

II. OPIS CHOROBY LUB PROBLEMU ZDROWOTNEGO I UZASDNIE NIE WPROWADZENIA PROGRAMU POLITYKI ZDROWOTNEJ WRAZ Z DANYMI EPIDEMIOLOGICZNYMI I OPISEM OBECNEGO POSTĘPOWANIA

I. Choroba lub problem zdrowotny

1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego

Główne problemy związane z medyczną opieką nad chorymi na wrodzone niedobory czynników krzepnięcia oraz immunokoagulopatie i trombocytopatie wynikają z rzadkiego występowania tych chorób. Tak jak w przypadku innych rzadko występujących chorób, koszty leczenia są wysokie. Wytwarzanie koncentratów czynników krzepnięcia, stanowiących podstawę terapii omawianych skaz krwotocznych jest oparte o nowoczesne i zaawansowane technologie, co tłumaczy ich wysoką cenę (ocenia się, że na 80% ogólnych kosztów leczenia tej grupy pacjentów składają się koszty koncentratów czynników krzepnięcia). Po drugie, wysoki poziom opieki medycznej nad omawianą grupą pacjentów mogą zapewnić jedynie wybrane ośrodki medyczne, albowiem tak jak w przypadku innych rzadko występujących chorób, liczba ekspertów w omawianej dziedzinie jest stosunkowo niewielka, a odpowiednia baza laboratoryjna i doświadczona kadra medyczna jest zgrupowana w nielicznych ośrodkach hematologicznych i pediatrycznych.

Podstawą nowoczesnego leczenia omawianej grupy pacjentów jest długoterminowa profilaktyka krwawień. Innymi słowy, dąży się do prewencji krwawień, a nie do leczenia wg tzw. zasady *na żądanie* (*on demand*), w której po terapię substytucyjną sięga się dopiero wówczas gdy wystąpi krwawienie. Przewagę profilaktyki nad leczeniem *na żądanie* udowodniono w badaniach randomizowanych opublikowanych w recenzowanych czasopismach medycznych. Długoterminowa profilaktyka prowadzi m.in. do zmniejszenia liczby krwawień (czasem kompletnie je eliminuje), chroni pacjentów przed występowaniem krwawień zagrażających życiu (np. krwiaków śródmózgowych), umożliwia udział pacjentów w życiu społecznym, umożliwia edukację i aktywność zawodową oraz prowadzi do poprawy jakości życia zależnej od zdrowia (*health-related quality of life*, HRQoL). Nadto, profilaktyka w porównaniu do leczenia *na żądanie* prowadzi do zmniejszenia częstości hospitalizacji i przeprowadzania kosztownych operacji ortopedycznych poprzez ograniczenie albo wręcz wyeliminowanie rozwoju artropatii hemofilowej.

Koszty opieki nad chorymi na hemofilię A i B ulegają dalszemu zwiększeniu, jeśli pacjent wytworzy inhibitor (alloprzeciwciała) przeciwko czynnikowi VIII lub IX. Inhibitor czynnika krzepnięcia VIII powstaje u około 30% chorych na ciężką postać hemofilii A, a inhibitor czynnika IX – u 5 -19% chorych na ciężką postać hemofilii B. Pojawienie się inhibitora wobec czynnika VIII lub czynnika IX w następstwie leczenia chorego na hemofilię A lub B koncentratami czynników VIII lub IX jest najpoważniejszym powikłaniem hemofilii A i B. W obecności inhibitora krwawienia na ogół nie poddają się leczeniu substytucyjnemu. W leczeniu hemofilii powikłanej inhibitorem celem nadrzędnym jest trwała eliminacja inhibitora, a celem doraźnym profilaktyka i hamowanie krwawień. Eliminację inhibitora uzyskuje się poprzez regularne dożylnie podawanie dużych dawek brakującego czynnika krzepnięcia. Metoda ta zwana jest immunotoleracją (ITI, immune tolerance induction). Realizacja drugiego celu, którym jest profilaktyka i hamowanie krwawień zależy od rodzaju odpowiedzi immunologicznej na podawanie niedoborowego czynnika krzepnięcia (tzw. „low responders” – pacjenci wytwarzający inhibitor w małym mianie, tj. <5 jednostek Bethesda [j.B.]/ml oraz „high-responders” – pacjenci wytwarzający inhibitor w dużym mianie, tj. ≥5 j.B./ml), aktualnego miana inhibitora, rodzaju i nasilenia krwawienia. W leczeniu tym stosowane są tzw. koncentraty omijające inhibitor (*by-passing agents*, BPA), indukujące generację trombiny w osoczu chorych na hemofilię pomimo obecności inhibitora, co zapewnia hemostazę pomimo braku w osoczu czynników krzepnięcia VIII lub IX. Aktualnie dostępne są dwa BPA, tj.: rekombinowany aktywowany czynnik VII (*recombinant activated factor VIIa*, rVIIa) i aktywowane czynniki zespołu protrombiny (*activated prothrombin complex concentrate*, aPCC). W przypadku niepowodzenia ITI, a także u chorych oczekujących na ITI oraz w trakcie ITI, u których często występują krwawienia, wprowadza się regularną, często długoterminową profilaktykę krwawień z zastosowaniem BPA.

