

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 4 cod (BD01D): HEMOFILIA A și B și BOALA VON WILLEBRAND**

### **1. HEMOFILIA A și B**

#### **DATE GENERALE**

Hemofilia este o afecțiune hemoragică:

- congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII (Hemofilia A) sau IX (Hemofilia B)
- dobândită, caracterizată prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori împotriva factorilor de coagulare VIII sau IX proprii

#### **HEMOFILIA CONGENITALĂ A și B**

În funcție de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei:

- forma ușoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
- forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)
- forma severă, cantitatea de factor de coagulare <1% (< 0,01 UI/ml)

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale frecvenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidența bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A și 20% de hemofilia B. Proporția formelor severe (nivelul FVIII/IX < 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%.

Protocolul de față se adresează atât persoanelor de sex masculin, cât și celor de sex feminin (atât cele cu boală manifestă prin afectarea ambelor gene situate pe cromozomii X , cât și cele purtătoare = “carrier” prin afectarea unei singure gene, acestea din urmă putând avea niveluri ușor scăzute sau normale ale concentrației plasmatice a FVIII sau IX. Cazurile carrier cu valori normale ale factorilor de coagulare necesită confirmare prin testare genetică.

#### **Manifestările hemoragice**

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendința la hemoragii spontane sau provocate în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare. (Tabel 1, 2)

Tabel nr. 1: Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare

|                                                                    |                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Severitatea Hemofiliei<br>(nivelul factorului VIII/IX în procente) | Caracteristicile sângerării                                                                                           |
| Severă<br>(F VIII/IX < 1%)                                         | Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulațiilor și mușchilor, în general fără o cauză precizată      |
| Moderată<br>(F VIII/IX 1 - 5%)                                     | Rar hemoragiile pot apărea spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale |
| Ușoară<br>(F VIII/IX 5 - 40%)                                      | Hemoragii severe și prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervențiilor chirurgicale                         |

Tabel nr. 2 - Frecvența episoadelor hemoragice în funcție de localizare

|                          |               |
|--------------------------|---------------|
| Localizarea hemoragiilor | Frecvența (%) |
| Hemartroze               | 70 – 80       |
| Hemoragii musculare      | 10 – 20       |
| Alte hemoragii majore    | 5 – 10        |
| Hemoragii SNC            | < 5           |

În funcție de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viața în pericol (tabel 3).

Tabel nr. 3 Sediul hemoragiilor severe și/sau cu risc vital

|                               |                        |
|-------------------------------|------------------------|
| Articulații                   | Cerebrale (SNC)        |
| Musculatura și țesuturile moi | Gastrointestinale (GI) |
| Bucale/nazale/intestinale     | Gât/faringe            |
| Hematurie                     | Traumatisme severe     |

## PROTOCOL DE DIAGNOSTIC ÎNȚĂL AL HEMOFILIEI CONGENITALE

### Diagnosticul

#### Suspiciunea de diagnostic

- anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic)
- diagnostic activ la copiii de sex masculin sau feminin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic)
- circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale

#### Explorări vizând suspiciunea de hemofilie

- timp parțial de tromboplastină activată (TPTA)
- timp de consum de protrombină
- timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe și nefiind indicate ca teste screening (tab. nr. 4)
- corecția timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi și plasmă absorbită pe sulfat de bariu

Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening

| Diagnostic posibil   | TP     | TPTA                 | Timp de sângerare    | Nr. Trombocite   |
|----------------------|--------|----------------------|----------------------|------------------|
| Normal               | Normal | Normal               | Normal               | Normal           |
| Hemofilie A sau B    | Normal | Prelungit            | Normal               | Normal           |
| Boala von Willebrand | Normal | Normal sau prelungit | Normal sau prelungit | Normal sau redus |
| Defect de trombocite | Normal | Normal               | Normal sau prelungit | Normal sau redus |

#### Test de confirmare diagnostică

Determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică

evidențierea mutațiilor genetice responsabile de apariția bolii prin IS-PCR, NGS sau secvențiere Sanger

pentru persoanele de sex feminin purtătoare carrier (purtătoare a genei patologice), la care nivelul plasmatic al F VIII sau IX este normal, diagnosticul poate fi confirmat prin teste genetice.

#### Precizarea formei de severitate a hemofiliei

determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

#### Identificarea inhibitorilor

determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, la care se pot asocia la nevoie testele de farmacocinetică - testul de recovery și timpul de înjumătățire a FVIII și FIX

## PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE

### A. TRATAMENTUL PROFILACTIC CONTINUU ÎN HEMOFILIA FĂRĂ INHIBITORI

#### Definiții

Profilaxie primară continuă: tratament continuu (52 săptămâni/an) regulat, inițiat înainte de apariția afectării articulare, sau înainte de apariția celei de-a doua hemartroze la nivelul articulațiilor mari\*) după împlinirea vârstei de 1 an sau înainte, dacă au existat episoade de sângerare severă sau cu risc vital.

Profilaxie secundară continuă: tratament continuu (52 săptămâni/an), regulat, inițiat după apariția a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulațiilor mari\*), dar înainte de apariția afectării articulare.

Profilaxie terțiară: tratament continuu (52 săptămâni/an), regulat, inițiat după debutul afectării articulare documentată clinic și imagistic.

\*) Articulații mari: gleznă, genunchi, șold, cot și umăr

Tratamentul continuu: definit ca intenția de tratament pentru 52 de săptămâni pe an pentru toată viața.

#### Obiective

Prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

#### Criterii de includere

Toate persoanele cu hemofilie cu forme severe sau moderate cu fenotip sever (documentată cel puțin clinic), indiferent de vârstă și sex.

#### Tratament

##### Hemofilia A:

Tratament substitutiv cu concentrate de Factor VIII de coagulare derivate plasmatic sau recombinante (preparate cu timp de înjumătățire standard-SHL = standard half life și cu timp de înjumătățire prelungit-EHL = “extended half life”);

Tratament non-substitutiv cu produse care mimează activitatea factorilor de coagulare sau care restabilesc balanța coagulării (în momentul aprobării acestora de către ANMDDMR);

Preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național.

##### Hemofilia B:

Tratament substitutiv cu concentrate de Factor IX de coagulare derivate plasmatic sau recombinante (preparate tip SHL și EHL);

Tratament non-substitutiv cu produse care restabilesc balanța coagulării (în momentul aprobării acestora de către ANMDDMR);

Preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național) pentru tratamentul substitutiv/farmacii cu circuit deschis pentru tratamentul non-substitutiv (Emicizumab).

#### Doze:

##### Hemofilia A:

Tratamentul substitutiv folosind concentrate de FVIII de coagulare uzual 25 - 50 UI factor VIII/kg/doza iv, de 3 - 4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient. Dozele pot fi mai mari de 50 UI/kg/administrare și se vor ajusta la recomandarea medicului curant, în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, status articular, fenotipul sângerărilor cât de “activ fizic” este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări). Produsele de tip EHL se vor administra conform recomandărilor din prospectul medicamentului sau cu o altă frecvență stabilită de medicul curant în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, status articular, fenotipul sângerărilor, cât de “activ fizic” este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări). Recomandarea pentru produsele de tip EHL este de a fi folosite cu scopul reducerii frecvenței administrărilor de concentrate de FVIII față de produsele standard la aceleași doze, sau cu aceeași frecvență, dar obținând trough level mai mare (de minim 3-5%), cu o protecție mai bună;

Tratamentul non-substitutiv: actual aprobarea ANMDDMR pentru Emicizumab (anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulină G4 – IgG4- cu structură de anticorp bispecific, care se leagă simultan de FIX activat și de FX, reconstituind astfel funcția F VIII deficitar = tratament de tip “mimetic” în cadrul coagulării). Se va administra conform RCP (Perioada de încărcare: 3 mg/kg/administrare s.c. x 1 administrare pe săptămână timp de 4 săptămâni consecutiv, urmată de perioada de întreținere cu una din cele 3 variante: 1,5 mg/kg/administrare săptămânal, sau 3

mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 2 săptămâni sau 6 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 4 săptămâni. Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferinței medicului și a pacientului/ aparținătorului acestuia pentru a îmbunătăți aderența la tratament. Mai multe detalii se regăsesc în Protocolul terapeutic al produsului corespunzător, cod B02BX06.

