolnikov s hemofilijo je po splošnih ugotovitvah drago, neustrezno pa je še toliko dražje, tako za bolnika in njegovo družino kot za celotno družbo.

Sodobni pristop k zdravljenju

Osnova sodobnega pristopa k zdravljenju bolnikov s hemofilijo je, da po natančni diagnozi zagotovimo takojšen dostop do ustreznega nadomestnega zdravljenja v kateremkoli času dneva. Običajno gre za ambulantno dajanje F VIII/IX v Centru za hemofilijo, regionalni bolnišnici ali zdravstvenem domu. Kadar

se krvavitve pojavljajo pogosto, pa je ambulantno zdravljenje za bolnika manj ugodno in za zdravljenje krvavitev manj učinkovito. Zato je pri krvavitvah, ki se pojavljajo najmanj enkrat na 2–3 mesece, najučinkovitejši način oskrbe nadomestno zdravljenje na domu, kar pomeni dajanje F VIII/IX zunaj zdravstvene ustanove. Bolnik si F VIII/IX lahko vbrizga sam ali pa mu ga vbrizga družinski član oziroma druga oseba. Zdravljenje na domu lahko uvedemo že pri starosti nekaj let. Glavna prednost zdravljenja na domu je, da bolnik prejme ustrezni koncentrat takoj po prvih znakih akutne krvavitve. Zato krvavitve redkeje napredujejo, s čimer preprečimo poškodbo sklepa in njene posledice. Zgodnje zdravljenje povzroči bolniku manj nevšečnosti, redkeje pa je potrebno zdravljenje ponoviti, zato je tudi cenejše. Pred uvedbo zdravljenja na domu in nato vsaj enkrat letno moramo preveriti prisotnost inhibitorjev ter oceniti psihosocialno stanje hemofilika in njegove družine. Zdravljenje na domu mora biti dobro dokumentirano, potrebne so redne kontrole vsaj na 6–12 mesecev v Centru za hemofilijo (1, 2). Leta 1979 so v razvitih deželah uporabljali to metodo v 11,8 %, danes pa v skoraj 80 % (1).

Poleg zgodnjega zdravljenja vpliva na pogostnost krvavitev tudi dobra moč mišic, ki učvrsti sklepe. Za-

to mora hemofilik skrbeti, da je fizično aktiven, čeprav se mora zavedati, da preveč športa včasih lahko tudi škodi. Predvsem škodijo aktivnosti, kjer se ponavljajo enaki omejeni gibi. Če neka vrsta športa večkrat izzove krvavitve, kljub temu da ni napak pri izvajanju, mora hemofilik izbrati novo aktivnost. Prva pomoč pri poškodbi hemofilika se ne razlikuje od prve pomoči pri zdravem človeku. Pri nekaterih poškodbah zadostuje le počitek, če pa je potrebno nadomestno zdravljenje, kar odloči pristojni hematolog, je pomembno, da je čim zgodnejše in da ne čakamo na vidne znake krvavitve. Če je poškodba huda, moramo nuditi nadomestno zdravljenje vsaj prvih 48 ur.

Zlomi se pri hemofiliku po običajni oskrbi celijo normalno. Nadomestno zdravljenje je potrebno pri navrtanju kosti in nato še tri dni, sicer pa le, če zlom spremlja še očitna krvavitve. Po zlomu začnemo z izometričnimi vajami z naraščajočo intenzivnostjo po 24 urah. Zelo pomembno je tudi, da hemofilik med okrevanjem razgibava vse nepoškodovane sklepe in mišice. Zaradi neaktivnosti se namreč že po enem tednu začnejo pojavljati samodejne krvavitve. Te krvavitve pa težko obvladamo samo z nadomestnim zdravljenjem (3).

Znani sta dve vrsti nadomestnega zdravljenja: zdravljenje »po potrebi« in preventivno zdravljenje.

1. Zdravljenje po potrebi pomeni zaustavljanje akutnih krvavitvev z nadomeščanjem F VIII/IX.
2. Primarno in sekundarno preventivno zdravljenje pa je redno dajanje F VIII/IX za preprečevanje krvavitve. Primarno preventivno zdravljenje je 3-krat tedensko dajanje F VIII pri hemofiliji A oziroma 2-krat tedensko F IX pri hemofiliji B v odmerku, ki dvigne F VIII/IX na 30 %, od prvega oziroma drugega leta starosti naprej in traja do približno 15. leta (4). Sekundarno preventivno zdravljenje pa prepreči začarani krog ponavljajočih se krvavitvev v en sklep (na primer več kot 6-krat v enem letu) v katerikoli življenjski dobi bolnika. Zanj pa se odločimo tudi, kadar se krvavitve pojavljajo zelo pogosto. Ustrezni faktor dajemo pri obeh vrstah preventivnega zdravljenja v enakih odmerkih, včasih pa je uspešno vbrizgavanje koncentrata že samo dvakrat ali enkrat na teden. Preventivno nadomestno zdravljenje več kot 45 tednov na leto zmanjša napredovanje poškodbe sklepa tako klinično kot rentgensko (5).

Večinoma lahko dajemo F VIII/IX z enkratnim ali večkratnim dajanjem (v bolusu). Kadar pa potrebujemo določeno raven F VIII/IX štiri dni ali dlje, se je boljše odločiti za nepretrgano infuzijo kot pa za občasna dajanja F VIII/IX (6).

Odmerjanje količine koncentrata faktorja VIII/IX je odvisno od telesne teže (tab. 1) ter obsega in mesta krvavitve (tab. 2).

Tab. 1. Približni dvig aktivnosti F VIII in F IX v % pri odmerjanju koncentrata v višini 1E/kg telesne teže.

Telesna teža (kg)	Dvig aktivnosti F VIII (%)	Dvig aktivnosti F IX (%)
pod 30	1	1
30–60	1,5	1
nad 60	2,0	1

Tabela prikazuje, da je treba pri odmerjanju F VIII upoštevati pričakovani dvig aktivnosti tudi glede na razred, v katerega se uvršča telesna teža bolnika.

Raven F VIII/IX izražamo v odstotkih normalne vrednosti ali v številu enot na prostorninsko enoto krvi (30 % = 30 E/dl = 0,30 E/ml).

Pri lahki obliki hemofilije A pa krvavitve praviloma ne zdravimo s pripravki iz plazme. Uspešen je sintetični analog hipofiznega hormona vazopresina dezmopresin (DDAVP).

Pripravki za zdravljenje in preprečevanje krvavitvev

Koncentrati F VIII/IX. Pri izbiri koncentratov za nadomestno zdravljenje je najpomembnejše merilo varnost pred okužbo z virusi. Ostali pomembni razlogi so učinkovitost, dostopnost, čistost, cena in enostavnost priprave. Zelo važno je tudi pretehtati nevarnost, da bi koncentrati sprožili pojav inhibitorjev. Kaže, da niti zelo čisti koncentrati, narejeni iz plazme, ali koncentrati, pripravljani z rekombinantno tehniko, niti načini inaktiviranja virusov niso v dokazani povezavi z nastajanjem inhibitorjev (7, 8).