Kolejny problem w leczeniu pacjentów z niedoborami czynników krzepnięcia krwi, to konieczność zapewnienia szybkiego i stałego dostępu do koncentratów czynników krzepnięcia. Po pierwsze, bez stałego dostępu do koncentratów nie jest możliwe płynne prowadzenie długoterminowej profilaktyki. Po drugie, w przypadku leczenia *na żądanie*, im szybciej zostanie wstrzyknięty odpowiedni koncentrat, tym szybciej zostanie zahamowane krwawienie.

Jednym z największych wyzwań w opiece nad omawianą grupą pacjentów jest właściwa organizacja tej opieki. Od dekad wiadomo, że rzadko występujące choroby stanowią problem dla systemów opieki zdrowotnej. Niewielka liczba ekspertów dedykowanych rzadko występującej chorobie (lub grupie chorób, jak to ma miejsce w przypadku skaz krwotocznych) powoduje, że najlepszym rozwiązaniem jest „koncentrowanie wiedzy” w danej dziedzinie w wyspecjalizowanych ośrodkach medycznych. Liczba takich

dedykowanych ośrodków w danym kraju powinna odpowiadać skali problemu. W ośrodkach musi być dostępna odpowiednia baza laboratoryjna, gdyż niektóre testy laboratoryjne są ściśle dedykowane rozpoznawaniu i monitorowaniu wyłącznie skaz krwotocznych. Nadto ośrodki te muszą dysponować doświadczoną kadrą lekarsko-pielęgniarską, muszą współpracować ze specjalistami z innych dziedzin w celu zapewnienia kompleksowej opieki dla chorych na wrodzone skazy krwotoczne. Najbardziej wyspecjalizowane ośrodki medyczne powinny ponadto uczestniczyć w naukowych programach badawczych i szkoleniowo-edukacyjnych w celu podnoszenia wiedzy w danej dziedzinie na terenie działania ośrodka i w skali całego kraju. Najlepszy model organizacji opieki nad omawianą grupą chorych, to sieć współpracujących ze sobą wyspecjalizowanych poradni, klinik, oddziałów szpitalnych na bazie ośrodków hematologicznych i pediatryczno-hematologicznych. Sieć ta powinna być powiązana systemami elektronicznymi umożliwiającymi zbieranie danych epidemiologicznych i medycznych na temat pacjentów, co z kolei pozwoli lepiej planować dalsze działania leczniczo-organizacyjne na tym polu. Trzeba podkreślić, że wyspecjalizowane ośrodki muszą współpracować z lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej i innymi ośrodkami medycznymi, gdzie pacjenci z wrodzonymi skazami krwotocznymi wciąż będą trafiać w przypadku najprostszych problemów zdrowotnych.