### Hemofilia B:

Tratamentul substitutiv folosind concentrate de FIX de coagulare uzual 25 - 50 UI factor IX/kg/doza de 2 ori pe săptămână la 3 - 4 zile interval sau în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient. Dozele pot fi mai mari de 50 UI/kg/administrare și se vor ajusta la recomandarea medicului curant, în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, cât de “activ fizic” este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări); Produsele de tip EHL se vor administra conform recomandărilor din prospectul medicamentului sau cu o altă frecvență stabilită de medicul curant în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, status articular, fenotipul sângerărilor, cât de “activ fizic” este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări). Recomandarea pentru produsele de tip EHL este de a fi folosite cu scopul reducerii frecvenței administrărilor de concentrate de FIX față de produsele standard la aceleași doze, sau cu aceeași frecvență, dar obținând trough level mai mare (de minim 3-5%), cu o protecție mai bună;

Mod de administrare: Pentru produsele de tip concentrate de factori de coagulare, care se administrează intravenos, la inițiere și la vârste foarte mici profilaxia se începe cu doze mai mici și la intervale stabilite de medicul curant, cu escaladare progresivă, în funcție de fenotipul fiecărui pacient (a se vedea recomandările de prescripție). Produsul de tip non-substitutiv (emicizumab) se administrează subcutanat (a se vedea protocolul terapeutic cod B02BX06), dozele neputând fi modificate.

### Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea clinică, anamnestică (inclusiv documente medicale) și paraclinică (teste de coagulare) la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice și a statusului articular, completată la nevoie cu evaluare imagistică;

Monitorizarea trebuie să aibă în vedere controlul personalizat al profilaxiei, pentru tratamentul substitutiv cu concentrate de factori de coagulare, în general concentrația minimă recomandată plasmatică a factorului de coagulare VIII/IX înainte de fiecare administrare să fie de 3-5%, care însă poate fi modificată (frecvent în sensul creșterii) la decizia medicului curant. Pentru terapia non-substitutivă, nu este necesară dozarea de rutină a Emicizumab. În studiile clinice a fost observată, mai puțin frecvent, dezvoltarea anticorpilor anti-emicizumab neutralizanți, cu scăderea concentrației plasmatice de emicizumab, care a dus la pierderea eficacității.;

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti FVIII și IX, după cum urmează:

la copii, la inițierea tratamentului substitutiv, dozarea inhibitorilor trebuie făcută o dată la fiecare 5 zile de expunere până se ajunge la 20 de zile de expunere, ulterior testarea se face la fiecare 10 zile de expunere până la atingerea a 21 - 50 de zile de expunere și apoi de cel puțin 2 ori pe an până la 150 de zile de expunere; ulterior determinarea inhibitorilor trebuie efectuată cel puțin o dată pe an, înainte de intervenții chirurgicale sau în caz de răspuns suboptimal; este necesar controlul inhibitorilor și după substituții masive, la cei cu mutații favorizante pentru inhibitori sau post-chirurgical;

!! Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă! La pacienții tratați cu Emicizumab, testele cromogenice cu reactivi de origine bovină pot fi utilizate în monitorizarea activității factorului VIII endogen sau administrat în perfuzie, și în măsurarea inhibitorilor anti FVIII. Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvențială cu FVIII și, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai FVIII.

Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului de tratament;

Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare sau anti-emicizumab;

Reducerea frecvenței administrărilor;

Abord venos deficitar (ex: copii mici sau adulți în vârstă cu artropatie semnificativă și pat venos afectat);

## **B. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUȚIA PROFILACTICĂ INTERMITENTĂ**

Definiție:

Profilaxia intermitentă (periodică): constă din tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp limitată, în funcție de fiecare situație, individualizată fiecărui pacient, stabilită de medicul curant.

Obiective:

Prevenirea accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu altă localizare cu potențial risc vital, și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

Criterii de includere

Pacienții cu hemofilie indiferent de vârstă, sex și forma de severitate (inclusiv persoanele de sex feminin purtătoare):

- pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizio-kinetoterapeutică, perioada stabilită fiind bine documentată;
- în caz de articulații țință;
- în caz de efort fizic intensiv (călătorie, ortostatism prelungit, vacanță/concediu);
- prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potențial sever sau cu risc vital;
- pacienții la care s-a efectuat protezare articulară;
- alte situații decât cele de mai sus, pentru care există recomandarea medicului curant;
- în timpul sarcinii:
  - Nivelul FVIII poate crește semnificativ și se poate chiar normaliza în trimestrul III;
  - Nivelul F IX nu se modifică semnificativ;

!! Atenție – chiar la valori ale F VIII / IX > 50% în trimestrul III, pot apărea sângerări intrapartum;

Femeile purtătoare gravide trebuie monitorizate în trimestrul III de sarcină, indiferent de nivelul plasmatic de bază al FVIII / IX (scăzut sau normal), în vederea evaluării riscului de sângerare intra- și post-partum. Pentru reducerea acestui risc, nivelul plasmatic al F VIII / IX trebuie menținut constant > 50% (UI/dL) antepartum (în funcție de fiecare situație), intrapartum și post-partum cel puțin 3 zile pentru nașterea vaginală și cel puțin 5 zile pentru nașterea prin operație cezariană, astfel ca schema profilactică (doză, frecvență, perioada de administrare) va fi stabilită de medicul curant și în echipa multidisciplinară cu medicul obstetrician. Ulterior tratamentul profilactic va fi continuat individualizat, având în vedere faptul că există risc de sângerare până la 60 de zile post-partum, nivelul F VIII / IX scăzând rapid, cu revenire la valorile inițiale anterioare sarcinii în 7 – 10 zile post-partum;

Managementul acestor paciente va fi făcut numai împreună cu un hematolog cu mare experiență în gestionarea stărilor protrombotice specifice sarcinii și perioadei post-partum.

Tratament

Substituția se face adaptat fiecărei situații cu:

Concentrate de FVIII de tip SHL sau EHL în hemofilia A ; preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național.

Concentrate de FIX de tip SHL sau EHL în hemofilia B; preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național.

Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea periodică clinică, anamnestică (inclusiv documente medicale) și paraclinică (teste de coagulare) a evenimentelor hemoragice și a statusului articular, completată la nevoie cu evaluare imagistică;

Monitorizarea cu atenție, prin examinare clinică și cu testele adecvate de laborator, pentru tratamentul substitutiv cu concentrate de factori de coagulare, în general concentrația minimă recomandată plasmatică a factorului de coagulare VIII / IX înainte de fiecare administrare să fie de 3-5%, care însă poate fi modificată (frecvent în sensul creșterii) la decizia medicului curant.

Monitorizarea cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru decelarea anticorpilor inhibitori anti F VIII și IX

!! Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului de tratament;

Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare;

Reducerea frecvenței administrărilor. (prin trecerea de pe SHL pe EHL).

## C. TRATAMENTUL "ON DEMAND" AL ACCIDENTELOR HEMORAGICE ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

Obiective:

Oprirea evenimentului hemoragic instalat.

Criterii de includere

- Pacienți de ambele sexe, cu hemofilie congenitală fără inhibitori (inclusiv persoanele purtătoare), cu episod hemoragic;
- Vârsta: orice grupă de vârstă;
- Orice grad de severitate.