Koncentrate, ki so na trgu, ločimo po čistosti in po načinu inaktiviranja virusov. Čistost izražamo v specifični aktivnosti, to je v številu mednarodnih enot (ME) koagulacijske aktivnosti faktorja VIII (F VIII:C) na mg beljakovin. Albumina, ki ga dodajo za obstojnost beljakovin, pri preračunavanju vsebnosti beljakovin ne upoštevajo, ker ne prenaša virusov in nima stranskih učinkov na imunski sistem. Specifična aktivnost koncentrata je lahko nizka (pod 1 ME F VIII:C/mg beljakovin, primer krioprecipitat), srednja (1–50, primer Hemate P), visoka (50–200, primer Octavi, Beriate, Octanine), zelo visoka (nad 1000, če odštejemo albumin, na primer monoklonski koncentrat, kot sta Hemofil M in rekombinantni F VIII). Visoko prečiščeni koncentrati so narejeni z metodo precipitacije beljakovin in običajno kromatografijo, monoklonski z metodo afinitetne kromatografije, rekombinantni pa z tehnologijo DNA (8, 9).

Ni še trdnih dokazov, da so visoko prečiščeni koncentrati za zdravljenje hemofilije A zanesljivo boljši od drugih. Priporočajo jih vsekakor za hemofilike, okužene z humanim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV), ker nekatere študije kažejo na počasnejše zniževanje celic CD4 (10, 11). Za zdravljenje hemofilije B pa so zanesljivo najboljši visoko prečiščeni koncentrati F IX, ki ne vsebujejo drugih faktorjev pro-

trombinskega kompleksa in zato ne povzročajo tromboze (10, 12).

Za odstranitev še prisotnih virusov po pregledu vsakega odvzema krvi na protitelesa za HIV-1, HIV-2, virus hepatitisa C (HCV) in virus hepatitisa B (HBV) ter HBsAg se uporabljajo naslednje inaktivacijske metode: metoda topilo/detergent (primer Octavi, Octanine, Hemofil M), segrevanje liofiliziranih koncentratov na 80–100 °C (suho segrevanje), segrevanje v raztopini na 60 °C ob prisotnosti stabilizatorjev beljakovin (pasterizacija – Hemate P, Beriate), segrevanje z vročo paro pod visokim pritiskom (primer Kryobulin TIM3). Vse naštetje metode učinkovito uničijo HIV in viruse hepatitisa B in C. Študije niso potrdile, da je katera od naštetih metod odločilno boljša od ostalih glede varnosti (13).

Metoda topilo/detergent ne uniči virusov brez maščobne ovojnice, kot je virus hepatitisa A (HAV). Parvo virusa B-19 pa ne uniči nobena znana inaktivacijska metoda (10), zato nekateri predlagajo uporabo rekombinantnih koncentratov ali uvedbo dveh postopkov virusne inaktivacije hkrati (8, 13). K varnosti bistveno prispeva tudi izhodiščna surovina. Koncentrati, pripravljani iz plazme domačih prostovoljnih dajalcev, so zato varnejši (v Sloveniji Octavi, Octanine).

Zelo pomembno je, da vodimo natančno dokumentacijo o vsakem odmerku koncentrata, ki ga bolnik dobi, vključno z navedbo številke serije.

Dezmpresin ali DDAVP je sintetični analog fiziološkega hormona hipofize vazopresina, ki ne prenaša virusov, je poceni in ga je na trgu dovolj. Ima večji antidiuretični in manjši vazopresijski učinek kot vazopresin. Pri zdravih posameznikih, pri bolnikih z lahko obliko hemofilije A in s von Willebrandovo boleznijo (vWb) tipa I poveča koncentracijo F VIII v plazmi 2–6-krat, vWF (vWF_{Ag} in R_{ICoF}) pa 2–4-krat (14). Učinek je največji približno 30 minut po intravenskem oziroma eno uro po podkožnem odmerku 0,3 µg DDAVP/kg telesne teže ter približno 90 minut po intranazalnem dajanju 300 µg DDAVP (1 izbrizg raztopine (200 µl) z 1,5 mg DDAVP /ml v vsako nosnico) pri odraslem oziroma 150 µg pri otroku s telesno težo, manjšo od 50 kg (15). Učinek se razlikuje med posamezniki, pri bolnikih iste družine pa je vedno enak. Zato pri vsakem bolniku z lažjo hemofilijo A in vWB tipa I ob postavitvi diagnoze napravimo test z DDAVP 0,3 µg/kg v 20 minutni infuziji (maksimalno 24 µg) ali podkožno ter določimo raven F VIII ali F VIII in vWF pred in eno uro potem. Učinek traja vsaj 6 ur, pogosto pa dlje, zato ga dajemo, če je potrebno, na 8–12 ur (14).

Ponovljeni odmerki DDAVP na kratke intervale povzročajo vedno slabši odziv (tahifilaksija), še posebej pri hemofilikih (16). Zato pri velikih operacijah, kjer potrebujemo večkratno dajanje DDAVP, F VIII kontroliramo in ko ni več odziva, damo koncentrat. Po 3–

4 dneh pa je DDAVP spet učinkovit. Stranski učinki DDAVP so na splošno zelo majhni. Najpogosteje se pojavi rdečica obraza, blag in prehodni glavobol, rahlo znižanje krvnega tlaka oziroma porast srčnega utripa. Te težave minejo, če dajemo DDAVP v daljši infuziji (60 minut). Čeprav je DDAVP močan antidiuretik, zadrževanje vode ni problem. Opisani pa so primeri hiponatremije in krčev pri otrocih, mlajših od 2 let. Vedno, kadar ga dajemo več kot trikrat zaporedoma, moramo nadzirati vnos tekočin in preverjati raven Na v krvi (17). Ker DDAVP stimulira sproščanje aktivatorja tkivnega plazminogena, kar pospeši fibrinolizo, je mogoče priporočljivo hkrati uporabiti še antifibrinolitik (14). DDAVP poveča tudi adhezivnost trombocitov, za ta učinek pa mora biti prisoten trombocitni vWF, pa tudi delovanje trombocitnega glikoproteinskega receptorja IIb/IIIa mora biti normalno (18).

Zapleti in sopojava

Inhibitorji. Pojav inhibitorjev, to je IgG protiteles, ki zavirajo delovanje F VIII/IX, je najresnejši zaplet zdravljenja hemofilije. Pojavijo se pri težki hemofiliji A v več kot 10 %, pri težki hemofiliji B pa v 5 % (19), največkrat v prvih letih zdravljenja. Prisotnost inhibitorjev klinične slike hemofilije sicer ne spremeni. Nanje pa pomislimo, če je nadomestno zdravljenje neuspešno, kajti prisotnost že 1 Bethesda enote (BE) inhibitorja zmanjša koncentracijo F VIII za polovico. Zdravljenje akutnih krvavitev je odvisno od koncentracije inhibitorjev in od odzivnosti inhibitorjev na koncentrat. Pri nizki koncentraciji in nizki odzivnosti na nadomestno zdravljenje koncentracija inhibitorjev ne preseže 0,6–5 BE, pri visoki koncentraciji in visoki odzivnosti pa koncentracija inhibitorjev preseže to vrednost (20). Praviloma lahko izničimo učinke inhibitorjev z zvišanim odmerkom F VIII, vendar le do koncentracije 10 BE. Potreben nevtralizacijski odmerek F VIII je 40 E F VIII/kg TT za vsako BE (21).

