



**ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ  
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

**Επιστημονική Ομάδα Εργασίας  
για την ολοκλήρωση και επικαιροποίηση των  
Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων  
Συνταγογράφησης για τα Αιματολογικά Νοσήματα**

**ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Α ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Β**

**2024**

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

1. **ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Συντονίστρια)**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».
2. **ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
3. **ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
4. **ΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Διευθυντής Αιματολογικής/Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.
15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».
16. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Αιματολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
17. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.
18. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρών Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΑΡΟΝΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ**

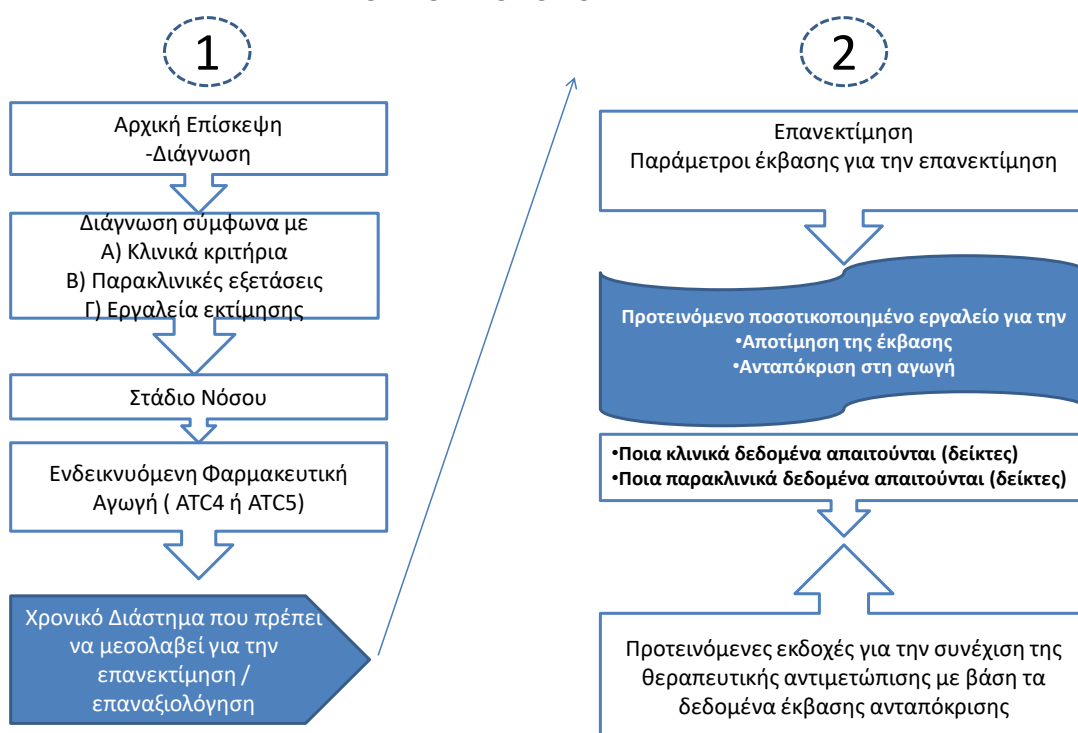
**Νομικού Ευφροσύνη**, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. "Ιπποκράτειο".  
**Περγάντου Ελένη**, Παιδίατρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία".

## **ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ**

**Τσαπαρίκου Δήμητρα**, ΤΕ Επισκεπτριών Υγείας, Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

# ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

## ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



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 δραστηρότητας 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 δραστηρότητας 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 A και B 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 ενήλικους 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) με διαφορετικές τεχνολογίες όπως για παράδειγμα σύντηξη ή πεγκυλίωση]. Βοηθητικά για τον καθορισμό της δόσης σε κάθε ασθενή, μπορεί να χρησιμοποιηθούν υπολογιστικά μοντέλα που βασίζονται σε πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές μελέτες.