Tratament

Produse:

Hemofilia A: Concentrat de Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant SHL sau EHL;

Hemofilia B: Concentrat de Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant SHL sau EHL;

Doza, frecvența și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII/IX, de sediul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului. (Tabel 5, 6)

Pentru pacienții care urmează tratament profilactic substitutiv cu un anumit produs, este de preferat a se administra același produs de concentrat de F VIII sau IX și pentru sângerare;

Pentru pacienții cu Hemofilie A care urmează tratament profilactic non substitutiv cu Emicizumab, se vor utiliza pentru episoadele de sângerare concentrate de FVIII recomandate de medicul curant, care va stabili dozele și frecvența administrărilor, fără a se întrerupe administrarea de Emicizumab.

Hemofilia A:

Doze:

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Astfel, doza necesară per o administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

| Gravitatea hemoragiei                                                                             | Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% sau UI/dl) | Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hemartroze, sau hemoragii dentare                                                                 | Minim 30 – 50                                          | Se administrează injecții repetate la fiecare 6-8-12-24 ore până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic       |
| Hemoragii musculare extinse sau compresive / complicate                                           | Minim 80                                               | Se administrează injecții repetate la fiecare 6 – 8-12-24 ore până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic     |
| Hemoragii care pun viața în pericol (ex: cerebral, faringian, zona gâtului, gastrointestinal etc) | 100 – 150 inițial<br>Minim 80 întreținere              | Se administrează injecții repetate la fiecare 4-6- 8-12-24 de ore până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic |

Hemofilia B:

Doze:



Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu aproximativ 1 %.

Astfel, doza necesară per o administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 6 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

| Gravitatea hemoragiei                                             | Nivel necesar de factor IX (% sau în UI/dl) | Frecvența administrării (ore) / Durata terapiei (zile)                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hemartroză, sângerare dentară                                     | Minim 30 - 50                               | Se administrează injecții repetate la intervale de 12 - 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic         |
| Sângerare musculară mai extinsă sau hematom compresiv / complicat | Minim 80                                    | Se administrează injecții repetate la intervale de 12 - 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic         |
| Hemoragii amenințătoare de viață                                  | 100 – 150 inițial<br>Minim 80 întreținere   | Se administrează injecții repetate la intervale de 6 - 8 – 12 - 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic |

Monitorizarea tratamentului

Evaluarea răspunsului la tratament;

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și / sau a statusului articular;

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti F VIII sau IX.

!!Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Tratamentul "on demand" se administrează până la dispariția hemartrozei/hematomului/sângerării confirmate clinic și/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc. în funcție de situație)

Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament;  
Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII/IX.

## **D. TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ÎN CAZUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE PENTRU HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI**

Obiective:

Asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice

Criterii de includere

Pacienți cu hemofilie congenitală fără inhibitori, indiferent de vârstă, sex și de forma hemofiliei (inclusiv persoanele de sex feminin purtătoare) care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice.

Tabel nr. 7 - Definiția invazivității intervenției

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Minore | Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate numai pielea, mucoasele sau țesutul conjunctiv superficial, de exemplu: implantarea pompelor în țesutul subcutanat, biopsii cutanate sau proceduri dentare simple.                                                                                                                                                                                    |
| Majore | Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală și/sau în cazul unui/asocierii următoarelor proceduri:<br>- abordarea chirurgicală a unei cavități<br>- traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater)<br>- deschiderea unui strat de fascie<br>- excizarea unui organ / țesut<br>- modificarea anatomiei normale viscerale<br>- alte situații |

#### Tratament

#### Produse:

##### Hemofilia A:

La persoanele care nu efectuează tratament profilactic, se vor utiliza concentrate de F VIII derivate plasmatic sau recombinante, de tip SHL sau EHL;

La persoanele care urmează tratament profilactic substitutiv cu un anumit concentrate de F VIII, se recomandă pentru efectuarea intervenției chirurgicale utilizarea aceluiași produs;

La persoanele care urmează tratament profilactic non-substitutiv cu Eemicizumab, nu se întrerupe administrarea acestuia, și se vor utiliza suplimentar concentrate de F VIII conform recomandărilor medicului curant. Pentru intervențiile chirurgicale minore, este posibil să nu fie nevoie de această suplimentare (va fi decizia medicului curant).

##### Hemofilia B:

Concentrate de Factor IX de coagulare derivate plasmatic sau recombinante SHL sau EHL.

##### Hemofilia A:

Doza: este dependentă de gradul de invazivitate a intervenției, crescând în cantitate, frecvență și durată de la intervenții minore la cele majore (Tabel 8, 9)

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 8 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de tipul de intervenție chirurgicală

| Tipul de intervenție chirurgicală       | Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% sau UI/dl)                                                | Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Minore<br>Incluzând extracțiile dentare | Minim 60<br>(pre, intra și postoperator)                                                              | Se administrează injecții repetate uzual la fiecare 12 ore, până când se obține cicatrizarea / vindecarea. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație.                                                                                                                                                                                                                                        |
| Majore                                  | Minim 100 – 150 initial<br>(pre, intra și post operator),<br><br>80 – 100 ulterior, ca<br>întreținere | Se administrează injecții repetate la fiecare 6 - 8 - 12 ore cu menținerea nivelului plasmatic de 100 – 150 % initial, apoi ca întreținere 80 - 100% până când se obține cicatrizarea, timp de cel puțin 10 - 14 zile, ulterior se poate continua pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 50 - 60% (UI/dl) până la vindecare. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație. |

##### Hemofilia B:

#### Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu aprox 1%.

Doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:  
 Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 9 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de tipul intervenției chirurgicale

| Tipul de intervenție<br>Chirurgicală  | Nivelul plasmatic de factor<br>IX necesar (% sau UI/dl)                                              | Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Minore, inclusiv<br>extracția dentară | Minim 60<br>(pre, intra și postoperator)                                                             | Se administrează injecții repetate la intervale de 12 - 24 ore până se obține cicatrizarea / vindecarea. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație.                                                                                                                                                                                                                         |
| Majore                                | Minim 100 – 150 inițial<br>(pre, intra și post operator)<br><br>80 – 100 ulterior, ca<br>întreținere | Se administrează injecții repetate la fiecare 6 - 8 – 12 - 24 ore cu menținerea nivelului plasmatic inițial de 100 – 150%, apoi ca întreținere de 80 - 100% până când se obține cicatrizarea, timp de cel puțin 10 - 14 zile, ulterior se poate continua pentru menținerea unei activități a F IX de 50%- 60% pana la vindecare. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație. |

#### Monitorizarea tratamentului

Evaluarea orientativă a eficienței hemostatice a tratamentului (Tabel 10);

Monitorizarea orientativă / estimată a pierderilor de sânge intra - și postoperatorii;

Monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin evaluarea zilnică sau la nevoie a activității plasmatice a factorului VIII/IX;

Monitorizare cu atenție, prin examinarea clinică și teste de laborator a evoluției pacientului și pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti FVIII/FIX;

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Eemicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Tabelul nr. 10 - Definirea evaluării orientative a eficienței hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale

| Tipul de răspuns   | Definiția răspunsului                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Excelent           | Intra- și postoperator pierderile de sânge sunt similare (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie<br>- fără doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate<br>- nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie                                                                                                                                               |
| Bun                | Intra- și postoperator pierderea de sânge este ușor crescută față de pacientul fără hemofilie (între 10 - 25%) dar diferența este evaluată de chirurg/anestezist ca fiind nesemnificativă clinic<br>• fără doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate<br>• nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie                                                    |
| Satisfăcător       | Intra- și postoperator pierderile de sânge sunt crescute cu 25 - 50% față de pacientul fără hemofilie și este nevoie de tratament adițional:<br>• doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate<br>• necesar de transfuzii de sânge de 2 ori mai mare față de pacientul fără hemofilie                                                                                                      |
| Prost/Fără răspuns | Intra- și postoperator pierderea de sânge este substanțial semnificativ crescută (> 50%) față de pacientul fără hemofilie și care nu este explicată de existența unei afecțiuni medicale/chirurgicale alta decât hemofilia<br>• hipotensiune sau transfer neașteptat la ATI datorită sângerărilor<br>Sau<br>• creștere substanțială a necesarului de transfuzii de > 2 ori față de necesarul anticipat |

#### Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament;  
 Dezvoltarea inhibitorilor anti FVIII sau anti FIX.