Za svinjski koncentrat F VIII se odločimo, če koncentracija inhibitorjev za človeški F VIII presega 5–10 BE in če koncentracija inhibitorjev za svinjski F VIII ne presega 10–15 BE (22).

Pri bolnikih z visoko koncentracijo protiteles in smrtno nevarno krvavitvijo ali pred nujno operacijo lahko koncentracijo inhibitorjev začasno znižamo z izmenjalno plazmaferezo. Plazmo nadomestimo z albumini ali fiziološko raztopino, da se izognemo takojšnjemu novemu nastanku inhibitorjev.

Pri visoki koncentraciji oziroma visoki odzivnosti inhibitorjev so pri akutnih krvavitvah v sklep v 48 do 64 % uspešni neaktivirani (PCC) oziroma aktivirani (APCC) koncentrati protrombinskega kompleksa. Pri uporabi teh koncentratov je slabo to, da ne moremo laboratorijsko spremljati učinkovitosti hemostaze, ker ni testov za oceno učinkovitosti in ker obstaja nevarnost tromboze pri uporabi velikih odmerkov, predvsem pri hemofiliji B (23).

Zelo učinkovit je aktivirani rekombinantni F VII (rF VIIa), ki deluje le na mestu poškodbe in ne sproži tromboemboličnih zapletov. Slaba stran pa je, da ima kratko razpolovno dobo (90 minut) in da tudi tu nimamo nobenih uporabnih testov za nadzor uspešnosti zdravljenja (24).

Ker je pri bolnikih z inhibitorji uspešno zdravljenje krvavitev še vedno zelo vprašljivo, skušamo s sproženjem imunske tolerance ponovno vzpostaviti stanje brez inhibitorjev. Za to se je treba odločiti čim prej po ugotovitvi inhibitorjev. Čim manj dobi bolnik koncentrata F VIII po pojavu inhibitorjev, tem hitrejši in zanesljivejši je uspeh tega postopka. Znana sta dva pristopa. **Prvi pristop ali tako imenovani bonnski protokol je:** dajanje F VIII 100E/kg/12 ur do odsotnosti inhibitorjev, kar lahko traja nekaj mesecev ali celo od enega do treh let. V tem obdobju uporabljamo za preprečitev akutnih krvavitev PCC/APCC. Nato dajemo F VIII naprej trikrat tedensko. Visoka cena omejuje širšo uporabo te metode. Protokol z nižjimi odmerki F VIII (25 E/kg vsak drugi dan) je tudi učinkovit, vendar pri visokih koncentracijah le izjemoma. Uspeh je bistveno boljši, če ima bolnik nizko ali zmerno koncentracijo inhibitorjev ali če začnemo z zdravljenjem takoj po odkritju inhibitorjev. **Drugi pristop ali tako imenovani protokol Malmö:** inhibitorje pri koncentraciji nad 10 BE najprej znižamo z imunoabsorpcijo na protein A sefarozi, nato dajemo ciklofosfamid per os 8–10 dni 2–3 mg/kg in F VIII/IX 3 tedne v odmerku za vzdrževanje ravni F VIII/IX nad 40 %. Poleg tega dajemo od 4. dne še 5 dni IgG i.v. v odmerku 0,4g/kg. Včasih moramo ves postopek 2- ali 3-krat ponoviti. Potem dajemo F VIII še preventivno 2–3-krat tedensko (20, 25).

Uspehi izkušenih hematologov uveljavljenih centrov za hemofilijo narekujejo kljub ceni rutinsko uvedbo sprožitve imunske tolerance, če je na nacionalni ravni zagotovljenih dovolj koncentratov F VIII.

Okužbe z virusi. V razvitih deželah, kjer so bolniki s hemofilijo prejeli veliko nadomestnega zdravljenja, je 50 % hemofilikov okuženih z virusom HIV in do 90 % z HCV. S koncentratu, ki jih uporabljamo po letu 1988, se te okužbe ne prenašajo več (26).

Virus HIV se prenaša z okuženo krvjo, spolnim stikom in od okužene matere na plod. Cepiva ni. HIV okužbo zdravimo s kombinacijo antiretrovirusnih zdravil, zaplete okužbe (okužbe z oportunističnimi mikroorganizmi, imunska in idiopatska trombocitopenična purpura (ITP), trombotična trombocitopenična purpura, limfom) pa po uveljavljenih načinih zdravljenja teh bolezni. Odločilno je, da se pri hemofiliku na primer hitro odločimo za zdravljenje ITP, sicer se lahko pojavljajo težke neobvladljive krvavitve (27).

Vnetje jeter zaradi virusnega hepatitisa je pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti pri hemofilikih. Pri 10–20 % okuženih s HBV oziroma HCV se razvi-

je ciroza jeter, pri nekaterih pa čez desetletja tudi hepatocelularni karcinom (28).

Pri okužbi s HBV se v 90 % virus hitro odstrani, tvorijo se zaščitna protitelesa in bolnik naglo okreva. V 10 % pa se lahko razvije hitro napredujoče težko vnetje jeter ali neustrezen imunski odziv (oseba je nosilec virusa – HbsAg pozitivna – čeprav je klinično zdrava) ali kronični hepatitis z možnim razvojem ciroze, ki je verjetno posledica motenega imunskega odziva. Osebe, ki so HBsAg pozitivne, lahko prenesejo okužbo na partnerje, starše, sorojence, zato moramo te zaščititi pred okužbo s cepljenjem (26).

Virus HCV se hitro spreminja in gostiteljev imunski sistem ga lahko ne zazna. Zato se pri 50 % okuženih razvije kronični hepatitis s spreminjajočimi se vrednostmi jetrnega encima ALT. Pri približno 20 % bolnikov z zvišano ALT se razvije ciroza v 10 letih po okužbi. Redko se okužba prenese na druge družinske člane. Cepiva ni. Hkratna okužba s HIV in HCV povzroča težjo bolezen jeter (28). Danes je mogoče obremenitev z virusi HCV zmanjšati z ustreznim zdravljenjem (Interferon alfa).

Okužba s HAV poteka klinično blago in praviloma ne povzroča hitro potekajočega vnetja jeter. Na voljo je učinkovito cepljenje. Priporočljivo je za bolnike, ki se zdravijo s koncentratu, virusno inaktiviranimi z metodo topilo/detergent.

Sopojavi

Alergične reakcije: Pri uporabi sveže plazme, krioprecipitata in nizko prečiščenega koncentrata F VIII so bile alergične reakcije (koprivnica, glavobol, bruhanje, bolečina v hrbtu ali celo anafilaktična reakcija) pogoste. Danes, ko uporabljamo le visoko ali zelo visoko prečiščene koncentrate, pa teh nevarnosti ni več.

