

Nacionalna priporočila za obravnavo bolnikov s hemofilijo – Dodatek

National recommendations for the management of patients with haemophilia – Attachmet

Majda Benedik Dolničar,¹ Barbara Faganel Kotnik,¹ Lidija Kitanovski,¹ Janez Jazbec,^{1,5} Irena Preložnik Zupan,^{2,5} Saša Anžej Doma,² Maruša Debeljak,³ Tadej Pajić,⁴ Mojca Matičič,^{5,8} Janez Tomažič,^{5,8} Nataša Tul Mandić,^{5,9} Petra Dovč,⁶ Tanja Tomaževič,^{5,7} Alenka Trampuš Bakija³

¹ Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

² Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

³ Služba za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

⁴ Specializiran hematološki laboratorij Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

⁵ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

⁶ Oddelek za rehabilitacijo, Ortopedska klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

⁷ Center za otroško in preventivno zdravstvo, Stomatološka klinika,

D1. Koagulacijski faktorji z licenco v Sloveniji

Koagulacijske FVIII/IX, ki so na trgu, ločimo po načinu izdelave, frakcioniranju, po metodi odstranjanja morebitnih virusov, po razpolovni dobi in po čistosti. Čistost izražamo v specifični aktivnosti faktorja, to je v številu IE koagulacijske aktivnosti faktorja VIII/IX na mg beljakovin. Ta je lahko nizka (pod 1, v preteklosti krioprecipitat), srednja (1–50, primer Hemate P), visoka (50–200, primer Octanate, Octanine F) ali zelo visoka (nad 1000, vsi rekombinantni faktorji VIII/IX).

Pri hranjenju koagulacijskih faktorjev je potrebno upoštevati navodila proizvajalca, ki so navedena na priloženih navodilih – SmPC (*angl. Summary of Product Characteristics*). Potrebno jih je zaščititi pred čezmerno izpostavljivo svetlobi. Priporočeno je, da se liofilizirani prah hrani v originalni priloženi kartonski škatli. Koagulacijski faktorji se ne smejo zamrzovati. Če je dovoljeno hranjenje na sobni temperaturi, je potrebno datum začetka hrambe natančno zabeležiti na škatlico zdravila. Po izteku dovoljenega obdobja je faktor neuporaben in ga je potrebno zvreči.

Različni koagulacijski faktorji so lahko pakirani po 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 ali 3000 IE. NovoSeven pa je pakiran po 1, 2, 5 in 8 mg (50, 100, 250, 400 kIE). Vse oblike pakiranja v Sloveniji niso vedno na voljo. Faktor pred uporabo raztopimo s priloženim topilom (pri novejših oblikah faktorjev je topilo že v brizgalki) po navodilih priloženega SmPC.

Vrste faktorjev in njihove značilnosti so opisane v tabelah od A do F.

A. Rekombinantni koagulacijski faktorji VIII						
Ime (proizvajalec)	Značilnost FVIII	Generacija	Celična linija	Virusna inaktivacija, čiščenje	Razpolovna doba [ure], (SmPC proizvajalca)	Shranjevanje [L-leto, M-mesec] (temperatura)
Advate® (Baxalta, Shire)	celotna dolžina	Tretja	CHO	IAK SD	Odrasli: $12,9 \pm 4,3$ 12–18 let: $12,1 \pm 3,2$ $5 < 12$ let: $11,8 \pm 3,8$ $2 < 5$ let: $9,6 \pm 1,7$ 1 M – 2 let: $9,0 \pm 1,5$	2 L (+ 2 do + 8 °C) do 6 M (< 25 °C)
Elocta® (SOBI)	B-del FVIII odstranjen, vezan na Fc-del IgG-1 imunoglobulina	četrta	HEK	SD NF	>15 let: 17,0–21,1 12–<18 let: 13,9–18,5 6–<12 let: 11,4–15,8 < 6 let: 11,0–13,7	3 L (+ 2 do + 8 °C) do 6 M (< 30 °C)
Kogenate FS® (Bayer)	celotna dolžina	druga [#]	BHK	IAK SD	povprečna razpolovna doba 15 ur Ni podatka po starostnih skupinah	30 M (+ 2 do + 8 °C) do 12 M (< 25 °C)
Kovaltry® (Bayer)	celotna dolžina	tretja	BHK	IAK SD NF	>18 let: 14,8 12–<18 let: 13,3 6–<12 let: 14,1 0–<6 let: 13,3	30 M (+ 2 do + 8 °C) do 12 M (< 25 °C)