2. Hemofilia i inne pokrewne skazy krwotoczne

Istnieją dwa rodzaje hemofilii: hemofilia A — powodowana brakiem lub niedoborem czynnika krzepnięcia VIII, i hemofilia B, której przyczyną jest brak lub niedobór czynnika krzepnięcia IX. Obydwa rodzaje hemofilii dziedziczą się jako cechy recesywne, sprzężone z płcią i mają taki sam obraz kliniczny. Ich różnicowanie jest możliwe tylko za pomocą badań laboratoryjnych. Zależnie od stopnia niedoboru czynnika krzepnięcia hemofilia może mieć przebieg ciężki (aktywność czynnika VIII lub IX <1 j.m./dl), umiarkowany ($1\text{--}5$ j.m./dl) lub łagodny ($>5\text{--}50$ j.m./dl). Pokrewne hemofilii skazy krwotoczne, powodowane wrodzonym niedoborem innych czynników krzepnięcia, dziedziczą się w sposób autosomalny i występują z równą częstością u kobiet i mężczyzn.

Częstość występowania hemofilii w Polsce oceniono na 1 : 12.300 mieszkańców. Głównym objawem ciężkiej hemofilii są powtarzające się samoistne krwawienia do stawów. W naturalnym przebiegu ciężkiej hemofilii, tj. bez leczenia z zastosowaniem koncentratów czynników krzepnięcia obserwuje się ponad 40 takich krwawień rocznie. Ich następstwem jest zwyrodnienie stawów (artropatia hemofilowa), nierzadko zmuszające chorych do znacznego ograniczenia aktywności życiowej, rezygnacji z wykonywania zawodu. Bardzo niebezpieczne są samoistne krwawienia do narządów wewnętrznych i jam ciała, np. wylewy krwi śródczaszkowe, krwotoki z przewodu pokarmowego, krwiaki zaotrzewnowe, które

stanowią bezpośrednie zagrożenie życia. Równie niebezpieczne i to niezależnie od stopnia ciężkości hemofilii są wylewy krwi w następstwie urazów. Należy podkreślić, że żadna operacja chirurgiczna i zabieg inwazyjny nie mogą być bezpiecznie przeprowadzone u osób z wrodzonymi skazami krwotocznymi bez uzupełnienia (substytucji) niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi.

Za najczęściej występującą na świecie wrodzoną skazę krwotoczną uznaje się chorobę von Willebranda. Ocenia się, że objawowa choroba von Willebranda występuje z częstością 1 na 1.000-10.000 osób, zaś bezobjawowe wrodzone defekty czynnika von Willebranda stwierdza się nawet u co 100 osoby (1% ogółu ludności).

Niedobory pozostałych czynników krzepnięcia (fibrynogenu, czynników: II, V, VII, X, XI, XIII) spotyka się rzadko. W Polsce (podobnie jak w innych krajach europejskich) czwartą najczęściej występującą wrodzoną skazą krwotoczną wynikającą z niedoboru czynnika krzepnięcia krwi jest hypoprokonwertynemia, czyli niedobór czynnika VII.

Leczenie

Leczenie chorych na ciężką, umiarkowaną i wybrane przypadki łagodnej hemofilii A, ciężką, umiarkowaną i wybrane przypadki łagodnej choroby von Willebranda oraz wszystkich chorych na hemofilię B i inne wrodzone niedobory czynników krzepnięcia krwi polega na substytucji niedoborowego czynnika krzepnięcia. Dostarcza się go choremu we wstrzykiwanym dożylnie koncentracie tego czynnika, uzyskiwanemu z ludzkiego osocza lub metodą inżynierii genetycznej. Koncentraty czynników krzepnięcia są także niezbędne do właściwego leczenia pacjentów z nabytą hemofilią A, nabytym zespołem von Willebranda, innymi nabytymi koagulopatiami oraz wybranymi trombocytopatiami, przede wszystkim trombastenii Glanzmanna.