Prenašalke hemofilije

Težave s krvavitvami se lahko pojavijo pri prenašalkah hemofilije, ki imajo aktivnost faktorja znižano pod 40 %, zato je zelo pomembno, da poznamo koncentracijo faktorja pri vseh znanih prenašalkah. Obvezne prenašalke imajo od vseh prenašalk najnižjo povprečno koncentracijo F VIII/IX. Povprečna koncentracija F VIII je pri prenašalkah hemofilije A 54 %, sicer pa je 96 %. Le 2 % prenašalk imata koncentracijo F VIII pod 30 %, 10 do 15 % prenašalk pa ima lahko krvavitve (29, 30). Najbolje je, da določimo prenašalstvo hemofilije še pred puberteto.

Koncentracije F VIII:C, vWFa in RCoF se povečujejo tudi med nosečnostjo prenašalk, medtem ko koncentracija F IX med nosečnostjo vedno naraste dosti manj. Dvig F VIII večinoma prepreči čezmerno krvavitev med nosečnostjo; le pri tistih, ki imajo izhodno nizko koncentracijo F VIII, se ne dvigne do-

volj. Pri prenašalkah z nizko aktivnostjo F VIII/IX se lahko pojavijo krvavitve v 1. ali 2. trimesečju nosečnosti. Pri prenatalni diagnozi moramo pomisliti tudi na nevarnost krvavitve. Ob kakršnikoli krvavitvi določimo F VIII/IX in nato damo ustrezno nadomestno zdravljenje. Pri prenašalkah hemofilije A največkrat zadostuje DDAVP. Najbolje je, da prenašalka rodi vaginalno ob dvigu koncentracije F VIII nad 40 %. Pri moškem plodu, ko kaže, da porod ne bo enostaven, se je potrebno pravočasno odločiti za carski rez zaradi plodu. Koncentracijo faktorja moramo dvigniti nad 50 %. Po porodu pa mora biti koncentracija F VIII/IX pri prenašalki še 4–5 dni nad 40 %, če krvavi oziroma pri okužbi rane, pa še dalj.

Plodu moškega spola določimo raven F VIII/IX v krvi iz popkovnice. Lahko in zmerno obliko hemofilije včasih težko izključimo zaradi fiziološko znižane (FIX) oziroma zvišane koncentracije (F VIII) faktorja hemostaze. Zato preiskave ponavljamo v starosti 3–6 mesecev.

Glede uporabe DDAVP v nosečnosti je potrebna previdnost.

DDAVP v 3. trimesečju zaradi oksitocinskega učinka lahko sproži prezgodnji porod. Smemo pa ga uporabljati tik pred porodom ali po njem oziroma splavu pri prenašalki hemofilije A, če je treba le za nekaj dni dvigniti F VIII (29).

Smernice za nadomestno zdravljenje pri krvavitvi ali operativnem posegu

Izkušen hematolog pri vodenju nadomestnega zdravljenja upošteva mesto krvavitve, možne zaplete in posledice, pri kirurških posegih pa naravo samega posega in možne zaplete pri bolnikih brez motnje strjevanja krvi.

Krvavitve v sklepe. Krvavitve v velike sklepe, zlasti sklepe spodnjih končin z izjemo kolčnega sklepa so pri bolnikih s težko obliko hemofilije najpogostejše. Verjetno so vzrok mehanski dejavniki, nekoliko drugačna zgradba sklepne ovojnice kolen, gležnjev in komolcev, odsotnost tromboplastične aktivnosti s pomankljivo zunanjo potjo koagulacije krvi v sklepni ovojnici (sinoviji) in povečana aktivnost fibrinolize v sklepih bolnikov s hemofilijo, potem ko so vanje že večkrat krvaveli (5). Ni pa pojasnjeno, zakaj imajo nekateri hemofiliki kljub podobno nižani aktivnosti F VIII/IX manj pogoste krvavitve v sklepe kot drugi. Večina bolnikov ve, kdaj se je pričela krvavitev v sklep, še pred kakršnimkoli kliničnim znakom in pred značilno akutno bolečino ali oteklino. Te simptome bolniki občutijo kot mravljinca oziroma zbadanje, občutek toplote, okorelosti v sklepih ipd. Ti občutki se lahko razlikujejo in so jasno opozorilo, da se je krvavitev pričela in da je nujno takojšnje nadomestno zdravljenje (tab. 2). Če je krvavitev v sklep večja, se pravi kadar je omejena gibljivost (fleksija) sklepa, je po-

Tabela 2. Odmerjanje koncentrata F VIII/IX glede na obseg in mesto akutne krvavitve.

Področje krvavitve	Želeni dvig aktivnosti F VIII/IX (%)
Sklepi (razen kolka)*	takoj 30 %
srednje težka krvavitev	ev. čez 24 ur dvig na 20 %
Sklepi (težka krvavitev) in krvavitev v kolka*	takoj 40 % nato še 1–3 dni vsak dan dvig na 20 % ter nato dvig na 30 % vsak drugi dan, dokler se sklep ne povrne v stanje pred krvavitvijo
Mišične krvavitve (manjše)*	20–30 % (če konzervativno zdravljenje – led in elastični povoj – simptomov v nekaj urah ne umiri)
Mišične krvavitve (večje)*	takoj 20–30 %, nato 1–3 dni dvig na 20 % ter nato dvig na 30 % vsak drugi dan, dokler težave povsem ne minejo
Mišica iliopsoas*	takoj 50 %, nato vzdrževanje 30–40 %, dokler prisotnost krvavitve ne izgine dokazana s preiskavami (UZ)
Prebavila*	takoj 50 %, nato preiskave in nadaljevanje zdravljenja
Krvavitev za zadnjo steno žrela in v jezik*	takoj >50 %, nato 10–14 dni vzdrževanje na 50 %, če je krvavitev dokazana
Krvavitev v lobanjo *	takoj 60–100 %, nato 10–14 dni vzdrževanje >50 %, če je krvavitev dokazana
Krvavitev iz sečil (hematurija)*	počitek, velik vnos tekočine, Prednison 0,5–1mg/kg TT per os; če krvavitev kljub temu vztraja, dvig na 30–50 % ob velikem vnosu tekočine
Manjše krvavitve*	20 %, če je lokalni pritisk s hemostatikom neuspešen

* glej obrazložitev v tekstu

Pozor: Za vzdrževanje ravni F VIII ali F IX upoštevamo razpolovno dobo posameznega faktorja (F VIII 8–12 ur, F IX 18–24 ur).

trebno še začasno mirovanje tudi z opornico v ugodni legi in lokalno hlajenje sklepa (led). Ko akutna bolečina popusti in se krvavitev povsem ustavi, je pravi trenutek, da bolnik prične s primernim razgibavanjem. Če je sklep ostal v skrčenem položaju, je potrebna bodisi fizioterapija ali pa konservativna korekcija s serijskimi mavčevimi opornicami, seveda oboje hkrati spremljano z nadomestnim zdravljenjem. V primeru velike napetosti v sklepu zaradi zelo obsežne krvavitve je redko potrebna odstranitev krvi z aspiracijsko punkcijo, kar lahko izvede le zelo izkušen strokovnjak ob ustreznem nadomestnem zdravljenju. Primeren čas je edino takoj ob zelo izraženi krvavitvi. Ta postopek ne upočasni napredovanja artritisa pri hemofiliji. Ob vsaki večji poškodbi so poleg nadomestnega zdravljenja potrebne še preiskave, s katerimi izključimo zlom kosti.