NovoEight® (NovoNordisk)	B-del FVIII odstranjen	tretja	CHO	IAK SD NF	≥12 let: $11,0 \pm 4,65$ 6–12 let: $8,0 \pm 1,89$ 0–<6 let: $7,65 \pm 1,84$	2,5 L (+2 do +8 °C) do 9 M ($\leq 30^\circ\text{C}$)
Nuwiq® (Octapharma)	B-del FVIII odstranjen	četrta	HEK	SD NF	18–65 let: $14,7 \pm 10,4$ 6–12 let: $10,0 \pm 1,9$ 2–5 let: $9,5 \pm 3,3$	2 L (+2 do +8 °C) do 1 M ($\leq 25^\circ\text{C}$)
ReFacto AF® (Pfizer)	B-del FVIII odstranjen	tretja	CHO	IAK SD NF	Odrasli/adolescenti: $14,8 \pm 5,6^{\$}$ Otroci $10 \pm 8,3$ M: $8,0 \pm 2,2^{\$}$	3 L (+2 do +8 °C) do 3 M ($\leq 25^\circ\text{C}$)

B. Plazemski koagulacijski faktor VIII

Ime (proizvajalec)	Virusna inaktivacija, čiščenje	Specifična aktivnost [IE FVIII/mg beljakovin]	Razpolovna doba [ure], (SmPC proizvajalca)	Shranjevanje [L-letu] (temperatura)
Octanate® (Octapharma) narejen iz plazme slovenskih krvodatajcev	SD in suho toploton segrevanje 30 min na 100°C	≥ 100	2 študiji: $14,3 \pm 4,01$ oz. $12,6 \pm 3,03$	2 L (+2 do +8 °C)

C. Rekombinantni koagulacijski faktor IX

Ime (proizvajalec)	Značilnost FIX	Generacija	Celična linija	Virusna inaktivacija, čiščenje	Razpolovna doba [ure], (SmPC proizvajalca)	Shranjevanje [L-letu] (temperatura)
BeneFIX® (Pfizer)	celotna dolžina	Tretja	CHO	IAK NF	>18 let: $23,9 \pm 4,5$ 12–18 let: $21,5 \pm 5,0$ 6–12 let: $16,3$ 2–6 let: $16,7 \pm 1,9$ <2 let: $15,6 \pm 1,2$	2 L ($< 30^\circ\text{C}$)

D. Plazemski koagulacijski faktor IX

Ime (proizvajalec)	Virusna inaktivacija, čiščenje	Specifična aktivnost [IE FVIII/mg beljakovin]	Razpolovna doba [ure], (SmPC proizvajalca)	Shranjevanje [L-letu] (temperatura)
Octanine® (Octapharma) narejen iz plazme slovenskih krvodatajcev	SD NF	≥ 120	12–61 let: $29,1 \pm 5,2$	2 L (do 25°C)

E. Plazemski koagulacijski faktorji FEIBA (FII,VII,IX,X) za bolnike s HA in inhibitorji

Ime (proizvajalec)	Virusna inaktivacija, čiščenje	Specifična aktivnost [IE FII, FVII, IX, X/mg beljakovin]	Razpolovna doba tvorbe trombina [ure], (SmPC proizvajalca)	Shranjevanje [L-letu] (temperatura)
FEIBA® (Baxalta, Shire)	toploton segrevanje 10 ur pri 60°C 1 uro pri 80°C NF	0,7–2,5	4–7	2 L (do 25°C)

DODATEK 1

F. Aktivirani rekombinantni koagulacijski faktor VII za bolnike s HA/HB z inhibitorji						
Ime (proizvajalec)	Značilnost FVII	Generacija	Celična linija	Virusna inaktivacija, čiščenje	Razpolovna doba [ure], (SmPC proizvajalca)	Shranjevanje [L-leta] (temperatura)
NovoSeven® (NovoNordisk)	celotna dolžina	druga [§]	BHK	IAK SD NF	2,3	3 L (< 25 °C)

CHO – ovarijske celice kitajskega hrčka (angl. chines hamster ovary); IAK – imunska afinitetna kromatografija, (angl. immunoaffinity chromatography); SD – topilo/detergent (angl. solvent/detergent); HEK – človeške embrionalne ledvične celice (angl. human embryonic kidney); NF – nanofiltracija; BHK – ledvične celice hrčka (angl. baby hamster kidney); SmPC – povzetek značilnosti proizvoda (angl. summary of product characteristics); HA – hemofilija A; HB – hemofilija B;