Stosowanie czynników krzepnięcia izolowanych z osocza na skalę przemysłową (zwykle z puli osocza od wielu tysięcy dawców) stwarzało do 1985 r. duże ryzyko zakażenia wirusami przenoszonymi drogą krwi, w tym HIV (human immunodeficiency virus) i HCV (hepatitis C virus). Od ponad 30 lat wszystkie oficjalnie zarejestrowane handlowe koncentraty czynników krzepnięcia wytwarzane z ludzkiego osocza są poddawane odpowiednim procedurom immunologicznej, fizycznej lub chemicznej inaktywacji/eliminacji cząstek zakaźnych, które praktycznie wykluczają możliwość zakażenia biorcy wirusem HIV, wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV, hepatitis B virus) i zapalenia wątroby typu C oraz tymi cząstkami zakaźnymi, które posiadają osłonkę lipidową. Metody te nie są jednak skuteczne w stosunku do cząstek zakaźnych pozbawionych osłonki lipidowej, takich jak np. parwowirus B19 i HAV (hepatitis A virus). Nadto, niewyjaśniona jest sprawa możliwości

przeniesienia prionów (wariantu choroby Creutzfelda-Jakoba) przez osoczo pochodne koncentraty czynników krzepnięcia.

Od początku lat 90. XX wieku w leczeniu hemofilii stosuje się koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi. W toku ich wytwarzania nie wykorzystuje się białek zwierzęcych i ludzkich, zatem ze stosowaniem koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia praktycznie nie wiąże się ryzyko przeniesienia cząstek zakaźnych.

W leczeniu i profilaktyce krwawień, zwłaszcza podczas małych zabiegów operacyjnych, u pacjentów z łagodną hemofilią A (VIII:C > 10 j.m./dl) oraz chorobą von Willebranda (typ 1, niektóre postaci typu 2A, 2N i wybrane postaci niesklasyfikowane) stosuje się syntetyczny analog arginino wazopresyny – desmopresynę (DDAVP). Desmopresynę podaje się dożylnie lub donosowo w formie aerozolu. Postać donosowa jest wykorzystywana głównie u kobiet z ww. rozpoznaniem, w zapobieganiu nadmiernym krwawieniom miesiączkowym, gdyż eliminuje konieczność udania się do szpitala w celu wykonania dożylnej infuzji desmopresyny.

W ostatnim czasie trwają intensywne prace nad nowymi formami terapii wrodzonych skaz krwotocznych, przede wszystkim hemofilii A i B. Po pierwsze, wprowadzono do leczenia czynniki VIII i IX o przedłużonym czasie działania. Cząsteczki te umożliwiają zmniejszenie częstotliwości wstrzyknięć dożylnych u pacjentów objętych profilaktyką krwawień. Np. u pacjentów z hemofilią B objętych długoterminową profilaktyką krwawień standardowy czynnik IX podaje się najczęściej 2 razy w tygodniu, podczas gdy zastosowanie czynnika IX o przedłużonym działaniu umożliwia zmniejszenie częstości wstrzyknięć do 1 na 7-14 dni. Inną formą innowacyjnej terapii hemofilii są syntetyczne cząsteczki naśladujące funkcję np. czynnika VIII. Lekiem takim jest emicizumab, który przeszedł serię badań klinicznych i został zarejestrowany do użycia w USA w 2017 r., zaś w Europie rejestracja ma nastąpić w I kwartale 2018 r. (nazwa leku - Hemlibra). Emicizumab podaje się podskórnie co 7 dni (trwają badania kliniczne nad wydłużeniem odstępu między wstrzyknięciami do 28 dni). Zarówno u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem, jak i u chorych na hemofilię A niepowikłaną inhibitorem lek ten wykazuje bardzo wysoką skuteczność w hamowaniu krwawień. Mniej zaawansowane są badania nad lekami blokującymi endogenne inhibitory krzepnięcia (concizumab – blokuje TFPI i fitusiran – blokuje antytrombinę). Należy także wspomnieć o terapii genowej, która w próbach klinicznych wykazuje coraz większą skuteczność. Z kolei wprowadzenie do leczenia rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII spowodowało postęp w leczeniu chorych na nabytą hemofilię A.