Krvavitve v sklep povzročajo oslabelelost mišic in nestabilnost sklepov. Pojavi se začarani krog ponavljajočih se krvavitev, kar postopno pripelje do kronične hemofilne artropatije. Tedaj se krvavitve počasneje ustavljajo in je potrebno obsežnejše nadomestno zdravljenje. Nastane lahko tudi kronični sinovitis

kot posledica večkratnih krvavitv v sklep. Sklepna ovojnica nabrekne (hipertrofira), kar povzroči še pogostejše krvavitve. V takih primerih je potrebno preventivno dajanje koncentrata manjkajočega faktorja in fizioterapija za okrepitev mišic, povečanja stabilnosti sklepov in preprečevanja nadaljnjih krvavitv. Tudi kirurška in radiokemična odstranitev sklepne ovojnice lahko zmanjša pogostnost krvavitv in prepreči dodatno poškodbo sklepa. Vendar smisel odstranitve sklepne ovojnice še ni povsem pojasnjen.

Degenerativni artritis, to je velika kronična težava s sklepi, je značilen za hemofilike v starosti 40–60 let. Razvije se po pogostih krvavitvah v mišice in sklepe. Spremlja ga kronična bolečina v sklepih, okorelost in omejena funkcija. Cilji zdravljenja je zmanjšanje bolečine in izboljšanje funkcijske sposobnosti. Za lajšanje bolečine in zmanjšanje okorelosti so primerna nesteroidna protivnetna zdravila. Zelo uspešen je ibuprofen, pri katerem se zdi, da je najmanjša verjetnost, da bo povzročil krvavitv iz prebavil. Zdravila, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino, kot na primer aspirin in andol, so povsem neprimerna in prepovedana. Včasih pa je potrebna rekonstruktivna kirurgija, vključno z vstavitvijo umetnih sklepov, da se izboljšajo funkcijske sposobnosti ali pa reši vprašanje zelo močnih bolečin v enem sklepu, zlasti kadar je trajno moteno spanje (5).

Krvavitv v mišice so druga najpogostejša vrsta pogostih spontanov krvavitv pri človeku s težko obliko hemofilije. Tudi pri tej vrsti krvavitve hemofilike, da je prišlo do krvavitve še pred kakršnimkoli očitnimi znaki. Z otipanjem opredelimo obsežnost krvavitve v mišici, upoštevati pa moramo pri oceni, da se sosednje mišice lahko tudi refleksno skrčijo.

Krvavitv v mišico iliopsoas je zelo nevarna in predstavlja za neizkušenega zdravnika velik problem. Ob krvavitvi v mišico iliopsoas se pojavi bolečina v dimljah, ki lahko izžareva v spodnji del hrbta ali v stegno. Skrčenje noge v kolku in kolenu zmanjša bolečino. Nasilna iztegnitev kolka je zelo boleča, rotacija kolka pa je za razliko od akutne krvavitve v kolčni sklep možna. Pomembno je, da izključimo druge možne vzroke bolečine v tem predelu, kot na primer akutno vnetje slepiča. Kadar le sumimo na to, počakamo šest do dvanajst ur na učinek nadomestnega zdravljenja. Danes krvavitv lahko opredelimo s sodobnimi slikovnimi preiskavami, kot so ultrazvok (UZ), računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MR). Hemofilik mora prejemati nadomestno zdravljenje in ležati do popolnega vsrkanja krvi. Pri komaj zaznavni krvavitvi ponavljamo 1–3 dni dvig F VIII/IX na 30 %, nato vsak drugi dan dvig na 30 %, dokler simptomi povsem ne izginejo. Pri obsežni krvavitvi pa je po takojšnjem dvigu F VIII/IX na 50 % potrebno vzdrževanje ravni F VIII/IX na 30–40 %, dokler prisotnost krvavitve, dokazana s preiskavami, ne izgine. Ker je mišica zelo velika,

lahko pride hitro do velike izgube krvi in celo do težav s krvnim obtokom.

Pri krvavitvah v mišico moramo vestno oceniti tudi nevarnost pritiskanja na žilo oziroma živec. Pri krvavitvi v mišico iliopsoas se na primer lahko pojavijo znaki pritiska na femoralni živec, kot so izguba občutka na zgornji in notranji strani stegna, slabša aktivna iztegnitev kolena (pareza oziroma paraliza kvadricepsa) in izguba patelarnega tetivnega refleksa. Ob krvavitvi v mišice podlahti ali zapestja lahko pride do pritiska na n. medianus (razvije se sindrom karpalnega tunela). Pri neposredni poškodbi komolca ali po krvavitvi v komolec pa se lahko poveča pritisk na n. ulnaris. Obsežne krvavitve v mišice podlahti in goleni lahko povzročijo hudo in težko popravljivo kontrakturo. Potrebno je ustrezno, po navadi daljše nadomestno zdravljenje (tab. 2). Prizadeta končina mora mirovati v položaju, ki je najugodnejši za bolnika. Za preprečitev ponovne krvavitve je pomembno, da začnemo z gibanjem šele po dokončnem vsrkanju krvi in ne že tedaj, ko bolečina mine. Če pa pride do poškodbe perifernega živca, začnemo s ponovnim gibanjem šele potem, ko je klinično jasno, da se poškodba živca popravlja.

Prebavila. Krvavitv v prebavila, ki se pri hemofilikih redko pojavlja, nastopi najpogosteje zaradi uporabe protivnetnih zdravil. Običajno preneha ob dvigu F VIII/IX na 50 %. Toda če se pojavi, je treba odkriti njen vzrok, seveda ob ustreznem nadomestnem zdravljenju. Obsežna študija je pokazala, da so bili najpogostejši vzroki krvavitv v prebavila peptični ulkus (28,5 %), gastritis (11 %) in hematoma v črevesu (5 %). Kar v 38 % primerov pa vzrok ni bil pojasnjen ali pa ga sploh niso iskali. Če ulkus dokažemo z gastrokopijo, ga zdravimo kot pri bolnikih brez motnje strjevanja krvi in nadaljujemo z nadomestnim zdravljenjem.