§ – kromogena metoda, rezultati enostopenjskega koagulacijskega testa (APTC) so značilno nižji (20–50 %) od rezultatov testa s kromogenim substratom, za odpravljanje tega neskladja se lahko uporabi laboratorijski standard zdravila ReFacto AF; # – prisotna beljakovina človeške plazme iz kulture; & - prisotna beljakovina živalskega izvora;

D2. Točkovnik WFH za oceno sprememb v sklepu pri hemofiliku

Ime bolnika:	Fizioterapeut/ka:
Ocena št.:	Datum: Ura:

Točkovnik WFH za oceno sprememb v sklepu pri hemofiliku

(WFH, angl. World Federation of Hemophilia)

(Gilbert 1993, <https://www.wfh.org/resources/compendium-of-assessment-tools>)

Sklep	Koleno		Gleženj		Komolec	
	Levo	Desno	Levo	Desno	Levo	Desno
• 0: nič	Krvavitve v enem letu					
• 1: nič velikih krvavitev, 1–3 majhne						
• 2: 1–2 velike ali 4–6 majhne						
• 3: ≥3 velike ali ≥7 majhnih						
• 1: ob aktivnosti blaga bolečina, ni težav pri vsakodnevnih aktivnostih in negi	Bolečina					
• 2: zmerna bolečina pri aktivnostih, (občasna uporaba nenarkotikov)						
• 3: bolečina omejuje vsakodnevno življenje (potrebni narkotiki)						
• 0: odsotna 1:prisotna	Oteklica					
• 2: prisotna z znaki kroničnega sinovitisa						
• 0: izguba 10 %	Obseg giba					
• 1: izguba 10–30 %						
• 2: izguba >33 %						
• 0: <15 %	Fleksija, kontraktura					
• 1: ≥15 %						
• 0: odsotna	Mišična atrofija					
• 1: prisotna (>1 cm)						
• 0: odsotne	Krepitacije					
• 1: prisotne						
• 0: valgus 0–7°	Aksialna deformacija (koleno)					
• 1: valgus 8–15° ali varus 0–5°						
• 2: >15° valgusa ali >5° varusa						
• 0: ni deformacije,	Aksialna deformacija (gleženj)					
• 1: do 10° valgusa ali do 5° varusa						
• 2: >10° valgusa ali >5° varusa						
• 0: odsotna	Nestabilnost					
• 1: prisotna, vendar ne moti funkcije, opornica ni potrebna						
• 2: nestabilnost, ki povzroči funkcionalni primanjkljaj ali pa je potrebna opornica						
Skupna ocena						

Opombe:

DODATEK 3

D3. Točkovnik HJHS 2.1 za oceno sklepov pri hemofiliku

Ime bolnika:		Fizioterapeut/ka:	
Ocena št.:		Datum:	Ura:

Točkovnik HJHS 2.1 za oceno sklepov pri hemofiliku

(HJHS, angl. Haemophilia Joint Health Score) (Feldman BM, Haemophilia 2008; 14 Suppl 3: 162–169,
https://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment_Tools/HJHS_Summary_Score.pdf)

	Levi komolec	Desni komolec	Levo koleno	Desno koleno	Levi gleženj	Desni gleženj
Otekлина	<input type="checkbox"/> NI					
Trajanje otekline	<input type="checkbox"/> NI					
Mišična atrofija	<input type="checkbox"/> NI					
Krepitacije	<input type="checkbox"/> NI					
Izguba fleksije	<input type="checkbox"/> NI					
Izguba ekstenzije	<input type="checkbox"/> NI					
Bolečina v sklepu	<input type="checkbox"/> NI					
MTMM	<input type="checkbox"/> NI					
Skupna ocena sklepa	<input type="checkbox"/> NI					

Skupna ocena za vse sklepe

$$\begin{array}{l} + \\ \hline \end{array}$$

Skupna ocena hoje

$$= \boxed{\quad}$$

Skupna ocena sklepov in hoje (HJHS)

