



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

**ΣΠΑΝΙΕΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ (RARE INHERITED BLEEDING
DISORDERS-RBDS)**

2024

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

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 Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

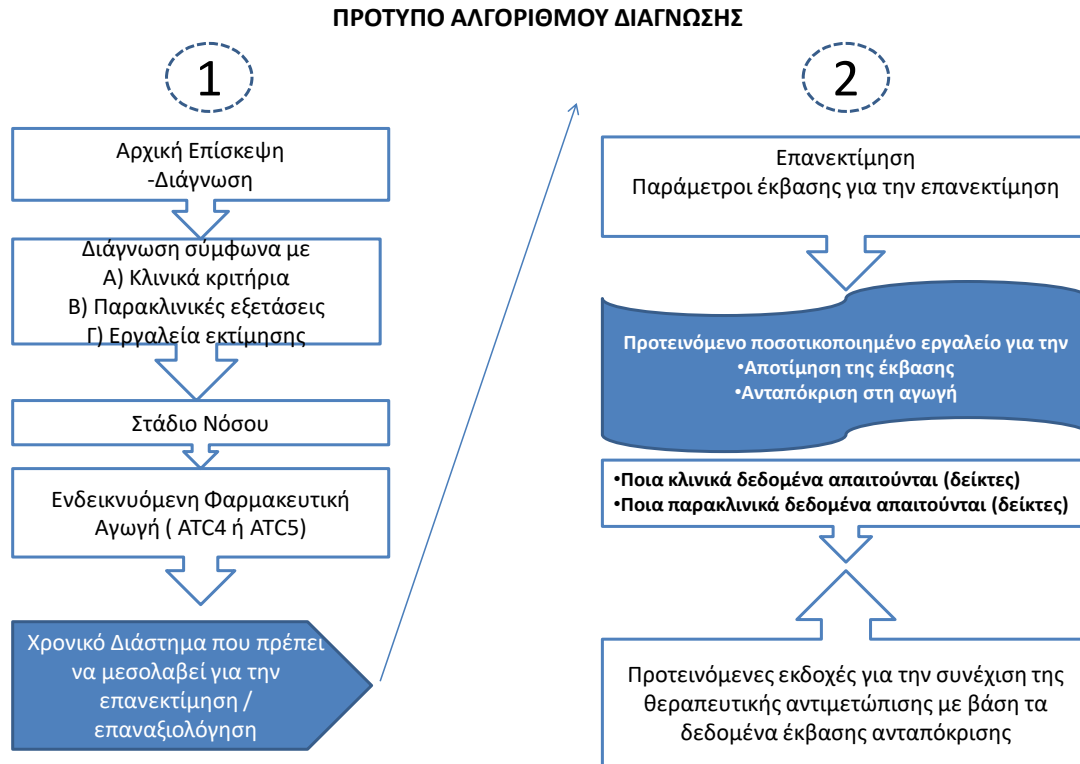
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΑΡΟΝΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

Κώτση Παρασκευή, Αιματολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

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

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 ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΣΠΑΝΙΩΝ ΚΛΗΡΟΜΙΚΩΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ (RARE INHERITED BLEEDING DISORDERS-RBDS)

ICD-10:

D68.1 Κληρονομική ανεπάρκεια του παράγοντα XI

Αιμορροφιλία C

Ανεπάρκεια ενεργοποιημένου πρόδρομου θρομβοπλαστικής πλάσματος [PTA ή παράγοντα XIa]

D68.2- Κληρονομική ανεπάρκεια άλλων παραγόντων πήξης

D68.20 Συγγενής ανεπάρκεια παράγοντα I

Συγγενής ανιωδογοναιμία

Δυσινωδογοναιμία (συγγενής)