## **PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE CU INHIBITORI:**

### Definiția afecțiunii

Apariția alloanticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX la valori  $> 0,6$  UB/ml; este cea mai severă complicație asociată tratamentului hemofiliei. Ea trebuie suspectată ori de câte ori pacientul nu mai răspunde (parțial sau total) la tratamentul cu factori de coagulare conform estimărilor.

Incidența dezvoltării inhibitorilor este de 20 - 30% la pacienții cu hemofilie A formă severă, 5 - 10% la cei cu forme moderate și ușoare și de  $< 5\%$  la pacienții cu hemofilie B.

Inhibitorii se diferențiază în funcție de nivelul de răspuns

Titru înalt (high responder)  $> 5$  BU; de obicei cu răspuns anamnestic\* la FVIII/FIX;

Titru scăzut (low responder)  $< 5$  BU; fără răspuns anamnestic la FVIII/FIX (Există inhibitori tranzitori cu titru  $< 5$  UB care pot dispărea spontan).

---

\* În absența expunerii la FVIII/IX, titrul inhibitorilor poate scădea până la o valoare chiar nedetectabilă. La reexpunerea de FVIII/IX, titrul crește în 4 - 7 zile = răspuns anamnestic

### Protocol de diagnostic în hemofilia congenitală cu inhibitori

Determinarea inhibitorilor prin tehnica Bethesda și la nevoie, se poate asocia testul recovery;

Ritmul lor de testare trebuie să fie la inițierea profilaxiei:

o dată la 5 administrări - până la 20 de zile de expunere (exposure day -ED);

o dată la 10 administrări - în intervalul 20 - 50 de EDs;

cel puțin de 2 ori - în intervalul 50 - 150 EDs;

apoi, cel puțin anual.

Ulterior, ori de câte ori este nevoie (vezi Monitorizare tratament punctul A.)

## **E. TRATAMENTUL ON DEMAND**

### Obiectiv

Oprirea sângerării.

Alegerea atitudinii terapeutice depinde de:

gradul de severitate al sângerării;

titrul inhibitorilor;

responsivitatea anamnestică precedentă.

Produse utilizate: indiferent dacă pacientul se află sub tratament profilactic cu concentrate de factori de coagulare sau sub tratament non-substitutiv cu Emicizumab

Concentrat de complex protrombinic activat (APCC); (atenție la riscurile menționate mai jos la Hemofilia A, punctul 2)

Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa).

### Hemofilia A:

Pentru pacienții care nu urmează profilaxie non-substitutivă cu Emicizumab:

Pacienții cu titru mic ( $< 5$  UB):

prima intenție: concentrate de FVIII/ 75 - 100 U/kg greutate corporală/administrare

dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de prima intenție, se administrează agenți de tip "bypass":

rFVIIa: 90  $\mu\text{g/kg}$ /doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270  $\mu\text{g/kg}$  priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar

concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kg/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kg și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pacienții cu titru mare ( $> 5$  UB sau  $< 5$  UB dar cu răspuns anamnestic):

rFVIIa: 90  $\mu\text{g/kg}$ /doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270  $\mu\text{g/kg}$  priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine).

concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kg/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kg și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pentru pacienții care urmează profilaxie non-substitutivă cu Emicizumab (atenție, nu se întrerupe tratamentul cu Emicizumab!)

Pacienții cu titru mic ( $< 5$  UB):

prima intenție: concentrate de FVIII în concentrații adecvate, la recomandarea medicului curant;

dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de prima intenție, se administrează agenți de tip "bypass":

rFVIIa: 90  $\mu\text{g/kg}$ /doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270  $\mu\text{g/kg}$  priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar

concentratul de complex protrombinic activat (APCC) este de evitat, se administrează doar dacă există reacții adverse la rFVIIa sau acesta nu este disponibil: maxim 50 U/kg/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei (maxim 2 doze administrate la interval de 12 ore = maxim 100 UI/kg/zi), datorită riscului de tromboza sau trombembolism în asociere cu Emicizumab. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pacienții cu titru mare ( $> 5$  UB sau  $< 5$  UB dar cu răspuns anamnestic):

rFVIIa: 90  $\mu\text{g/kg}$ /doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270  $\mu\text{g/kg}$  priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine).

concentratul de complex protrombinic activat (APCC) este de evitat, se administrează doar dacă există RA la rFVIIa sau acesta nu este disponibil: maxim 50 U/kg/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei (maxim 2 doze administrate la interval de 12 ore = maxim 100 UI/kg/zi), datorită riscului de tromboză sau tromboembolism în asociere cu Emicizumab. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

#### Hemofilia B: (fără tratament non-substitutiv):

Pacienții cu titru mic (< 5 UB):

prima intenție: concentrate de F IX: 75 - 100 U/kg greutate corporală/administrație;

dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de prima intenție, se administrează agenți de tip "bypass": rFVIIa: 90 μg/kg/doză în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kg priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar;

concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kg/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kg și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pacienții cu titru mare (> 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):

rFVIIa: 90 μg/kg/doză în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kg priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine).

concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kg/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kg și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

În cazul apariției sindromului nefrotic asociat concentratelor cu conținut de FIX utilizate anterior, precum și în cazul anafilaxiei, se va folosi rFVIIa.

#### **ATENȚIE!!!**

În cazul ineficienței unuia dintre preparate, se recomandă înlocuirea acestuia cu celălalt! Deci este foarte important ca ambele medicamente să fie disponibile în spital!

Pacienții cu sângerări frecvente pot reacționa slab la ambele preparate! De aceea, în cazul unor hemoragii severe care pun viața în pericol, în cazul în care nu a putut fi obținută o hemostază eficientă în ciuda administrării ambelor preparate de tip bypass în doze maxime și cu frecvență maximă, poate fi salvatoare de viață utilizarea unei terapii combinate, în regim secvențial, care presupune administrarea concomitentă a APCC și a rFVIIa, prin alternarea lor din 6 în 6 ore (modul de administrare cel mai frecvent utilizat), nedepășind dozele maxime recomandate.

Eficiența medicației de tip bypass nu poate fi prevăzută cu siguranță, neputând fi monitorizată prin dozare de factor. Se pot utiliza teste de evaluare a hemostazei globale (TEG, TGT). Riscul de

tromboembolism nu trebuie neglijat (mai ales în cazul tratamentului combinat care poate fi efectuat numai în condiții intraspitalicești, sub supravegherea unui specialist în tratamentul tulburărilor de coagulare, hematolog sau pediatru sau cardiolog). În același timp, este important ca pe lângă examenul fizic efectuat cel puțin o dată pe zi, în cazul accidentelor trombotice, în spitalul unde este internat pacientul să existe și posibilitatea efectuării investigațiilor pentru CID sau tromboză.

#### Monitorizarea tratamentului

Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de accidente trombotice sau tromboembolice;

Monitorizarea prin: teste de coagulare globală, TGA, TEG, concentrație plasmatică a FVIII sau IX (cu reactivi adecvați conform recomandărilor producătorului). Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a FVIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă! Testele TGA și TEG la pacientul cu inhibitori (indiferent dacă se află sau nu sub tratament profilactic cu Emicizumab) nu se corelează și nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular;

Monitorizarea cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori (în special pentru cazurile cu titru mic de inhibitori).