Wykaz skaz krwotocznych, do leczenia których niezbędne są koncentraty czynników krzepnięcia:

- 1) hemofilia A, w tym powikłana inhibitorem,
- 2) hemofilia B, w tym powikłana inhibitorem,
- 3) nabyta hemofilia A i inne immunokoagulopatie (zaburzenia krzepnięcia wywołane obecnością przeciwciał neutralizujących aktywność czynników krzepnięcia),
- 4) choroba von Willebranda,
- 5) nabyty zespół von Willebranda,
- 6) niedobór czynnika VII,
- 7) niedobór czynnika X,
- 8) niedobór czynnika V,
- 9) niedobór czynnika XI,
- 10) niedobór czynnika XIII,
- 11) a- i hypo- oraz dys-fibrynogenemia,
- 12) inne rzadko występujące niedobory (np. niedobór protrombiny, skojarzone niedobory czynników krzepnięcia),
- 13) wrodzone płytkowe skazy krwotoczne (wrodzone trombocytopatie).

1. Opis lokalnej sytuacji

Chorzy na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne stanowią małą liczbowo grupę i są niewielką częścią ogólnej populacji. Jeżeli jednak weźmie się pod uwagę konieczność częstych przyjęć tych chorych do szpitali, wysokie koszty ich leczenia i trudności w rehabilitacji, to zagadnienie dotyczące stosunkowo niewielkiej grupy osób urasta do rangi problemu społecznego. Co bardzo ważne, współczesna medycyna dysponuje możliwościami skutecznego leczenia tych chorych. O ile w przypadku braku dostępu do skutecznego leczenia życie chorego na ciężką hemofilię najczęściej nie trwa dłużej niż 20-30 lat, to w przypadku zapewnienia dostępu do takiego leczenia, średnia długość życia chorego na ciężką hemofilię nie różni się od średniej długości życia mężczyzn ogólnej populacji; co ważne, jakość życia zależna od zdrowia jest na wysokim poziomie. Pacjenci z ciężką hemofilią mający dostęp do optymalnych form leczenia mogą w pełni uczestniczyć w życiu społecznym, tj. kształcić się i podejmować działalność zawodową.

Życie i zdrowie chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne zależy w głównej mierze od dostępu do koncentratów czynników krzepnięcia. Miernikiem zabezpieczenia chorych na hemofilię A, jak to wskazano powyżej, jest wskaźnik zużycia czynnika VIII w przeliczeniu na 1 mieszkańca rocznie. Przy odpowiednim poziomie zaopatrzenia można zapewnić: leczenie w warunkach domowych, przeprowadzenie planowych zabiegów chirurgicznych, długo- i krótkoterminową profilaktykę krwawień, immunotolerancję w przypadku wystąpienia inhibitora niedoborowego czynnika krzepnięcia oraz przeprowadzenie

niezbędnych diagnostycznych i leczniczych zabiegów inwazyjnych w przypadku współistnienia chorób współistniejących, np. takich schorzeń cywilizacyjnych jak nowotwory złośliwe i choroby układu sercowo-naczyniowego.

W 2001 r. powstał w Polsce pierwszy „Program zaopatrzenia chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne w czynniki krzepnięcia”, finansowany z budżetu ministra właściwego do spraw zdrowia, w którym m.in. przedstawiono propozycję stopniowego wzrostu nakładów na zakup koncentratów czynników krzepnięcia. Kolejny Program, stanowiący kontynuację idei i części zadań uprzednio realizowanego programu zdrowotnego dedykowanego tej grupie chorych, to „Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011”, który w roku 2005 zastąpił „Program zaopatrzenia chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne w czynniki krzepnięcia”. Z kolei w 2012 r. rozpoczęto realizację „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”.