Ανεπάρκεια ινωδογόνου

D68.21 Κληρονομική ανεπάρκεια του παράγοντα II

Ανεπάρκεια προθρομβίνης

D68.22 Κληρονομική ανεπάρκεια του παράγοντα V

Ανεπάρκεια ασταθούς παράγοντα

Νόσος του Owren

Ανεπάρκεια AC-σφαιρίνης

Ανεπάρκεια προαξελερίνης

D68.23 Κληρονομική ανεπάρκεια του παράγοντα VII

Υποπροκονβερτιναιμία

Ανεπάρκεια προκονβερτίνης

Ανεπάρκεια σταθερού παράγοντα

D68.24 Κληρονομική ανεπάρκεια του παράγοντα X

Ανεπάρκεια παράγοντα Stuart-Prower

D68.26 Κληρονομική ανεπάρκεια του παράγοντα XIII

Ανεπάρκεια παράγοντα σταθεροποίησης του ινώδους

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι σπάνιες κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές (rare inherited bleeding disorders - RBDs), περιλαμβάνουν τις ελλείψεις των εξής παραγόντων πήξης: ινωδογόνο, παράγοντας (F)II, FV, FVII, FX, FXI, FXIII, συνδυασμένη έλλειψη του FV και του FVIII και συγγενή έλλειψη των βιταμινο-K εξαρτώμενων παραγόντων (congenital deficiency of vitamin K-dependent factors, VKCFDs, FII, FVII, FIX, FX). Οι διαταραχές αυτές κληρονομούνται συνήθως με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Οι RBDs απαντώνται σε συχνότητα που κυμαίνεται από 1 περιστατικό ανά 500 000 (για τον FVII) έως 1 ανά 2-3 εκατομμύρια (για τους FII, FXIII). Όπως φαίνεται από διεθνείς και ευρωπαϊκές καταγραφές οι πιο συχνές διαταραχές είναι αυτές που αφορούν τον FVII και FXI, με ποσοστά περίπου 39% και 26% αντίστοιχα επί του συνόλου των RBDs, και ακολουθούν οι ελλείψεις του ινωδογόνου, των FV και FX (8-9%), του FXIII (περίπου 6%), η συνδυασμένη έλλειψη FV και FVIII (περίπου 3%) και η σπανιότερη έλλειψη του FII (1%).

ΒΑΣΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Το ατομικό και το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς έχουν σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση.

- Η θεραπεία βασίζεται στην υποκατάσταση του παράγοντα που ελλείπει και σε άλλες επιπρόσθετες κατά περίπτωση θεραπείες (όπως π.χ. αντιϊνωδολυτικά φάρμακα ή οιστρογόνα).
- Σήμερα διατίθενται ανασυνδυασμένα (recombinant, r-) σκευάσματα για την έλλειψη FXIII υποομάδος A και έλλειψη FVII και πλασματικά σκευάσματα (plasma derived, pd) ινωδογόνου και παραγόντων VII, X, XI και XIII. Η αποφυγή μετάδοσης λοιμωδών παραγόντων αποτελεί προτεραιότητα στην επιλογή της θεραπείας υποκατάστασης.
- Το προθρομβινικό σύμπλεγμα (PCC) είναι συνδυασμός 3 ή 4 παραγόντων (FII, FX, FIX με ή χωρίς FVII), που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις ελλείψεις των παραγόντων II και VKCFD καθώς και στις ελλείψεις των FX και FVII όταν δεν υπάρχει διαθέσιμο σκεύασμα του μεμονωμένου παράγοντα.
- Επί απουσίας συμπυκνωμένων παραγόντων πήξης μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά η χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (Fresh Frozen Plasma, FFP). Η χορήγηση αδρανοποιημένου πλάσματος (Solvent detergent-treated, SD-plasma), εφόσον είναι εφικτή, αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη επιλογή.
- Σε ήπιες αιμορραγίες και ελάσσονες επεμβάσεις ή ως επικουρική αγωγή στη θεραπεία υποκατάστασης μπορεί να χορηγηθεί τρανεξαμικό οξύ σε δόση 15-20 mg/kg Βάρους Σώματος (ΒΣ) 4 φορές το 24ωρο ή 1 g 4 φορές το 24ωρο.
- Η θεραπεία υπόκατάστασης μπορεί να είναι κατ'επίκληση (on-demand) και αφορά αντιμετώπιση αιμορραγικού επεισοδίου ή προφυλακτική και μπορεί να είναι παροδική όταν αφορά προετοιμασία και αντιμετώπιση μειζόνων χειρουργικών επεμβάσεων ή μακροχρόνια σε σοβαρές ελλείψεις με αιμορραγικό φαινότυπο. Η δοσολογία και η συχνότητα της αγωγής εξαρτάται από το ελάχιστο επίπεδο παράγοντα που απαιτείται για την επίτευξη ικανοποιητικής αιμόστασης για τον κάθε παράγοντα, τον χρόνο ημιζωής του και το είδος του επεισοδίου που αντιμετωπίζεται ή πρέπει να προληφθεί. Οδηγίες για "on-demand" θεραπεία αναγράφονται στον πίνακα 1.
- Σε περιπτώσεις με βαρύ αιμορραγικό φαινότυπο, μπορεί να χορηγηθεί προφυλακτική αγωγή. Η απόφαση για προφύλαξη σχετίζεται με την συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων, τον κίνδυνο εμφάνισης μειζόνων αυτομάτων αιμορραγιών (για παράδειγμα στην έλλειψη του FXIII) και την πιθανότητα εμφάνισης αναπηρίας παρά την "on-demand" θεραπεία". Οδηγίες για «προφύλαξη» αναγράφονται στον πίνακα 2.
- Με την θεραπεία υποκατάστασης έχει αναφερθεί σπάνια ανάπτυξη ανασταλτών για το ινωδογόνο, τον FII, τον FVII, τον FXI και τον FXIII. Η αντιμετώπιση των περιστατικών αυτών περιλαμβάνει τη χορήγηση παραγόντων παράκαμψης (bypassing) για την αντιμετώπιση των αιμορραγικών επεισοδίων και ανοσοτροποποιητική αγωγή (όπως επί αιμορροφιλίας).