Otekлина	Krepitacije ob gibanju	Moč – MTMM* (znotraj doseženega obsega giba)
0 = ni otekline	0 = odsotne	0 = ocena 5
1 = blaga	1 = blage	1 = ocena 4
2 = zmerna	2 = težke	2 = oceni –4 in 3
3 = težka		3 = ocene –3, +2, 2, –2
	Izguba fleksije	4 = oceni 1, 0
Trajanje otekline	0 = <5°	
0 = ni otekline oz. < 6 mesecev	1 = 5° – 10°	* razlaga MTMM opisana spodaj
1 = ≥6 mesecev	2 = 11° – 20°	
	3 = >20°	
Mišična atrofija	Izguba ekstenzije (iz hiperekstenzije)	Ocena hoje (po ravnem, po stopnicah), tek, skakanje po eni nogi
0 = odsotna	0 = <5°	0 = vse normalno
1 = blaga	1 = 5° – 10°	1 = ena aktivnost ni normalna
2 = težka	2 = 11° – 20°	2 = dve aktivnosti nista normalni
	3 = >20°	3 = tri aktivnosti niso normalne
Bolečina v sklepu		4 = nobena aktivnost ni normalna
0 = pri aktivnem gibu v sklepu ni bolečine		
1 = pri aktivnem gibu v sklepu ni bolečine, bolečina pri blagom pritisku ali palpaciji		
2 = bolečina pri aktivnem gibu		NI = ni izvedljivo

Spološne opombe:

Razlaga MTMM (manualno testiranje mišične moči) za točkovnik HJHS.

ocena 5	Zmogljivost mišice ali mišične skupine, da premaga težo uda ali distalnega segmenta pri izvedbi giba v vertikalni smeri (učinek težnosti) in preiskovančev maksimalni manualni upor.
ocena 4	Zmogljivost mišice ali mišične skupine, da premaga težo uda ali premakne distalni segment skozi celoten obseg giba v vertikalni smeri (učinek težnosti) in preiskovančev manjši manualni upor.
ocena -4	Mišica je sposobna premagati ali zadržati minimalni upor.
ocena 3	Zmogljivost mišice ali mišične skupine, da premaga težo uda ali premakne distalni segment skozi cel obseg gibljivosti v vertikalni smeri. Mišica ali mišična skupina mora za oceno 3 opraviti 5 popolnih gibov v vertikalni smeri.
Ocena -3	Če mišica ni sposobna premakniti uda skozi celoten obseg giba, sposobna pa je opraviti vsaj tri nepopolne gibe v obsegu več kot ene polovice razpoložljivega obsega.
ocena +2	Če mišica ni sposobna premakniti uda skozi celoten obseg giba, opravi pa ga manj kot polovico v vertikalni smeri.
ocena 2	Zmogljivost mišice ali mišične skupine, da premaga težo uda ali distalnega segmenta, na katerega deluje težnost v razbremenitvi in ga premakne skozi celoten obseg giba. Distalni segment se pri izvedbi giba premika v horizontalni ravnini, s čimer se z zmogljivostjo zmanjša vpliv težnosti. Podlaga, po kateri poteka gib, je gladka in posuta s smukcem, tako da so sile trenja pri izvedbi giba minimalne. Mišica ali mišična skupina mora za oceno 2 narediti 5 popolnih gibov v horizontalni ravnini.
ocena -2	Če mišica ni sposobna premakniti uda skozi celoten obseg giba, sposobna pa je opraviti vsaj tri nepopolne gibe v obsegu več kot ene polovice razpoložljivega obsega. Horizontalna ravnina.
ocena +1	Če mišica ni sposobna premakniti uda skozi celoten obseg giba, opravi pa ga manj kot polovico, v horizontalni ravnini.
ocena 1	Zmogljivost mišice ali mišične skupine, da se kontrahira, vendar ne premakne uda ali distalnega segmenta.
ocena 0	Zaznavanje prisotnosti ali odsotnosti mišične kontrakcije, ki se določa s tipanjem in opazovanjem, je pri ocenjevanju kritična točka. Če preiskovalec kontrakcije ne zazna, je ocena 0.