Pentru terapia non-substitutivă, nu este necesară dozarea de rutină a Emicizumab. În studiile clinice a fost observată, mai puțin frecvent, dezvoltarea anticorpilor anti-emicizumab neutralizanți, cu scăderea concentrației plasmatice de emicizumab, care a dus la pierderea eficacității

#### Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

Dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti Emicizumab

În caz de:

Coagulare intravasculară diseminată;

Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie;

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

## **F. TRATAMENTUL DE INDUCERE A TOLERANȚEI IMUNE (ITI)**

Inducerea toleranței imune este standardul de abordare și atitudinea terapeutică de primă intenție al hemofiliei cu inhibitori; este un obiectiv cu rezultat vizat pe termen lung.

#### Indicații:

ITI se inițiază cât mai precoce după apariția inhibitorilor, indiferent de titrul acestora! Durata de la apariție, titrul maxim de inhibitori, precum și valoarea acestora la inițierea ITI influențează rata de succes a ITI. Recomandăm pacienții de orice vârstă, cooperanți sau din familie cooperantă cu medicul curant și cu accesibilitatea patului venos al pacientului asigurată.

După administrarea de FIX, apar adesea reacții anafilactice severe și/sau se dezvoltă sindromul nefrotic. Din această cauză, tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) se efectuează cu prudență în cazul hemofiliei de tip B.

#### Tratament

Exista mai multe regimuri terapeutice: cu doze mari de 200-300 UI/kg/zi, cu doze joase de 50 - 100 UI/kg/zi, zilnic

Schemele cu doze mici pentru cazurile cu titru mare de inhibitori se asociază obligatoriu cu medicație imunosupresoare (exemplu: corticoterapie, Rituximab, Ciclofosfamidă, Ciclosporina A etc), cu RA severe pe termen lung, de aceea recomandăm schema cu doze mari.

#### Produse utilizate:

Se recomandă efectuarea ITI cu produsul care a determinat apariția anticorpilor inhibitori sau cu produse cu FVIII care conțin și Factor von Willebrand.

Doze ( pentru regimul cu doze mari cu rezultate optime ):

pentru pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 BU): – Concentrate de FVIII/FIX 50 - 100 UI/kg/zi, zilnic sau cu o altă frecvență în funcție de tipul produsului SHL sau EHL

pentru pacienții cu titru mare (> 5 BU): – Concentrate de FVIII/FIX 100 - 150 U/kgc/doză x 2 doze pe zi, zilnic sau cu o altă frecvență în funcție de tipul produsului SHL sau EHL

Durata: cel puțin 6 luni, fără a putea fi precizată exact, deoarece depinde de farmacocinetica factorului FVIII/FIX administrat și de valoarea indicelui de recuperare. Produsul va fi administrat până la normalizarea timpului de înjumătățire, respectiv până la dispariția inhibitorului: în unele cazuri luni de zile, chiar până la 33 luni . Dezvoltarea toleranței imune poate fi susținută prin începerea - imediat după apariția alloanticorpilor a - tratamentului pentru inducerea toleranței imune. După obținerea toleranței imune, factorul FVIII/FIX poate fi administrat în scop profilactic de cel puțin trei ori pe săptămână pentru FVIII, respectiv de două ori pe săptămână pentru FIX, în vederea prevenirii reapariției inhibitorilor (conform protocolului de substituție profilactică continuă).

În cazul inducerii toleranței imune pentru pacienții cu hemofilie B cu titru mare de inhibitori, există un risc crescut de apariție a unor reacții anafilactice sau a sindromului nefrotic în timpul ITI, în special datorită delețiilor mari din gene.

#### ATENȚIE!!!

Tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) nu trebuie întrerupt nici măcar pentru o administrare, fiind esențială asigurarea unui abord venos corespunzător (periferic sau central).

#### Monitorizare

Monitorizarea cuprinde pe lângă urmărirea clinică și:

Dinamica inhibitorilor;

Testul de recovery;

Timpul de înjumătățire al factorului VIII/IX;

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!



Evaluarea rezultatului inducerii toleranței imune (în funcție de parametrii farmacocinetici mai sus menționați):

Succesul total al ITI este definit prin:

titrul inhibitorului sub 0,6 BU,

indicele de recovery al FVIII depășește 66%,

timpul de înjumătățire al FVIII depășește 6 ore după o perioadă de eliminare de 72 de ore.

Succesul parțial al ITI dacă:

titrul inhibitorului scade sub 5 BU,

indicele de recuperare a FVIII nu depășește 66%,

timpul de înjumătățire al FVIII nu depășește 6 ore,

există răspuns clinic la administrarea FVIII,

titrul inhibitorului nu crește peste 5 BU după un tratament la nevoie (on demand) de 6 luni sau un tratament profilactic de 12 luni.

Rezultatele farmacocinetice sunt nefavorabile în situația în care criteriile succesului (total sau parțial) nu sunt îndeplinite în termen de 33 luni.

În cazul în care inducerea toleranței imune este de succes, doza de FVIII se va reduce treptat (timp de cel puțin 6 luni) până la atingerea dozei profilactice.

Răspuns parțial sau non-răspuns al ITI dacă: perioada necesară succesului tratamentului ITI variază foarte mult, de la câteva luni până la cel puțin 2 ani.

dacă anterior a fost utilizat un protocol cu doze mici, se poate încerca creșterea dozei.

preparatul recombinant poate fi înlocuit cu un produs care conține și factorul von Willebrand (FVIII/FVW).

se poate încerca administrarea de imunomodulatoare (rituximab).

## **G. PROFILAXIA ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ CU INHIBITORI**

Numeroase studii europene cu privire la statusul articular au confirmat faptul că, față de pacienții care suferă de hemofilie fără inhibitori, cei cu inhibitori prezintă mai frecvent episoade de sângerare ale sistemului osteo-articular și muscular, necesitând mai des tratament intraspitalicesc, cu apariția precoce a complicațiilor care conduc la reducerea mobilității articulare și ankiloza acestora. De aceea se recomandă tratamentul de prevenție a accidentelor hemoragice.

Obiective:

Prevenția accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie și anticorpi inhibitori.

Criterii de includere:

Persoane de orice vârstă și sex cu hemofilie cu inhibitori.

Tratament

Profilaxia intermitentă se adresează pacienților care au dezvoltat inhibitori, în anumite situații, indiferent dacă beneficiază sau nu de profilaxie continuă cu medicație de tip by-pass, pe perioade mai mici de 52 de săptămâni/an, cu doza, frecvența și durata de timp la recomandarea medicului curant, folosind următoarele produse:

- APCC: 50-100 U/kg/administrare

- rFVIIa: 90-180 µg/kg/administrare  
Profilaxia continuă pe termen lung:

La pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 UB) se efectuează cu:

concentrate de F VIII / IX: 50 – 200 UI/kg/zi, zilnic sau cu o alta frecvență, în funcție de tipul produsului SHL sau EHL, dacă este Hemofilie A/B;

Emicizumab doar pentru Hemofilia A (Perioada de încărcare: 3 mg/kg/administrare s.c. x 1 administrare pe săptămână timp de 4 săptămâni consecutiv, urmată de perioada de întreținere cu una din cele 3 variante: 1,5 mg/kg/administrare săptămânal, sau 3 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 2 săptămâni sau 6 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 4 săptămâni. Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferinței medicului și a pacientului/ aparținătorului acestuia pentru a îmbunătăți aderența la tratament. Mai multe detalii se regăsesc în Protocolul terapeutic al produsului corespunzător, cod B02BX06

La pacienții cu titru mare (> 5 UB) se efectuează cu:

- APCC pentru ambele tipuri de hemofilie A și B.
- Emicizumab doar pentru Hemofilia A

Doze APCC:

Inițial: 50 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână, timp de 8 - 12 săptămâni

Dacă răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil după 8 - 12 săptămâni (definit ca o reducere de cel puțin 50% a frecvenței hemoragiilor cu îmbunătățirea semnificativă a calității vieții), tratamentul profilactic va fi continuat cu aceeași doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care va fi reevaluată eficacitatea tratamentului.