Κληρονομική έλλειψη Ινωδογόνου

- Οι διαταραχές του Ινωδογόνου μπορεί αν είναι ποσοτικές ή ποιοτικές ανάλογα με αν η πρωτεΐνη λείπει ή είναι δυσλειτουργική. Ποσοτική διαταραχή είναι η ανινωδογονοπενία (FI<1%) και η υποινωδογονοπενία. Η δυσινωδογονοπενία αφορά παραγωγή παθολογικού μορίου ινωδογόνου .
- Ανινωδογονοπενία και υποινωδογονοπενία διαγιγνώσκονται από τη νεογνική ή παιδική ηλικία λόγω αιμορραγίας από τον ομφάλιο λώρο ή μετά περιτομή. Αιμορραγίες βλεννογόνων και αιματώματα μαλακών μορίων και μυών είναι συχνά. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας εμφανίζουν μηνορραγίες ενώ αποβολές πρώτου τριμήνου είναι συνήθεις.
- Η αντιμετώπιση των αιμορραγιών ή η προφύλαξη γίνεται με χορήγηση σκευασμάτων συμπυκνωμένου ινωδογόνου .
- Στη διάρκεια της κύησης συνιστάται η διατήρηση των επιπέδων του ινωδογόνου πάνω από 1 g/L και στον τοκετό >1,5 g/L. Άτομα με δυσινωδογονοπενία εμφανίζουν παρατεταμένο χρόνο επούλωσης τραυμάτων και αυξημένη θρομβωτική διάθεση.

Κληρονομική έλλειψη Προθρομβίνης (FII)

- Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αιμορραγία από ομφάλιο λώρο, αιμορραγίες βλεννογόνων και μετεγχειρητικές αιμορραγίες. Οι γυναίκες παρουσιάζουν μηνορραγίες καθώς και αιμορραγία στον τοκετό. Τα αίμαρθρα είναι ασυνήθη.
- Η αντιμετώπιση γίνεται με χορήγηση PCC .
- Σε περίπτωση μείζονος αιμορραγίας και χειρουργικής επέμβασης τα επίπεδα πρέπει να διατηρούνται >0,2 IU/ml ή 20% με συμπληρωματική χορήγηση 10-20 IU/Kg PCC κάθε 48 ώρες. Τα PCCs περιέχουν και άλλους βιταμινο-K-εξαρτώμενους παράγοντες οπότε πρέπει να μην αγνοείται πιθανός κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Επί ελλείψεως PCC μπορεί να δοθεί εναλλακτικά FFP.