Krvavitv oziroma hematoma v steno črevesa, najpogosteje tankega, se klinično pojavi kot nekirurški akutni abdomen. Hemofilik kaže znake zapore črevesa (krčevita, izjemno močna bolečina, bruhanje, zaprtje), lokalno ali v celotnem trebuhu je vidna hiperperistaltika in često se otiplje zatrdlina. Lahko je prisotno bljuvanje krvi iz požiralnika oziroma želodca ali svetlo rdeča kri iz danke ali pa test blata pokaže, da je v njem kri. Včasih se krvavitv pojavi šele kasneje, ko nastopi nekroza sluznice stene črevesa. Krvavitv pa se lahko pojavi le na zunanji površini črevesa. V tem primeru najdemo v peritonealni votlini prosto kri ali strdek krvi. Ultrazvočna preiskava značilno prikaže več močnih odbojev s središčnim predelom brez odboja, kar predstavlja zadebeljeno črevesno steno (31). Takoj je potreben konservativen način zdravljenja zapore črevesa (nadomeščanje vode in elektrolitov v žilo) in ustrezno nadomestno zdravljenje (dvig F VIII/IX na 50 % v trajanju 10–14 dni).

Retroperitonealna krvavitev je pomembna vrsta nevarne skrite krvavitve pri posameznikih s težko hemofilijo. Pojavi se po topi oziroma penetrantni poškodbi, pogosto z znaki akutnega obolenja trebuha. Krvni tlak lahko močno pade. Zato je zelo pomembno, da tako krvavitev hitro odkrijemo. Takoj moramo dvigniti F VIII/IX na 50–100 % in nato vzdrževati raven 50 % do ustavitve krvavitve oziroma stanja, ko je bolnik popolnoma brez težav. Tudi majhno retroperitonealno krvavitev zdravimo odločno, da preprečimo pritisk na sečevoda in druge organe. Po potrebi nadomeščamo intravensko tekočino in dajemo transfuzijo rdečih krvnih celic.

Krvavitev za zadnjo steno žrela. Neizkušen zdravnik bo le redko pri hemofiliku pomislil na to nevarno krvavitev. Ta krvavitev se lahko pojavi ob vnetju žrela in nanjo posumimo, če ima hemofilik oteklino vratu ali težave pri požiranju. Takoj je potrebno nadomestno zdravljenje v visokih odmerkih (tab. 2). Po potrditvi diagnoze z računalniško tomografijo pa z zdravljenjem nadaljujemo še 10–14 dni.

Krvavitev v osrednje živčevje. Pred okužbo z virusom HIV je bila krvavitev v lobanjo najpogostejši vzrok smrti hemofilika. Krvavitev se lahko pojavi v kateremkoli delu glave, pogosto celo po lažji poškodbi ali pa navidez spontano, ker je bolnik na poškodbo že pozabil. Zelo pomembno je, da hemofilik prejme ustrezno nadomestno zdravljenje, to je enkratni dvig F VIII/IX na 50 % takoj ali najkasneje v šestih urah po poškodbi. V primeru lažje poškodbe in kadar bolnik nima težav, nadaljnje zdravljenje in preiskave niso potrebne. Če pa bolnik bruha ali ima tudi znake spremenjene zavesti oziroma žariščne nevrološke znake, nadaljujemo z nadomestnim zdravljenjem za vzdrževanje F VIII/IX nad 50 %. Nujno moramo preiskati glavo s CT. Če CT ne prikaže krvavitve, vzdržujemo F VIII/IX nad 50 %, dokler težave ne minejo. CT ponavljamo le, če težave ne popustijo oziroma se okrepijo. V primeru s CT dokazane krvavitve v lobanjo, vzdržujemo F VIII/IX nad 50 % praviloma v nepretrgani infuziji 14 dni in se posvetujemo tudi z nevrokirurgom (32).

Krvavitev v ali v okolico hrbtenjače je zelo redka. Lahko jo sproži na primer lumbalna punkcija brez zaščitnega nadomestnega zdravljenja. Obravnavati jo moramo kot krvavitev, ki nujno zahteva nadomestno zdravljenje. Na to krvavitev nas opozori močna bolečina na možnem mestu krvavitve ter postopna izguba gibljivosti in občutka pod mestom krvavitve. Pridružijo se lahko tudi motnje pri odvajanju.

Krvavitve v retroperitonej, osrednje živčevje in za zadnjo steno žrela moramo vedno obravnavati le v Centru za hemofilijo v Ljubljani, kajti to so krvavitve, ki ogrožajo življenje in ki jih lahko obvlada le hematolog z bogatimi izkušnjami. Zato bolnika po prvem od-

merku nadomestnega zdravljenja urgentno premestimo v KC.

Krvavitev iz sečil. Pogostnost hematurije s starostjo narašča, pred 5. letom se ne pojavlja. Običajno jo odkrijemo pri osebah s težko obliko hemofilije, brez dokazane bolezni ali nepravilnosti sečil. Nekateri menijo, da nerazložljiva makrohaturija zahteva po dvigu F VIII/IX na vsaj 50 % preiskave, čeprav največkrat ne odkrijejo nobenih nepravilnosti (31).

Ustrezno zdravljenje je počitek in vnos tekočine, ki omogoči izločanje 100 ml seča vsako uro. Prednisolon v odmerku 0,5 do 1 mg/kg 5 dni lahko še hitreje zmanjša hematurijo. Mehanizem učinkovanja prednisolona na krvavitev ni povsem jasn. Nekateri ga uporabijo šele takrat, kadar je zdravljenje s počitkom, pospešenim izločanjem seča in nadomeščanjem s F VIII/IX neuspešno in če ne odkrijejo krvaveče lezije, na primer zaradi kamna. Drugi z uspehom zaustavijo večino hematurij zgolj z nekajdnevnim jemanjem prednisolona. Ti šele v primeru močnih bolečin in če opisano zdravljenje s počitkom, povečanim izločanjem seča ter prednisolonom ni uspešno, odredijo nadomestno zdravljenje (dvig F VIII/IX na 50 %). Zdravila, ki preprečujejo raztapljanje krvnega strdka (antifibrinolitiki), so pri hematuriji prepovedana, ker lahko povzročijo nevarno zaporo sečnih poti.

Manjše krvavitve. Podkožne krvavitve se sčasoma same vsrkajo, zato nadomestno zdravljenje ni potrebno. Druge manjše zunanje krvavitve (zbojiljaji, manjše vreznine) zahtevajo le lokalno uporabo hemostatika in skrbno prevezo. Odstranjevanje preveze pogosto povzroči večjo krvavitev, kot je bila prvotna rana. Zato smo pri nadaljnji oskrbi rane skrajno previdni (raztapljanje ipd.).

Ustna votlina. Pri otroku s hemofilijo je izvajanje skrbne ustne higiene izredno pomembno, kajti že enostavno vnetje dlesni lahko povzroča krvavitve. Vnetje v ustih pa lahko lokalno še poveča že sicer živahno fibrinolizo zaradi pospeševalcev fibrinolize v slini in epitelijskih celicah ustne sluznice. Tudi uporaba zobne paste s fluorjem ali dodatek fluorja v obliki tablet ter primerna prehrana zelo zmanjšajo pogostnost zobnih bolezni in krvavitve.