<b>Πίνακας 2. Σκευάσματα παράγοντα FVIII και FIX που κυκλοφορούν στην Ελλάδα (2023)</b>	
<b>Συμβατικά σκευάσματα</b>	
<b>Ανασυνδυασμένα σκευάσματα FVIII</b>	<b>Ανασυνδυασμένα σκευάσματα FIX</b>
Moroctocog alfa	Nonacog alfa
Octocog alfa	Nonacog gamma
Turoctocog alfa	
<b>Πλασματικά σκευάσματα FVIII</b>	<b>Πλασματικό σκεύασμα FIX</b>
Σκεύασμα που περιέχει FVIII και FvW	
Σκεύασμα που περιέχει FVIII	
<b>Σκευάσματα παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής (Extended Half Life, EHL)</b>	
Damoctocog alfa pegol*	Albutrepenonacog alfa
Efanesoctocog alfa**	Eftrenonacog alfa
Efmoroctococ alfa	Nonacog beta pegol
Lonococog alfa (single-chain FVIII, βελτιωμένη φαρμακοκινητική)***	
Rurioctocog alfa pegol*	
Turoctocog alfa pegol*	

\*Αυτά τα πεγκυλιωμένα παράγωγα είναι εγκεκριμένα για ασθενείς άνω των 12 ετών.

\*\*Εγκεκριμένο από τον FDA 2/2023 **(δεν είναι στη θετική λίστα)**. Στη διεθνή βιβλιογραφία χαρακτηρίζεται ως “High sustained FVIII replacement therapy”.

\*\*\*Το σκεύασμα έχει βελτιωμένη φαρμακοκινητική σε σχέση με τα συμβατικά και πληροί τον ορισμό των EHL σκευασμάτων σύμφωνα με την World Federation of Hemophilia.



## 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 ανασταλή (<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: eptacog alfa)** 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 (σε αυτήν τη δόση η χρήση είναι off-label).
  - β) Ενεργοποιημένο προθρομβινικό σύμπλεγμα (Activated prothrombin complex concentrate, aPCC)** 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 rdFVIII 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 σκευάσματα 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, ή το emicizumab στην Αιμορροφιλία Α που έχει εγκριθεί ως θεραπεία προφύλαξης σε ασθενείς με αναστολέα.

## Άλλοι θεραπευτικοί παράγοντες

- **Δεσμοπρεσσίνη (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 12μηνών και σε ηλικιωμένα άτομα με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο.

- **Αντινωδολυτικοί παράγοντες (Τρανεξαμικό οξύ, 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 μη υποκατάστασης

Πρόκειται για προϊόντα με διαφορετικό τρόπο δράσης (όχι με την υποκατάσταση του ανεπαρκούντος παράγοντα) στο μηχανισμό της πήξης,

Α. το μονοκλωνικό αντίσωμα **emicizumab**, είναι εγκεκριμένο και χρησιμοποιείται ως προφυλακτική θεραπεία ασθενών με αιμορροφιλία Α με ανασταλτές ή χωρίς ανασταλτές που έχουν σοβαρή (FVIII < 1%) ή μέτριας βαρύτητας νόσο (FVIII ≥ 1% και ≤ 5%) με σοβαρό αιμορραγικό φαινότυπο. Το αντίσωμα αυτό δρα ως γέφυρα μεταξύ παράγοντα IX και X και αντικαθιστά τη λειτουργία του ενεργοποιημένου παράγοντα VIII που λείπει, χορηγείται υποδορίως ανά εβδομάδα, ανά 2 εβδομάδες ή ανά 4 εβδομάδες και παρέχει σταθερό αιμοστατικό αποτέλεσμα.

Οι ασθενείς με ή χωρίς ανασταλτή που λαμβάνουν ως προφύλαξη emicizumab, θα χρειαστεί να λάβουν επιπλέον παράγοντα VIII ή rFVIIa αντίστοιχα, σε περιπτώσεις αιμορραγίας ή σε χειρουργικές επεμβάσεις.

Β. σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες με άλλους νεότερους θεραπευτικούς παράγοντες που στοχεύουν στην επανισορροπία της αιμόστασης, όπως μονοκλωνικά αντισώματα που αναστέλλουν τη δράση του TFPI (**concizumab, marstacimab**), το siRNA **fitusiran** που στοχεύει την αντιθρομβίνη και τον αναστολέα της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (**serpinPC**), τα οποία επί του παρόντος δεν έχουν πάρει έγκριση.