Κληρονομική έλλειψη FV

- Η έλλειψη του FV είναι κλινικά ετερογενής και κάποιοι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα δεν αιμορραγούν.
- Σημαντικός είναι ο ρόλος του αιμοπεταλιακού FV, που απελευθερώνεται τοπικά σε υψηλές συγκεντρώσεις υποστηρίζοντας την τοπική αιμόσταση.
- Οι πιο συχνή συμπτωματολογία αφορά εκχυμώσεις, υποδόρια αιματώματα και βλεννογονικές αιμορραγίες. Τα νεογνά με σοβαρή έλλειψη έχουν μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας
- Το FFP είναι η μόνη διαθέσιμη θεραπεία καθώς δεν υπάρχει συμπυκνωμένο σκεύασμα παράγοντα V.
- Χορήγηση αιμοπεταλίων συμπληρωματικά με τη χορήγηση πλάσματος καθώς και r-FVIIa έχουν δοκιμαστεί με καλά αποτελέσματα (off-label χρήση).

Κληρονομική έλλειψη FVII

- Είναι η πιο συχνή από τις σπάνιες αιμορραγικές διαθέσεις με κλινική ετερογένεια, όχι πάντα συσχετιζόμενη με τα επίπεδα του παράγοντα.
- Τα άτομα με σοβαρή νόσο (FVII<5%) μπορεί να εμφανίσουν αιμορραγίες σε αρθρώσεις και μυς, αιμορραγίες σε βλεννογόνους και μετεγχειρητικά. Η αιμορραγία του ΚΝΣ είναι αρκετά συχνή (16%). Στην κύηση όλες οι περιπτώσεις αιμορραγίας μετά τον τοκετό έχουν εμφανιστεί με επίπεδα δραστηριότητας <15% για αυτό απαιτείται χορήγηση του παράγοντα στις περιπτώσεις αυτές.
- Η κύρια θεραπεία είναι χορήγηση rFVIIa. PCCs μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν αλλά η ποσότητα του περιεχόμενου παράγοντα VII σε κάθε σκεύασμα διαφέρει αρκετά.

Κληρονομική έλλειψη FX

- Η σοβαρή έλλειψη FX προκαλεί εμφάνιση σοβαρών αιμορραγικών εκδηλώσεων νωρίς στη ζωή, ενώ η ήπια εμφανίζεται με ήπιες αιμορραγικές εκδηλώσεις, κυρίως αιμορραγίες βλεννογόνων και μετεγχειρητικές αιμορραγίες.
- Η θεραπεία μπορεί να γίνει με χορήγηση FFP ή PCC ή συμπυκνωμένου παράγοντα X. Πρόσφατα ένα υψηλής καθαρότητας και υψηλής δραστηριότητας πλασματικό σκεύασμα FX έχει εγκριθεί από FDA και EMA για τη θεραπεία και προφύλαξη και προεγχειρητική αντιμετώπιση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, αλλά δεν είναι διαθέσιμο στην Ελλάδα.
- Στη προφύλαξη τα ελάχιστα επίπεδα για τους ενήλικες είναι > 1% και για τα παιδιά > 2%.
- Τα επίπεδα του FX ανεβαίνουν στην κύηση αλλά στην διάρκεια του τοκετού πρέπει να είναι >0,4 IU/ml για 3 ημέρες. Σε γυναίκες με σοβαρή έλλειψη και ιστορικό ανεπιθύμητης έκβασης της κύησης μπορεί να χορηγηθεί προφύλαξη κατά την διάρκεια της.