Dacă răspunsul terapeutic este parțial (definit ca reducerea numărului episoadelor de sângerare cu cel puțin 50%, fără îmbunătățirea semnificativă a calității vieții), se va crește doza de APCC la 85 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână sau la fiecare a doua zi (dacă este necesar) timp de 8 - 12 săptămâni.

Dacă după această perioadă:

răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil, schema terapeutică va fi continuată neschimbat cu această doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care pacientul va fi reevaluat.

răspunsul terapeutic este parțial și sângerările apar frecvent în zilele în care pacientului nu i s-a administrat APCC, se crește frecvența administrării APCC cu păstrarea aceleiași doze de 85 U/kgc/zi timp de încă 8 - 12 săptămâni. Dacă după această perioadă răspunsul terapeutic este:

satisfăcător/favorabil: tratamentul va fi continuat neschimbat în această formă

parțial: doza profilactică de APCC poate fi crescută la maximum 100 U/kgc/zi. Dacă nici cu această doză nu se obține un răspuns terapeutic adecvat, tratamentul profilactic cu APCC se va întrerupe și se va căuta o altă posibilitate terapeutică.

În timpul tratamentului profilactic de lungă durată cu APCC, se recomandă efectuarea la un interval de 8 - 12 săptămâni a dozării titrului inhibitorilor.

În situația eșecului tratamentului cu APCC, a apariției reacțiilor adverse se recomandă rFVIIa

Emicizumab doar pentru Hemofilia A (Perioada de încărcare: 3 mg/kg/administrare s.c. x 1 administrare pe săptămână timp de 4 săptămâni consecutiv, urmată de perioada de întreținere cu una din cele 3 variante: 1,5 mg/kg/administrare săptămânal, sau 3 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 2 săptămâni sau 6 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 4

săptămâni. Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferinței medicului și a pacientului/ aparținătorilor acestuia pentru a îmbunătăți aderența la tratament. Mai multe detalii se regăsesc în Protocolul terapeutic al produsului corespunzător, cod B02BX06rFVIIa în cazul în care exista reacții adverse sau ineficiența tratamentului cu APCC: doze de 90 – 270 mcg/kg/zi iv cu o frecvență recomandată de medicul curant, schema fiind individualizată fiecărui pacient.

Profilaxia în timpul inducerii toleranței imune

Criterii de includere:

Pacienți în protocol ITI

APCC: același protocol recomandat la profilaxia continuă pe termen lung, mai-sus menționat rFVIIa în cazul în care exista reacții adverse sau ineficiența tratamentului cu APCC: doze de 90 – 270 mcg/kg/zi iv cu o frecvență recomandată de medicul curant, schema fiind individualizată fiecărui pacient.

Se va evalua:

Indicele de recovery al FVIII care trebuie monitorizat atunci când titrul de inhibitori scade la 10 BU;

În cazul unei evoluții favorabile (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery FVIII/IX > 66%, T  $\frac{1}{2}$  FVIII/FIX > 6 ore) terapia profilactică de tip bypass poate fi întreruptă;

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular;

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, TGA. Testele TGA și TEG la pacientul cu inhibitori nu se corelează și nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!);

Monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori.

Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenți de by-pass;

Abord venos foarte dificil sau imposibil, cu schimbare de la produse tip SHL la tip EHL, sau schimbare de la terapia substitutivă la cea non-substitutivă;

Dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti Emicizumab

În caz de:

Coagulare intravasculară diseminată;

Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

## **H. TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE LA PERSOANELE CU HEMOFILIE CU INHIBITORI ÎN CAZUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE**

### **Obiective:**

Asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice

Criterii de includere: pacienții cu hemofilie și anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX care necesită intervenții chirurgicale și ortopedice

### **Tratament**

#### **Produse:**

Pentru pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 UB) la care este eficient tratamentul substitutiv cu concentrate de F VIII / IX, indiferent dacă se afla sau nu sub tratament profilactic cu emicizumab (pentru hemofilia A) se vor respecta indicațiile de la punctul D (tabel nr. 8, 9 și 10, precum și monitorizarea și criteriile de schimbare a produsului), conform indicațiilor medicului curant și fără a se întrerupe tratamentul cu emicizumab. Pentru intervențiile chirurgicale minore, la pacienții sub tratament cu emicizumab, este posibil să nu fie nevoie de această suplimentare (va fi decizia medicului curant)

Pentru pacienții cu hemofilie cu inhibitori în titru mic (< 5 UB), dar neresponsivi la tratamentul cu concentrate de factori de coagulare VIII / IX sau cu răspuns anamnestic sau cu inhibitori în titru mare (> 5 UB), care nu se află sub tratament profilactic cu Emicizumab, se pot folosi: Concentrat de complex protrombinic activat (APCC) sau Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa) conform recomandărilor de mai jos;

Pentru pacienții cu hemofilie A cu inhibitori cu titru mare sau cu titru mic cu răspuns anamnestic, dar care se află sub tratament profilactic cu Emicizumab, se poate folosi doar Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa) conform recomandărilor de mai jos, fără a se întrerupe administrarea Emicizumab;

Pentru pacienții cu hemofilie B cu titru mare sau titru mic cu răspuns anamnestic, se pot folosi Concentrat de complex protrombinic activat (APCC) sau Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

#### **Doze:**

Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

Doza de încărcare pre-operator este de 100 U/kg corp. Având grijă să nu se depășească doza maximă zilnică de 200 UI/kg corp/24 de ore, se pot administra 50 U/kg corp, 75 U/kg corp sau 100 U/kg corp, la intervale de 6 ore, 8 ore sau respectiv 12 ore timp de minim 2 - 3 zile post-operator. Ulterior se poate continua cu o doză totală de 100 - 150 U/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru intervențiile chirurgicale majore este de minim 14 zile.

Mod de administrare: perfuzați încet, intravenos. Nu trebuie să se depășească o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp și minut.

Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 μg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului.

În intervențiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni

de tratament. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de minim 14 zile.

Mod de administrare: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

#### Monitorizarea tratamentului

Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice;

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și / sau a statusului articular;

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, TGA, determinarea concentrației plasmatice a FVIII / IX);

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă! Testele TGA și TEG la pacientul cu inhibitori nu se corelează și nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!;

Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

Pentru terapia non substitutivă, nu este necesară dozarea de rutină a Emicizumab. În studiile clinice a fost observată, mai puțin frecvent, dezvoltarea anticorpilor anti emicizumab neutralizanți, cu scăderea concentrației plasmatice de emicizumab, care a dus la pierderea eficacității

Criterii de schimbare a produsului

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenți de by-pass;

Cresterea titrului de inhibitori de la < 5 UB la > 5 UB;

În caz de:

Coagulare intravasculară diseminată;

Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie;

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

## HEMOFILIA DOBÂNDITĂ

### Definiție

Hemofilia dobândită este o afecțiune care apare la un moment dat la pacienții fără antecedente personale (și familiale) pentru hemoragii. În această situație, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activității factorului respectiv și consecutiv alterarea coagulării.

### Incidența

0,2 - 1,5:1.000.000 de locuitori

80 - 90% dintre aceste cazuri prezintă hemoragii grave

8 - 22% din cazuri au evoluție fatală

50% din cazuri asociază coexistența altor afecțiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecții, secundar medicamentos, post-partum)

50% din cazuri sunt idiopatice

## Tablou clinic

Manifestările clinice sunt foarte variate, severitate simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator. Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporțională cu acesta! În prezența unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervențiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul țesutului conjunctiv moale, al pielii și al mucoaselor. Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare. Evoluția este gravă, cu o rată a mortalității între 8 - 22%.