Dużym osiągnięciem ostatnich lat w omawianej dziedzinie było wdrożenie w Polsce w 2008 r. profilaktyki krwawień u dzieci w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego pn. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, finansowanego z budżetu NFZ. Dzięki temu programowi w przyszłości zostanie zredukowana liczba kosztownych, ortopedycznych zabiegów naprawczych (wszczepianie endoprotez), jakie przeprowadza się u dorosłych z zaawansowaną artropatią hemofilową. Co więcej, wyprowadzenie profilaktyki krwawień u dzieci znacznie zmniejszy odsetek pacjentów, którzy z powodu niepełnosprawności narządu ruchu nie mogą pracować i bardzo wcześnie przechodzą na rentę. Zmniejszy się także liczba hospitalizacji i kosztownych w tej grupie chorych inwazyjnych zabiegów ortopedycznych oraz kinezyterapii. Wreszcie zmniejszy się odsetek zgonów wywołanych ciężkimi, samoistnymi i pourazowymi wylewami krwi, w tym krwawieniami śródczaszkowymi.

Realizacja kolejnych *Programów* doprowadziła do istotnego wzrostu zaopatrzenia naszego kraju w koncentraty czynników krzepnięcia, stworzyła możliwości rozszerzenia długoterminowej profilaktyki krwawień na osoby dorosłe, a także na pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem. Pacjentom z hemofilią powikłaną inhibitorem oferuje się immunotolerancję, która jest postępowaniem z wyboru w grupie chorych dotkniętych tym ciężkim powikłaniem. Pacjentów z zaawansowaną artropatią poddaje się planowym operacjom ortopedycznym, dzięki czemu mogą oni kontynuować aktywność zawodową. W ostatnich latach dokonano w Polsce u kilku pacjentów z hemofilią zabiegów transplantacji wątroby z powodu pierwotnego raka wątrobowokomórkowego na tle zakażenia HCV, do jakiego doszło wskutek przetaczania składników krwi w erze przed inaktywowanymi koncentratami czynników krzepnięcia.

Pomimo założeń powołania ośrodków leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne w poprzednim programie, ośrodki te nie zostały utworzone. Nie powstał także centralny rejestr chorych na skazy krwotoczne, który dostarczyłby danych epidemiologiczno demograficznych wykorzystywanych do planowania i alokacji zasobów niezbędnych do optymalnej realizacji Programu.

Dzięki realizacji kolejnych *Programów* sytuacja chorych na wrodzone skazy krwotoczne w Polsce uległa wyraźnej poprawie, ale wciąż nie dorównuje sytuacji takich chorych w innych krajach Unii Europejskiej.

2. Uzasadnienie podjęcia działań

Dwa główne problemy w uzyskaniu świadczeń zdrowotnych przez pacjentów z omawianymi w *Programie* chorobami, to: a) niedomogi organizacyjne, tj. brak sieci specjalistycznych ośrodków kreujących strategię leczniczą i nadzorujących efekty stosowanego leczenia w omawianej grupie pacjentów, innymi słowy zapewniających kompleksową opiekę nad pacjentami z hemofilią i pokrewnymi skazami krwotocznymi oraz b) wciąż niepełne zaopatrzenie w najnowocześniejsze koncentraty czynników krzepnięcia.

Ad. a). Konieczność wyspecjalizowania ośrodków zapewniających optymalną opiekę dla pacjentów ze skazami krwotocznymi w Polsce jest postulowana od lat w kolejnych edycjach *Narodowego Programu Hemofilii*. Obecnie leczeniem tej grupy pacjentów zajmują się lekarze pracujący w ośrodkach hematologicznych oraz onko-hematologii dziecięcej. Większość tych ośrodków zaspokaja jedynie podstawowe potrzeby pacjentów ze skazami krwotocznymi (dostęp do podstawowych testów laboratoryjnych, wstrzyknięcie koncentratu lub wydanie zapotrzebowania na odbiór koncentratu do leczenia domowego), a w przypadku wystąpienia poważniejszych problemów zdrowotnych, jak np. konieczność przeprowadzenia operacji chirurgicznej, hospitalizacji z powodu ciężkiego krwawienia, poprowadzenia programu wywołania tolerancji immunologicznej lub koordynacji leczenia różnych chorób współistniejących, pacjenci są kierowani do zaledwie kilku ośrodków zapewniających rzeczywistą kompleksową opiekę nad tą grupą chorych. Niejednokrotnie chorzy ci trafiają do placówek służby zdrowia które nie mają doświadczenia w leczeniu pacjentów ze skazami krwotocznymi, co prowadzi do opóźnień w diagnostyce i terapii. Chorzy na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne mają ograniczony dostęp do świadczeń specjalistycznych, często spotykają się z odmową wykonania nawet drobnych zabiegów inwazyjnych. Niezadawalający jest także nadzór nad leczeniem domowym.