Κληρονομική έλλειψη FXI

- Η σχέση επιπέδων και αιμορραγικής διάθεσης ποικίλει, καθώς άτομα χαρακτηριζόμενα ως αιμορραγούντα (bleeders) είναι δυνατόν να εκδηλώσουν αιμορραγία παρότι τα επίπεδα του παράγοντα είναι > 25% ενώ αντίθετα άτομα με έλλειψη <1% να μην εμφανίζουν καθόλου αιμορραγίες.
- Η αιμορραγία κυρίως σχετίζεται με την θέση της βλάβης και αφορά περιοχές με αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα.
- Η υποκατάσταση σε περιπτώσεις αιμορραγίας ή προφυλακτικά πριν από επεμβάσεις μπορεί να γίνει με FFP ή με συμπυκνωμένο σκεύασμα παράγοντα FXI (δεν είναι διαθέσιμο στην Ελλάδα).
- Τα αντινωδολυτικά όπως το τρανεξαμικό οξύ μπορεί να βοηθήσουν τον έλεγχο των αιμορραγιών στους βλεννογόνους, ενώ η κόλλα ινώδους μπορεί να λειτουργήσει υποβοηθητικά στην επούλωση των τραυμάτων.

Κληρονομική έλλειψη FXIII

- Εκδηλώνεται με σοβαρή αιμορραγική διάθεση που αρχίζει νωρίς στη ζωή με αιμορραγία από τον ομφάλιο λώρο σε ποσοστό 8% και αιμορραγίες του ΚΝΣ συχνά θανατηφόρες σε ποσοστό 30%. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν βλεννογονικές αιμορραγίες και παρατεινόμενη αιμορραγία μετά χειρουργείο. Οι γυναίκες εμφανίζουν μηνορραγία, και καθ' ἑξιν αποβολές. Οι άνδρες με έλλειψη FXIII μπορεί να εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά στειρότητας.
- Η υποκατάσταση μπορεί να γίνει με συμπυκνωμένο πλάσματικό σκεύασμα παράγοντα XIII ή με ανασυνδυασμένο για τους πάσχοντες με έλλειψη της υπομονάδας A του FXIII (περίπου το 95% των πασχόντων). Σε περίπτωση μη διαθεσιμότητας συμπυκνωμένου παράγοντα σε άτομο με αιμορραγία απειλητική για τη ζωή, μπορεί να χορηγηθεί κρυοκαθίζημα.
- Η προφύλαξη είναι απαραίτητη για την πρόληψη αιμορραγίας ΚΝΣ σε άτομα με FXIII<1% με στόχο διατήρηση επιπέδων >5%.
- Απαραίτητη είναι η δια βίου προφυλακτική θεραπεία μετά αιμορραγία στο ΚΝΣ.
- Σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και έλλειψη FXIII συνίσταται η προφυλακτική χορήγηση FXIII.