Conform convențiilor internaționale:

un titru mare de anticorpi (high-responder) se definește printr-o valoare peste 5 BU

un titru mic de anticorpi (low-responderi) se definește printr-o valoare sub 5 BU

## Tratament

Obiective și scheme terapeutice:

Oprirea sângerării:

Pentru pacienții cu titru mare ( $> 5$  UB) și cu hemoragii indiferent de gravitate și localizare, se recomandă administrarea următoarelor produse:

rFVIIa (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, IX, Von Willebrand, indiferent de vârstă):  $90 \mu\text{g/kgc/doza}$  în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau  $270 \mu\text{g/kgc}$  priza unică pe 24 de ore, cel puțin până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

concentrat de complex protrombinic activat (APCC) (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, IX, indiferent de vârstă):  $50 - 100 \text{ U/kgc/doza}$  la 12 ore cel puțin până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși  $200 \text{ U/kgc}$  și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de  $2 \text{ U/kg corp/minut}$ .

Susoctocog Alfa (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, de vârsta adultă): Doza inițială este de  $200 \text{ U/kg}$  administrată intravenos cu o rată de  $1-2 \text{ mL/min}$  și se continuă cu doze, frecvența (la interval de 4 – 12 ore) și pe o durată de timp în funcție de rezultatele testelor de laborator (activitatea dorită a factorului VIII și menținerea în limitele recomandate – vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol și protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14) și de răspunsul clinic obținut. Este recomandat ca activitatea plasmatică a FVIII să nu depășească valoarea de 200%. Administrarea se continuă pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Activitatea plasmatică a factorului VIII și starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injecție și la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa. Ulterior, activitatea plasmatică a factorului VIII se determină imediat înainte și la 30 de minute după administrarea dozelor ulterioare (vezi protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14).

Pentru pacienții cu titru mic ( $< 5$  UB), cu hemoragii indiferent de gravitate și localizare, se recomandă următoarele produse: inițial concentrate de FVIII/FIX/VW derivate plasmatic sau recombinante, alegând una dintre următoarele variante:

Daca se utilizează produsele clasice derivate plasmatic sau recombinante de tip SHL sau EHL, indiferent de vârstă:

Se administrează doza de 100 - 200 U/kgc. Dacă răspunsul terapeutic este favorabil (definit clinic prin stoparea sângerării, iar paraclinic prin reducerea/corectarea valorii APTT inițial prelungit), tratamentul se va continua zilnic, cel puțin 2 - 3 zile.

Administrarea unei doze "de neutralizare a inhibitorului" calculată după formula: 20 U/kgc/1 UB + 40 U/kgc, care are ca scop obținerea unei activități minime plasmatică a FVIII/FIX/VW de 20 - 50 U/ml; apoi se continuă la intervale de 4 - 6 - 8 - 12 - 24 de ore în bolusuri cu doza minima de 20 - 50 U/kgc sau 3 - 4 U/kgc în perfuzie continuă, în funcție de evoluția valorii factorilor FVIII/IX/VW.

Dozele si frecvența administrărilor vor fi recomandate în funcție de activitatea dorită a factorului VIII/IX/VW și menținerea în limitele recomandate – vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol

Dacă se utilizează concentrat recombinant de FVIII secvență porcină doar pentru anticorpii inhibitori anti FVIII si vârsta adultă:

Susoctocog Alfa (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, de varsta adultă): Doza inițială este de 200 U/kg administrată intravenos cu o rata de 1-2 mL/min si se continua cu doze, frecvența (la interval de 4 - 12 ore) și pe o durată de timp în funcție de rezultatele testelor de laborator (activitatea dorită a factorului VIII si menținerea în limitele recomandate – vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol și protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14) și de răspunsul clinic obținut. Este recomandat ca activitatea plasmatică a FVIII sa nu depășească valoarea de 200%. Administrarea se continuă pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Activitatea plasmatică a factorului VIII și starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injectare și la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa. Ulterior, activitatea plasmatică a factorului VIII se determină imediat înainte și la 30 de minute după administrarea dozele ulterioare (vezi protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14).

Dacă în primele 24 ore tratamentul cu concentrate de FVIII/IX/VW nu este eficient, se va trece la produse de tip agent by-pass:

rFVIIa (pentru anticorpi inhibitori anti F VIII, IX si VW): 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priza unică pe 24 de ore, cel puțin până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

concentrat de complex protrombinic activat (APCC) (pentru anticorpi inhibitori anti F VIII, IX): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore cel puțin până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pentru situațiile grave, cu iminență de deces, la care tratamentul mai sus menționat eșuează, se recomandă eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmafereză și imunoabsorbție, urmate de administrarea de concentrate de factor de coagulare.

Eradicarea și prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori este un obiectiv important .

Tratamentul constă în administrarea unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: corticosteroizii, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, Imunoglobulina, Rituximab etc), la care se asociază tratamentul specific, acolo unde este cazul, al altor afecțiuni sistemice asociate.

Cele 2 tipuri de tratament, atât cel pentru oprirea sângerării, cât și cel pentru eradicarea și prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori, trebuie inițiate concomitent.

Monitorizarea tratamentului

Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice;

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice. Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, TGA, determinarea concentrației plasmatice a F VII/IX/FVW);

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Susoctocog Alfa! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă! Testele TGA și TEG la pacientul cu inhibitori nu se corelează și nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!);

Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

Criterii de schimbare a produsului

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenți de tip by-pass;

Cresterea titrului de inhibitori de la < 5 UB la > 5 UB;

Apariția anticorpilor inhibitori față de factorul VIII secvența porcină și lipsa eficacității;

În caz de:

Coagulare intravasculară diseminată;

Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie;

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

## **2. BOALA VON WILLEBRAND**

### **DATE GENERALE**

Boala von Willebrand (BVW) este cea mai frecventă coagulopatie congenitală, care poate fi transmisă autosomal dominant sau recesiv, și care este definită prin sinteza cantitativ redusă (tipul 1 și 3 al bolii) sau calitativ anormală (tipul 2 de boală) a factorului von Willebrand. Datorită faptului că gena care comandă producerea acestui factor în organism se situează pe brațul scurt al cromozomului 12, boala se manifestă atât la bărbați, cât și la femei, cu o frecvență mai mare a simptomatologiei la sexul feminin. Factorul von Willebrand este una dintre cele mai mari glicoproteine din organism, fiind sintetizat în celulele endoteliale și în megakariocite. Are un rol foarte important atât în hemostaza primară prin favorizarea aderării trombocitelor la peretele vascular lezat, cât și în hemostaza secundară, prin transportul și stabilizarea factorului VIII în torrentul circulator sanguin. De aceea, în boala von Willebrand, deși Factorul VIII este produs în cantitate normală, deficitul/absența factorului von Willebrand determină distrugerea rapidă a factorului VIII în circulația sanguină.

Transmiterea bolii poate fi:



Autozomal dominantă (tipul 1; subtipurile 2A, 2B și 2M)

Autozomal recesivă (tipul 3, subtipul 2N și o variantă rară a subtipului 2A (IIC))

#### Clasificarea BVW

Clasificarea BVW (Sadler et al. 2006), conform Grupului de lucru pentru boala von Willebrand din cadrul Societății Internaționale de Tromboză și Hemofilie (ISTH), distinge trei tipuri principale ale BVW: tipurile 1 și 3 includ defectele cantitative ale FVW, iar tipul 2 defectele calitative ale acestuia.

| Tipul bolii von Willebrand                        | Caracteristică                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1<br>(60 - 80% din cazuri,<br>autozomal dominant) | Lipsa parțială a FVW, defect cantitativ                                                                                                         |
| 2<br>(15 - 30% din cazuri)                        | Defecte calitative ale FVW                                                                                                                      |
| 2A                                                | Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF, asociată cu absența selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)             |
| 2B                                                | Afinitate crescută a FVW pentru receptorul GPIb al trombocitelor                                                                                |
| 2M                                                | Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF care nu este asociată cu absența selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand) |
| 2N                                                | Capacitate semnificativ redusă de legare a FVIII                                                                                                |
| 3<br>(1 - 5% din cazuri,<br>autozomal recesiv)    | Lipsa (aproape) / totală a FVW                                                                                                                  |
| Tipul plachetar al BVW                            | Trombocitopatie "de tip plachetar", receptorul GPIb al trombocitelor leagă puternic HMWM-urile (multimerii mari ai factorului von Willebrand).  |

#### Tabloul clinic al BVW

Gravitatea episoadelor hemoragice variază de la forme ușoare până la forme severe cu risc vital, mai ales la pacienții cu tipul 3 de boală. Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastro-intestinale, gingivale după extracții dentare). Menometroragiile sunt des întâlnite la femei, care pot necesita asocierea pe termen lung a tratamentului substitutiv hemostatic, cu suplimente de fier și contraceptive orale. Mai rar, pacienții pot prezenta hematurie sau hemartroze.