## Γονιδιακή Θεραπεία

Η γονιδιακή θεραπεία αφορά την εισαγωγή στα ηπατοκύτταρα με εφ' απαξ έγχυση του γονιδιώματος των παραγόντων FVIII ή FIX χρησιμοποιώντας έναν μεταφορέα (συνήθως περίβλημα ιού AAV) με στόχο παραγωγή της πρωτεΐνης και βελτίωση της αιμόστασης.

Το **etranacogene dezaparvovec** που αποτελείται από ένα ιικό μεταφορέα ο οποίος φέρει το γονίδιο του παράγοντα IX, είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που έχει πρόσφατα εγκριθεί σαν μία εφ' απαξ θεραπεία για την αιμορροφιλία Β βαριάς μορφής και μετρίως βαριάς μορφής σε ενήλικες ασθενείς χωρίς ιστορικό αναστολέων του παράγοντα IX, και χορηγείται σε μία ενδοφλέβια δόση. Πρόκειται για έναν μη αναπαραγόμενο ανασυνδυασμένο αδενοσχετιζόμενο ιικό φορέα οροτύπου 5 (AAV5) ο οποίος εμπεριέχει μια βελτιστοποιημένη ως προς τα κωδικόνια αλληλουχία cDNA που κωδικοποιεί την παραλλαγή R338L του γονιδίου του ανθρώπινου παράγοντα IX (FIX-Padua), υπό τον έλεγχο ενός ηπατοεκλεκτικού υποκινητή (LP1).

Το **valoctocogene roxaparvovec** είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας. Είναι ένας ανασυνδυασμένος αδενοσχετιζόμενος ιικός φορέας που βασίζεται στον ορότυπο AAV5 χωρίς δυνατότητα αντιγραφής και περιέχει το cDNA του γονιδίου της μορφής SQ του ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII με απαλοιφή της Β περιοχής. Ενδείκνυται σε ενήλικους ασθενείς με βαριά ή μετρίως βαριά αιμορροφιλία Α χωρίς ιστορικό αναστολέων του παράγοντα VIII και χωρίς ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι του ορότυπου 5 του αδενοσχετιζόμενου ιού (AAV5).

**Και οι δύο παραπάνω θεραπείες έχουν έγκριση από τον FDA και τον EMA, αλλά στη χώρα μας δεν είναι στη θετική λίστα.** Επιπλέον βρίσκονται σε εξέλιξη και άλλες κλινικές μελέτες γονιδιακής θεραπείας που αφορούν τις αιμορροφιλίες Α και Β.

## ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Α ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ

### Β

- 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.
7. REPORT ON THE ANNUAL GLOBAL SURVEY 2018. World Federation of Hemophilia. October 2019, <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/annual-global-survey>.
8. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence. *Haemophilia*. 2018 May;24(3):348-358.
9. Santagostino E, Mancuso ME. GlycoPEGylated recombinant factor IX for hemophilia B in context. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Sep 11;12:2933-2943. doi: 10.2147/DDDT.S121743. PM.
10. Lamb YN, Hoy SM. Eftrenonacog Alfa: A Review in Haemophilia B. *Drugs*. 2023 Jun;83(9):807-818. doi: 10.1007/s40265-023-01868-7.
11. Kenet G, Moulton T, Wicklund BM, Ahuja SP, Escobar M, Mahlangu J. Switching from Sucrose-Formulated rFVIII to Octocog Alfa (BAY 81-8973) Prophylaxis Improves Bleed Outcomes in the LEOPOLD Clinical Trials. *J Blood Med*. 2023 Jun 7; 14:379-388.
12. Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M, Persson P, Clausen WHO, Kearney S, Matsushita T, Negrier C, Oldenburg J, Santagostino E, Young G. Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia

B: results from two phase 3 clinical trials. Haemophilia. 2017 Jul;23(4):547-555.