Taka formuła powoduje, że pacjenci mają co prawda dość dobry dostęp do koncentratów czynników krzepnięcia, ale już nie do eksperckiej wiedzy, bez której optymalne wykorzystanie koncentratów czynników krzepnięcia dla dobra pacjentów nie jest możliwe.

Dlatego konieczne jest utworzenie sieci ośrodków, zapewniających wielospecjalistyczną opiekę nad chorymi na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne. Połączenie ośrodków systemem komputerowym, ułatwi współpracę pomiędzy ośrodkami oraz pozwoli gromadzić dane niezbędne do dalszego planowania działań medyczno-organizacyjnych w omawianym zakresie. Ponieważ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego reguluje warunki i wymagania dla realizacji leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych w dwóch poziomach referencyjności, powinny powstać ośrodki I i II stopnia referencyjności. W dalszej części Programu uszczegółowiono zapisy odnośnie organizacji systemu opieki medycznej nad omawianą grupą pacjentów.

Ad. b). W Polsce wciąż przeważa stosowanie osoczipochodnych (a nie rekombinowanych) koncentratów czynników krzepnięcia. Choć leki osoczipochodne są znacznie bezpieczniejsze niż 4 dekady temu, kiedy były przyczyną masowego zakażenia chorych na hemofilię groźnymi wirusami HCV i HIV, to jednak są mniej bezpieczne niż leki rekombinowane. Wynika to z faktu, że w ludzkim osoczu mogą pojawić się jak dotąd nieznane cząstki zakaźne, które zostaną przeniesione przez osoczipochodne koncentraty czynników krzepnięcia. Nadto, wciąż nie są znane całkowicie skuteczne metody inaktywacji wirusów bez otoczki lipidowej (np. HAV i parwovirus B19) oraz prionów.

W Polsce nie są dostępne koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu. Zagwarantowanie dostępu do tej grupy koncentratów poprawiłoby przestrzeganie zaleceń lekarskich odnośnie systematycznego podawania koncentratów czynników krzepnięcia w długoterminowej profilaktyce krwawień dzięki możliwości zredukowania częstotliwości wstrzyknień dożylnych. Jest to bardzo ważne zwłaszcza w grupie najmłodszych dzieci oraz osób starszych.

Z innych terapii innowacyjnych, wskazane jest zagwarantowanie dostępu do rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII pacjentom z nabytą hemofilią A, a w przyszłości – chorym na hemofilię A i B (także powikłaną inhibitorem czynnika VIII lub IX) do tzw. terapii niesubstytucyjnej (emicizumab będzie zarejestrowany w Europie w pierwszym kwartale 2018 r.) oraz terapii genowej (spodziewana rejestracja nie wcześniej niż za kilka lat).

Dalszy wzrost zaopatrzenia w koncentraty czynników krzepnięcia umożliwiłby upowszechnienie długoterminowej profilaktyki krwawień u tych pacjentów, którzy odnoszą z tej formy terapii największą korzyść; głównie chodzi o chorych na ciężką hemofilię A i B, wybranych pacjentów z umiarkowaną hemofilią A i B, nielicznych z łagodną hemofilią A i B, ciężkim fenotypem krwotocznym u chorych na afibrynogenemię, niedobory czynników V, VII, X i XIII, a w wybranych przypadkach także u pacjentów z chorobą von Willebranda, nabytym

zespołem von Willebranda, ciężkimi wrodzonymi trombocytopatiami oraz nabytą hemofilią A. W przypadku choroby von Willebranda ważne jest zagwarantowanie pacjentom z ciężkimi, nawracającymi krwawieniami i krwotokami śluzówkowymi dostępu do koncentratów o dużej zawartości czynnika von Willebranda w stosunku do czynnika VIII.