#### Diagnosticul BVW

Pentru diagnosticul bolii von Willebrand se efectuează o serie de teste succesive prin care se confirmă diagnosticul (PT, APTT, antigenul și activitatea factorului von Willebrand, factor VIII, timpul de sângerare, testare genetică, analiza multimerilor).

### TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND

Obiective:

oprirea sângerării

profilaxia sângerărilor în cazurile severe de hemoragie

profilaxia sângerărilor în cazul intervențiilor chirurgicale și al recuperării fiziokinetoterapie sau după episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.

Criterii de includere:

Pentru tratamentul "on demand":

orice episoade de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand și de vârstă.

Pentru tratamentul profilactic:

tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW: minim 20 - 30 UI FVW/kgc/administrare de două - trei ori pe săptămână, la pacienții cu fenotip sever de boală, indiferent de tipul bolii și vârstă, la recomandarea medicului curant. În această situație, medicația se poate elibera pentru o perioadă de 90/91/92 de zile;

tratament pentru intervenții chirurgicale: cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW înainte, intra- și post-intervenții sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice, alte intervenții chirurgicale sau proceduri invazive), indiferent de tipul bolii și vârstă, la recomandarea medicului curant;

tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii sau alte situații, indiferent de tipul bolii și vârstă, la recomandarea medicului curant.

Produse utilizate:

Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care conțin doar F VW sau care conțin FVIII și FVW, cu raport FVW/FVIII > 1.

Doze utilizate

Initial: 40 – 60 U/kg, continuând cu 20 – 40 U/kg la fiecare 8 - 12 – 24 de ore pentru a menține activitatea FVW în intervalul începând de la minim 30 – 50% până la 100% sau la un alt nivel care controlează sângerarea.

Pentru concentratele recombinante de FVW se administrează inițial: 40 – 80 U/kg, continuând cu 40 – 60 U/kg la fiecare 8 - 12 – 24 de ore pentru a menține activitatea FVW în intervalul începând de la minim 30 – 50% până la 100% sau la un alt nivel care controlează sângerarea. Nivelul prin care se controlează sângerarea trebuie menținut minim 5 – 7 zile pentru intervențiile chirurgicale majore și minim 1 – 3 zile pentru intervențiile chirurgicale minore. Ulterior doza, frecvența și durata tratamentului pot varia în funcție de produs și de evoluția clinică, atâta timp cât este considerat necesar. Există situații când administrarea poate fi discontinuă (nu zilnic) dacă se mențin nivelurile adecvate de FVW. Se poate asocia inițial administrare de FVIII dacă nivelul acestuia este redus.

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, nașterii și perioadei post-partum:

Nivelul FVIII/FVW variază diferit în timpul sarcinii și în perioada post-partum, depinzând inclusiv de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:

Având în vedere faptul că în timpul sarcinii, și anume în trimestrul II și III, are loc o creștere de 2-3 ori față de nivelul de bază anterior sarcinii a nivelului de FVW, sângerările în această perioadă sunt extreme de rare pentru tipul 1 al bolii, astfel încât multe paciente în această situație nu necesită tratament substitutiv în timpul nașterii. Totuși, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naștere, intra – și post partum. Dacă nivelul activității FVW este > 50% riscul de sângerare post-partum este minim, iar dacă este < 50% există o probabilitate mare de sângerare;

Pentru pacientele cu formă severă de boala von Willebrand (tipul 3) nu există modificări semnificative ale nivelului de FVIII/FVW în timpul sarcinii;

Modificările calitative din boala Von Willebrand tipul 2 nu se corectează în timpul sarcinii, dar se poate observa în unele situații o creștere a activității F VW;

Pentru subtipul 2B al bolii, trombocitopenia se poate agrava în timpul sarcinii;

În primele cel puțin 1 – 3 săptămâni ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid, cu risc major de sângerare excesivă, de aceea lăuzele cu boala von Willebrand necesită monitorizare intraspitalicească timp de 7 - 10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importantă menținerea unor nivele plasmatică ale activității FVW de > 50% atât imediat antepartum, cât și intra- și post-partum cel puțin 7 - 10 zile, dozele, frecvența și durata tratamentului depinzând de nivelul de bază anterior sarcinii al activității F VW, de tipul nașterii și de evoluția clinică.

Managementul acestor paciente va fi făcut numai împreună cu un hematolog cu mare experiență în gestionarea stărilor protrombotice specifice sarcinii și perioadei post partum.

#### Monitorizarea tratamentului

monitorizarea periodică la cel mult 3 luni, clinic, anamestic (inclusiv documente medicale) și paraclinic (teste de coagulare), a evenimentelor hemoragice și a statusului articular, în funcție de fenotipul bolii, completată la nevoie cu evaluare imagistică;

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a activității plasmatică a FVIII și FVW. Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.

#### Criterii de schimbare a produsului

reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

apariția inhibitorilor anti- FVW.

#### OBSERVAȚII FINALE

##### 1. Cine prescrie medicația

Medicii prescriptori sunt: medicii cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă (la nevoie cu un consult interdisciplinar cu medic hematolog sau pediatru cu experiență în acest domeniu, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog).

##### 2. Unde se face prescripția

Prescrierea medicamentelor de substituție specifice acestor afecțiuni se face în unitățile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu îndeplinirea criteriilor minime și anume, în condiții de:

spitalizare continuă

spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.

##### 3. Pe ce durată de timp se poate face prescripția

În cazul pacienților (indiferent că beneficiază sau nu de profilaxie continuă/intermitentă), care pot prezenta eventuale episoade hemoragice ușoare sau moderate, se poate elibera medicația substitutivă corespunzătoare pentru câteva zile la domiciliu, la decizia medicului curant, cu obligativitatea revenirii la medicul curant pentru reevaluare, cu posibilitatea prelungirii tratamentului la nevoie.

Tratamentul profilactic (de lungă sau scurtă durată) se poate elibera la domiciliu pentru o perioadă de maxim 3 luni (90/91/92 de zile în situațiile în care permite legislația), numai în cazurile în care există o colaborare între medicul de familie al pacientului și medicul specialist curant (pediatru/hematolog/medic de medicină internă) sau complianța bună a pacientului sau a familiei / tutorelui legal (în cazul copiilor). În această situație, medicul de familie va fi cooptat pentru monitorizarea clinică la domiciliu a pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie și comunicarea către medicul specialist a situației pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie. Condiția este dovedirea tratamentului (prin returnarea flacoanelor folosite sau prin aplicarea în Caietul de Monitorizare al Bolnavului hemofilic al etichetei de identificare a preparatului utilizat, sau altele).

#### 4. Unde se face administrarea tratamentului

Tratamentul poate fi administrat în orice unitate sanitară sau la domiciliu de către tutorele legal sau personalul medical instruiți în cazul copiilor mici, sau chiar de către pacient în cazul copiilor mari, adolescenților/adulților instruiți.”