Pri izvedbi posegov v ustni votlini poznamo več načinov lokalne anestezije. Regionalno anestezijo lahko uporabljamo le pri koncentraciji F VIII/IX nad 10 %. Infiltracijska anestezija in anestezija v ligament periodontalno pa ne potrebujeta dviga koncentracije F VIII/IX. Če se krvavitev vseeno pojavi, jo zlahka odkrijemo in odpravimo z pritiskom in/ali lokalno antifibrinolitično terapijo. Kadar moramo uporabiti splošno narkozo, je intubiranje skozi nos zaradi krvavitve neprimerno, za intubiranje skozi usta pa je potrebno dvigniti raven F VIII/IX nad 10 %.

Pri izdrtju stalnih zob zadostuje enkraten dvig F VIII/IX na 30 % tik pred posegom. Ugotovili so, da tudi visoki odmerki F VIII/IX ne preprečijo popolnoma krvavitve, če ne upoštevamo ukrepov zoper zvišano fibrinolitično aktivnost ustne sluznice.

Zato je vedno potrebno uporabiti antifibrinolitik lokalno in v obliki ustne raztopine (5-odstotna traneksamskična raztopina 10 ml 4-krat dnevno 7 dni) ter predpisati jemanje sistemskega antifibrinolitika – traneksamskično kislino (Cyclocapron) 25 mg/kg TT per os 4-krat na dan nekaj dni ali EACC (Amicar) 50 mg/kg per os pred in 3–4 dni na 6 ur po posegu. V zobnico mora biti takoj po izdrtju nameščen samoresorbirajoči hemostatik (tiščanje), kot je kolagen. Tudi šiv z lične strani dlesni proti strani jezika je priporočljiv, ker učvrsti hemostatik v zobni votlini in poveča pritisk na rob dlesni, kar izboljša lokalno hemostazo. Ob posegu v ustni votlini je koristna tudi uporaba antibiotika, saj vnetje lahko lokalno poveča fibrinolizo in ovira uspešnost lokalne hemostaze (33).

Nos. Krvavitev iz nosne sluznice se pri hemofiliku običajno pojavi ob vnetju ali po poškodbi. Če uporaba samoresorbirajočega hemostatika s tiščanjem vsaj 20 minut ob hkratni antifibrinolitični terapiji ni uspešna, zadostuje dvig F VIII/IX na 10–15 %. Tako imenovano otološko tamponiranje ni priporočljivo zaradi možne ranitve sluznice pri odstranitvi vstavljenega materiala.

Operacija. Za uspeh operacije je nujno sodelovanje med kirurgom, hematologom, zdravstvenimi delavci v laboratoriju in v ustanovi za transfuzijo krvi, osebjem operacijske dvorane in negovalnim osebjem oddelka ter fizioterapije. Poseg torej zahteva usklajeno delovanje vrste izkušenih strokovnjakov, zato morajo biti bolniki s hemofilijo operirani izključno v centru za hemofilijo. Le tu so vsi strokovnjaki seznanjeni s sodobnim zdravljenjem te bolezni. Pred načrtovano operacijo je treba pri bolniku oceniti pojavljanje dosedanjih krvavitvev, predvsem pri kirurških in stomatoloških posegih. Pozanimati se moramo o jemanju zdravil v zadnjem času (na primer aspirin) in o alergičnih reakcijah. Nesteroidna zdravila za lajšanje bolečin mora hemofilik prenehati uživati vsaj dva dneva pred operacijo. Preveriti moramo, ali so prisotna protitelesa za virus HIV in virusa hepatitisa B in C, če to ni bilo narejeno v zadnjih 6 mesecih, zaradi ustreznih varovalnih postopkov, ne pa kot izključitveni dejavnik za poseg. Narediti pa moramo obvezno test za odkrivanje inhibitorjev proti F VIII/IX. Naredimo biokemični profil ter pregledamo urin. Če ima bolnik kronično slabokrvnost, ki za hemofilijo ni tipična, če je prekomerno izgubljal kri pri prejšnjih operacijah kljub ustreznemu nadomestnemu zdravljenju ali če pogosteje krvavi iz sluznic nosu, sečil, prebavil, izvedemo pri bolnikih po drugem letu starosti pred operacijo še test krvavitve, kajti motnje s podaljšanim časom kva-

vitve so med prebivalstvom zelo pogoste (5 %). Vzorce krvi za določanje ravni F VIII/IX jemljemo iz žile, kjer ni heparina; kri odvzamemo v antikoagulantno epruveto s citratom. Sicer pa veljajo pri hemofiliku brez inhibitorjev enake indikacije za operacijo in enaka načela vodenja ob in po operaciji kot pri ljudeh brez motenj pri strjevanju krvi. Ves čas do zaceljenja rane teče nadomestno zdravljenje v obliki nepretrgane infuzije F VIII/IX (6). Po ortopedskih operacijah pa nadaljujemo z nadomestnim zdravljenjem še med rehabilitacijo, kajti znane so kasne krvavitve ob fizioterapiji. Za bolnika je najbolj varno, hkrati pa enostavnejše in za družbo ceneje, če dobiva nepretrgano infuzijo koncentrata F VIII/IX. Hematolog spremlja raven F VIII/IX v ustreznih presledkih. Transfuzijska služba mora biti obveščena o načrtovanem posegu in načrtovani porabi koncentrata. Lahko se pojavijo odstopanja od predvidenih ravni F VIII/IX tako pri posameznikih kot pri koncentratih. Pri hemofiliji B so po operaciji učinkovite že nekoliko nižje ravni F IX. Kirurški poseg pri hemofilikih poteka danes praviloma brez zapletov glede hemostaze.

Nevarni pa so operativni posegi pri bolnikih z inhibitorji. Zanje se odločimo le v skrajni sili. Pri osebah z nizko koncentracijo in nizko odzivnostjo inhibitorjev (do 5 BE) moramo dobro pretehtati prednosti operacije pred nevarnostmi, zlasti zaradi pozne krvavitve. Pri nizkem titru inhibitorjev (pod 5 BE) zvišamo odmerek potrebnega koncentrata za nevtralizacijsko vrednost po formulah (34):

$$\text{konc. inh. (BE)} \times \text{vol plazme (ml)} + 50 \text{ E/kg}$$

ali

$$\text{konc. inh. (BE)} \times \text{tel. teža (kg)} \times 70 \times (1 - \text{Htc}) + 50 \text{ E/kg.}$$

V primeru višje koncentracije inhibitorjev nad 5 BE lahko uporabimo koncentrat F VIII, pripravljen iz svinjske krvi, če morebitni inhibitorji za svinjski F VIII ne presežejo 5 ali celo 10–20 BE (20).