II. Dane epidemiologiczne

Dane oszacowano w oparciu o spis chorych na skazy krwotoczne prowadzony w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Tabela 1. Liczba chorych na hemofilię i chorobę von Willebranda w poszczególnych województwach (stan na 1.09.2017 r.) – *dane do uzupełnienia*

Województwo	Liczba chorych na hemofilię A	Liczba chorych na hemofilię B	Liczba chorych na chorobę von Willebranda
Dolnośląskie	137	26	28
Kujawsko Pomorskie	131	16	103
Lubelskie	196	24	110
Lubuskie	39	5	9
Łódzkie	166	25	102
Małopolskie	346	44	364
Mazowieckie	489	85	695
Opolskie	38	10	9
Podkarpackie	162	24	57
Podlaskie	63	12	53
Pomorskie	127	31	121
Śląskie	270	49	83
Świętokrzyskie	79	6	37
Warmińsko Mazurskie	82	14	32
Wielkopolskie	132	39	52
Zachodniopomorskie	77	27	57
RAZEM	2534 w tym 149 chorych z inhibitorem	437 w tym 4 chorych z inhibitorem	1841

Tabela 2 Liczba zarejestrowanych w Polsce chorych na rzadkie skazy krwotoczne. *dane do uzupełnienia*

Rodzaj skazy krwotocznej	Liczba chorych
Afibryogenemia	
Hipofibrynogenemia	
Hipodysfibrynogenemia	
Niedobór czynnika II	
Niedobór czynnika V	
Niedobór czynnika VII	

Niedobór czynnika IX	
Niedobór czynnika X	
Niedobór czynnika XI	
Niedobór czynnika XIII	
Złożony niedobór czynników	
Trombastenia Glanzmana	
Zespół Bernarda-Souliera	
Zaburzenia puli magazynowej płytek krwi	

III. Opis obecnego postępowania

Zasady leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy w Polsce opierają się na rekomendacjach opracowanych przez Grupę do Spraw Hemostazy przy Polskim Towarzystwie Hematologów i Transfuzjologów. Wytyczne te są zgodne z rekomendacjami europejskimi i światowymi.

Wykaz obowiązujących w Polsce rekomendacji dotyczących leczenia chorych na skazy krwotoczne.

1. Windyga J., K. Chojnowski K, Klukowska, Łętowska M, Mital A, Młynarski W, Musiał J, Peregud-Pogorzelski J, Podolak-Dawidziak M, Treliński J, Undas A, Urański T, Zdziarska J, Zawilska K. Część II: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie). Acta Hematol. Pol. 2017; 48(3) 137-159
2. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Musiał J, Peregud-Pogorzelski J, Podolak-Dawidziak M, Treliński J, Undas A, Urański T, Zdziarska J, Zawilska K. Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). Acta Haematol Pol. 2016;47(2): 86-114
3. Zawilska K, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Musiał J, Podolak-Dawidziak M, Undas A, Windyga J, Zdziarska J. w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie zalecenia postępowania w rzadkich niedoborach osoczowych czynników krzepnięcia. Hematologia, 2(4), 2011, 303-310
4. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Musiał J, Podolak-Dawidziak M, Undas A, Zdziarska J, Zawilska K. Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Med. Prakt., 2011, 10: 42-51
5. Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Windyga J, Zawilska K. Postępowanie w chorobie von Willebranda. Zalecenia

Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2008. Medycyna Praktyczna, wyd. specj. 12/2008

6. Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Musiał J, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Windyga J, Zdziarska J, Zawilska K. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część III: Zasady postępowania we wrodzonych zaburzeniach czynności płytek krwi. Acta Haematologica Polonica 2009, 40(3): 731-763

IV. Wskazanie rekomendacji (art. 48aa ust.5 lub 6 z dnia 27 sierpnia 2004r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, której zalecenia uwzględnia program polityki zdrowotnej)