Κληρονομική συνδυασμένη έλλειψη FV και FVIII

- Στη θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διαφορά στους χρόνους ημιζωής των δυο παραγόντων FV και FVIII (FV: 36 ώρες FVIII: 10-14 ώρες).
- Σε μείζονες αιμορραγίες εκτός από FFP θα πρέπει να χορηγείται επιπλέον FVIII (πλάσματικός ή ανασυνδυασμένος) ή δεσμοπρεσίνη.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ «ON-DEMAND» ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πίνακας 1. Οδηγίες για “on-demand” θεραπεία			
Παράγων που λείπει	Χρόνος ημιζωής του παράγοντα	Δοσολογία	Συνιστώμενα ελάχιστα επίπεδα για απουσία συμπτωμάτων
Ινωδογόνο	2-4 ημέρες	Συμπυκνωμένο ινωδογόνο (50-100 mg/kg)	1 g/L ελάχιστα επίπεδα
FII	3-4 ημέρες	PCC (20-40 units/kg)	>10%
FV	36 ώρες	FFP (15-25 mL/kg)	10%
F VII	4-6 ώρες	<ul style="list-style-type: none"> r-FVIIa (15-30 µg/kg /4-6 ώρες) Pd-FVII (30-40 mL/kg) ελλείψει r- PCC (20-30 IU/kg) ελλείψει r- ή pd 	>20%
FX	40-60 ώρες	<ul style="list-style-type: none"> PCC (20-30 IU /kg) Pd FX (25 IU/kg) SD-plasma (10-20 mL/kg) 	>40%
F XI	50 ώρες	<ul style="list-style-type: none"> pd-FXI (15-20 IU /kg) SD-πλάσμα (15-20 mL/kg) 	15%-20%
FXIII	9-12 ημέρες	<ul style="list-style-type: none"> pd-FXIII (έως 50 IU /kg) σε όλους τους τύπους r-FXIII-A (35 IU /kg) μόνο σε έλλειψη υποομάδας A SD-πλάσμα (3 mL/kg) ελλείψει των παραπάνω 	30%
FV & F VIII	FV 36 ώρες FVIII 10-14 ώρες	<ul style="list-style-type: none"> SD-πλάσμα (15-25 mL/kg) Συμπληρωματικά FVIII 	40%
Βιταμινο-K εξαρτώμενοι		<ul style="list-style-type: none"> PCC (20-30 IU /kg) Βιταμίνη K (10 mg) IV ή SC FFP 15-25 mL/kg 	
<ul style="list-style-type: none"> Τα μεσοδιαστήματα για την επανάληψη της θεραπευτικής δόσης σχετίζονται με τον χρόνο ημιζωής του υπεύθυνου παράγοντα και με την βαρύτητα της αιμορραγίας. 			

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ «ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ»

Πίνακας 2. Οδηγίες για «προφύλαξη»				
Παράγων που λείπει	Ελάχιστα επίπεδα	Δοσολογία και συχνότητα		
		Προϊόντα	Δόση	Συχνότητα
Ινωδογόνο	0.5-1 g/L	Συμπυκνωμένο ινωδογόνο	30-100 mg/kg	1 φορά / εβδομάδα
FII	20%-30%	PCC	20-40 IU/kg	1 φορά / εβδομάδα
FV	10%-20%	SD-plasma	20-30 mL/kg	2 φορές / εβδομάδα
F VII	10%-15%	r-FVIIa pd-FVII	20-40 µg/kg 10-40 IU/kg	2-3 φορές / εβδομάδα 2-3 φορές / εβδομάδα
FX	10%-20%	PCC Pd FX	20-40 IU/kg	2-3 φορές / εβδομάδα
F XI	Δεν υπάρχουν δεδομένα			
FXIII	2%-5%	pd-FXIII όλους τους τύπους r-FXIII-A μόνο σε έλλειψη υποομάδας A	10-40 IU/kg 35 IU/kg	Κάθε 28 ημέρες Κάθε 28 ± 2 ημέρες
FV & F VIII	Δεν υπάρχουν δεδομένα			
Βιταμινο-K εξαρτώμενοι	Δεν υπάρχουν δεδομένα			

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Peyvandi F, Menegatti M. Treatment of rare factor deficiencies in 2016. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):663-669.
2. Gernsheimer TB. Congenital and acquired bleeding disorders in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):232-235.
3. Dorgalaleh A, Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Rev*. 2016 Nov;30(6):461-475.
4. de Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. *Haemophilia*. 2016 Jul;22 Suppl 5:61-5.
5. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2052-61.
6. Acharya SS. Rare bleeding disorders in children: identification and primary care management. *Pediatrics*. 2013 Nov;132(5):882-92.
7. Austin SK, Kavakli K, Norton M, Peyvandi F, Shapiro A, Group FXI (2016) Efficacy, safety and pharmacokinetics of a new high-purity factor X concentrate in subjects with hereditary factor X deficiency. *Haemophilia* 22:419-425.

8. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, Mainwaring J, Mathias M, O'Connell N; BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014 Nov;167(3):304-26.
9. Benítez Hidalgo O, Martínez García MF, Corrales Insa I, Fernández-Caballero M, Ramírez Orihuela L, Cortina Giner V, Comes Fernández N, Juárez Gimenez JC. VRare study: Prevalence, clinical features and management of severe rare bleeding disorders in a large cohort. *E J Haem.* 2023 Mar 9;4(2):476-482.