Pri posameznikih z visoko koncentracijo oziroma visoko odzivnostjo inhibitorjev se za načrtovano operacijo odločimo le v skrajnem primeru, če imamo na razpolago rF VIIa. V okoliščinah, ki ogrožajo življenje, je operacija možna le, če imamo rF VIIa. Lahko sicer uporabimo nadomeščanje s humanim ali svinjskim F VIII, vendar le po začasni odstranitvi inhibitorjev s plazmaferezo. Če vse to ni možno, uporabimo PCC ali APCC v odmerku 75 E/kg v počasni infuziji (ne več kot 100 E/min.) z dodatkom heparina 100 E/1000 E pri enem ali drugem koncentratu za preprečevanje diseminirane intravenske koagulacije. Po operaciji pa nadaljujemo z istim koncentratom v odmerku 75 E/kg/8 ur. Heparin dajemo v stalni infuziji za vzdrževanje podaljšane trombinskega časa (1,5–2-kratna normalna vrednost) (34).

Pri operaciji bolnikov z lažjo hemofilijo A in po njej lahko uporabljamo DDAVP, ki 2–6-krat zviša iz-

hodno vrednost F VIII. Uporaba DDAVP je odvisna od dviga ravni F VIII pri posamezniku, od potrebne dviga F VIII pred in po operaciji in od časa, ko je potrebna zvišana raven F VIII. Danes je zdravljenje krvavitve pri bolnikih z lažjo hemofilijo z DDAVP povsem uveljavljeno. Nadomestno zdravljenje s F VIII brez tehtnega razloga (potrebna visoka raven F VIII, daljši čas dviga) je neprimerno.

Sklep

Ob upoštevanju sodobnih smernic zdravljenja danes hemofilik lahko živi varno in dočaka pri razmeroma visoki kakovosti večinoma aktivnega življenja običajno starost. Zaradi učinkovitega nadomestnega zdravljenja morajo biti deležni pri obravnavi drugih zdravstvenih problemov enakih postopkov in načinov zdravljenja kot posamezniki brez motnje strjevanja krvi.

Literatura

- Hilgartner MW, Cardi D, Goldberg I. Home therapy. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. Hemophilia. 1st ed Chapman in Hall, 1997: 171–80.
- Benedik Dolničar M, Faganel J. Zdravstvena vzgoja bolnikov s hemofilijo za samozdravljenje na domu. Zdrav Vestn 1996; 65: 1–21–24.
- Jones PM, Buzzard BM. Hemophilia and sport. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. Hemophilia. 1st ed Chapman in Hall, 1997: 133–42.
- Feldman B, Blanchette V. Prophylaxis Study. Hemophilia today 97; 32: 8–9.
- Madhok R. Musculoskeletal bleeding in hemophilia. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. Hemophilia. 1st ed Chapman in Hall, 1997: 115–22.
- Benedik-Dolničar M. Zdravljenje bolnikov s hemofilijo A z nepretirano infuzijo koncentrata faktorja VIII. Zdrav Vestn 95; 64: 591–3.
- Hoyer LW. Annotation. Why do so many haemophilia A patients develop an inhibitor? Br J Haematol 1995; 90: 498–501.
- Berntorp E. Factor VIII concentrates. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. Hemophilia. 1st ed Chapman in Hall, 1997: 181–92.
- Nilsson IM. The choice of treatment. Factor VIII/IX concentrates. In: Nilsson IM ed. Hemophilia. Stockholm Pharmacia, 1994: 66–75.
- Kasper CK. Clotting factor concentrates in 1997. Federation of Hemophilia. Prepared for meeting of Brazilian Society of Hematology, November, 1997: 1–4.
- Biasi R, Rocino A, Quirino AA, Miraglia E, Ziello L. The impact of a very high-purity factor VIII concentrate on the immune system of HIV-infected haemophiliacs: a randomized, two-year comparison with a high-purity concentrate. Haemophilia 1996; 2: 82–7.
- Thomas PD, Lee CA, Colvin BT et al. Clinical experience with a highly purified factor IX concentrate in patients undergoing surgical operations. Haemophilia. 1995; 1: 17–23.
- Lusher JM. Considerations for current and future management of haemophilia and its complications. Haemophilia 1995; 1: 2–10.
- Berntorp E. The treatment of haemophilia, including prophylaxis, constant infusion and DDAVP. In: Lee CA, ed. Haemophilia. Bailliere's Haematology. London: Bailliere Tindall, 1996; 9: 259–71.
- Foster P. Von Willebrand disease. In: Canadian Hemophilia Society. Toronto: Current challenges in the Care of Hemophilia and von Willebrand Disease. 1997: 27–33.
- Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. The development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). Br J Haematol 1992, 82: 87–93.
- Lethagen S. Desmopressin (DDAVP). In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. Hemophilia. 1st ed Chapman in Hall, 1997: 193–201.
- Lethagen S, Nilsson JM. DDAVP induced enhancement of platelet retention. Its dependence on platelet – von Willebrand factor and the platelet receptor GP IIb/IIIa. Eur J Haematol 1992; 49: 7–13.
- Briet E. Factor IX inhibitors in haemophilia B patients: their incidence and prospects for development with high purity factor IX products. Blood Coag Fibrin 1991; 2: 47–50.
- Hoyer LW. Inhibitors in hemophilia. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. Hemophilia. 1st ed Chapman in Hall, 1997: 213–27.
- Kasper CK. Treatment of factor VIII inhibitors. In: Collier BS ed. Progress in Hemostasis and Thrombosis. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989: 57–86.
- Lozier JN, Santagostino E, Kasper CK et al. Use of porcine factor VIII for surgical procedures in haemophilia A patients with inhibitors. Semin Hematol 1993; 30: 10–21.
- Lusher JM, Blatt PM, Penner JA. Autoplex vs Proplex: a controlled double blind study of effectiveness in acute hemarthrosis in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. Blood 1983; 62: 1135–8.
- Hedner U, Glazer S, Falch J. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeding episodes in patients with inherited and acquired bleeding disorders. Transf Med Rev 1993, 7: 78–83.
- Nilsson IM. Factor VIII/IX antibodies. In: Nilsson IM ed. Hemophilia. Stockholm Pharmacia, 1994: 58–65.
- Evatt BL, Hooper WC. Infectious complications of blood products. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. Hemophilia. 1st ed Chapman in Hall, 1997: 249–57.
- Ragni MV, Bontempo Fa, Myers DJ et al. Hemorrhagic sequelae of immune thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency virus infected hemophiliacs. Blood 1990; 75: 1267–72.
- Telfer P, Sabin C, Deverux et al. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. Br J Haematol 1994; 87: 551–61.
- Green IA, Walker ID. Bleeding in the hemophilia carrier. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. Hemophilia. 1st ed Chapman in Hall, 1997: 229–35.
- Canadian Hemophilia Society. Women with Hemophilia. Hemophilia today. 1997; 32: 4–11.
- Inwood MJ. Visceral Bleeding. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. Hemophilia. 1st ed Chapman in Hall, 1997: 143–56.
- Hanley JP, Ludlam CA. Central and peripheral nervous system bleeding. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. Hemophilia. 1st ed Chapman in Hall, 1997: 87–102.
- Sindet-Pedersen S. Oral bleeding. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. Hemophilia. 1st ed Chapman in Hall, 1997: 103–13.
- Kobrinsky NL, Stegman DA. Management of hemophilia during surgery. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. Hemophilia. 1st ed Chapman in Hall, 1997: 237–48.