D4. Kontakti za klinično prakso

Nacionalni center za hemofilijo
Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

koordinator (med 9 in 13 uro)
telefon: 01 522 93 05
e-pošta: hemofilija@siol.net

**Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo,
Pediatrična klinika, UKC Ljubljana**
Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

kontaktna oseba: dr. Lidija Kitanovski, dr. med., spec. pediater
telefon: 01 522 9215, 01 522 5215, 01 522 9239 (amb.), 01 522 9256
e-pošta: lidija.kitanovski@kclj.si

kontaktna oseba: dr. Barbara Faganel Kotnik, dr. med., spec. pediater
telefon: 01 522 9215, 01 522 5215, 01 522 9239 (amb.), 01 522 9256
e-pošta: barbara.faganel@kclj.si

Dežurni konziliarni pediater hematolog
telefon 031 690 578 (zunaj rednega delovnega časa)

Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

kontaktna oseba: doc. dr. Irena Preložnik Zupan, dr. med., spec. internist
telefon: 01 522 48 83, 01 522 31 39
e-pošta: irena.zupan@kclj.si

kontaktna oseba: asist. dr. Saša Anžej Doma, dr. med., spec. internist
telefon: 01 522 48 83, 01 522 31 39
e-pošta: sasa.anzej.doma@kclj.si

kontaktna oseba: Karla Rener, dr. med., spec. internist
telefon: 01 522 48 83, 01 522 31 39
e-pošta: karla.rener@mf.uni-lj.si

Dežurni konziliarni internist hematolog
telefon: 031 698 858 (zunaj rednega delovnega časa)

Služba za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

kontaktna oseba Laboratorija za hemostazo:
asist. dr. Alenka Trampus Bakija, spec. med. biokem.
telefon: 01 522 47 75
e-pošta: alenka.trampus@kclj.si

Laboratorij za hemostazo:

telefon: 01 522 92 67 (od ponedeljka do petka od 7.30 do 16.30)

kontaktna oseba Genetskega laboratorija:
doc. dr. Maruša Debeljak, spec. med. gen.
telefon: 01 522 92 98
e-pošta: marusa.debeljak@kclj.si

**Specializiran hematološki laboratorij, Klinični oddelek za hematologijo,
Interni klinika, UKC Ljubljana**

Njegoševa 4, 1000 Ljubljana

kontaktna oseba: doc. dr. Tadej Pajič, spec. med. biokem., spec. lab. med. gen.
telefon: 01 522 48 54
e-pošta: tadej.pajic@kclj.si

Sprejemno mesto laboratorija za hemostazo

telefon: 01 522 24 40 (ponedeljek do petka od 7.30 do 15.30)

Dežurni telefon laboratorija za hemostazo

telefon: 030 454 010 (zunaj rednega delovnega časa)

**Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika,
UKC Ljubljana, Šlajmerjeva 4**

kontaktna oseba: doc. dr. Nataša Tul Mandić, dr. med., spec. ginek. in porodn.
telefon: 01 522 61 69
e-pošta: nataša.tul@kclj.si

**Center za otroško in preventivno zobozdravstvo,
Stomatološka klinika, UKC Ljubljana**

Hrvatski trg 10

kontaktna oseba: asist. dr. Tanja Tomaževič, dr. dent. med.
telefon: 01 522 43 86, 01 522 42 69
e-pošta: tanja.tomazevic@mf.uni-lj.si

Ortopedska klinika, UKC Ljubljana

Zaloška 9

kontaktna oseba: asist. dr. Pompe, dr. med., spec. ortopediske kirurgije

telefon: 01 522 24 41

e-pošta: borut.pompe@guest.arnes.si

kontaktna oseba: prof. dr. Matej Drobnič, dr. med., spec. ortopediske kirurgije

telefon: 01 522 24 41

e-pošta: matej.drobnic@mf.uni-lj.si

kontaktna oseba: Petra Dovč, dipl. fiziot., univ. dipl. org.

telefon: 01 522 24 41

e-pošta: petra.dovc@kclj.si

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

Bohoričeva 13

kontaktna oseba: prof. dr. Mojca Matičič, dr. med., spec. infekt.

telefon: 01 522 41 30

e-pošta: mojca.maticic@kclj.si

kontaktna oseba: prof. dr. Janez Tomažič, dr. med., spec. infekt.

telefon: 01 522 41 29

e-pošta: janez.tomazic@kclj.si

Zavod RS za transfuzijsko medicino

Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

kontaktna oseba: Irena Razboršek, dr. med., spec. transf. med.

telefon: 01 54 38 138, 01 54 38 100

e-pošta: irena.razborsek@ztm.si

kontaktna oseba: Marjana Rus Iskra, mag. farm., spec.

telefon: 01 54 38 200, 01 54 38 100

e-pošta: marjana.iskra@ztm.si