

NOVOSTI V ZDRAVLJENJU HEMOFILIJE

NEW DEVELOPMENTS IN HAEMOPHILIA TREATMENT

AVTORICI / AUTHOR:

izr. prof. dr. Irena Preložnik Zupan, dr. med.
asist. Karla Reiner, dr. med.

*Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani.*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: irena.zupan@kclj.si

1 UVOD

Hemofilija je redka, recesivno dedna motnja v strjevanju krvi, vezana na kromosom X. Mutacijo običajno podedujejo moški po materi, v 30 % pa nastopi spontano, na novo. Pri hemofiliji A (HA) ima bolnik odsotno ali zmanjšano aktivnost strjevalnega faktorja VIII (FVIII), pri hemofiliji B (HB) pa faktorja IX (FIX). HA je pogostejša, predstavlja 80–85 % celotne populacije bolnikov. Glede na izmerjeno aktivnost FVIII/IX hemofilijo razdelimo v tri stopnje oz. oblike, težko, srednjo in lahko, z aktivnostjo FVIII/IX < 1% normalne vrednosti pri težki obliki, 1–5 % pri srednji in 5–40 % normalne vrednosti pri lahki obliki bolezni. Resnost in pogostost krvavitev sta različni in sovpadata s težo bolezni. Večina krvavitev predstavljajo krvavitve v velike sklepe (koleno, gleženj, komolec, redkeje ramenski sklep, zapestje, kolk) in/ali mišice. Pri težki stopnji bolezni so lahko krvavitve spontane,

POVZETEK

Zdravljenje hemofilije je v zadnjih letih doseglo nove mejnike. Tradicionalno nadomestno zdravljenje hemofilije s faktorji strjevanja krvi, pridobljenimi iz plazme darovalcev krvi, so v zadnjih desetih letih nadomestili novi načini zdravljenja, kot so rekombinantne molekule faktorjev VIII in IX s podaljšano razpolovno dobo ter nefaktorsko zdravljenje, vključno z bispecifičnim protitelesom emicizumabom, ki je edini že v redni klinični praksi. Ta pregled je posvečen novejšim oblikam zdravljenja, ki prispevajo k izboljšanju profilakse pri bolnikih s hemofilijo. Prvi del je osredotočen na trenutno stanje zdravljenja in slovenske razmere. V drugem delu se posvetimo pregledu novih možnosti zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:

faktorji strjevanja krvi, genska terapija, hemofilija A in B, nefaktorsko zdravljenje

ABSTRACT

Treatment of haemophilia has reached new milestones in recent years. The traditional replacement therapy of haemophilia with clotting factors derived from blood donor plasma has been replaced over the last ten years by new treatments such as recombinant factor VIII and IX molecules with extended half-life, and non-factor therapies including the bispecific antibody emicizumab, which is the only one already in routine clinical practice. This review focuses on newer treatments that contribute to improving prophylaxis in patients with haemophilia. The first part focuses on the current state of treatment and the Slovenian situation. In the second part, we focus on the review of new treatment options.

KEY WORDS:

blood clotting factors, gene therapy, haemophilia A and B, non-factorial treatment

sicer nastopijo že ob manjši poškodbi ali kirurškem posegu in so dolgotrajnejše (1).

V Sloveniji se v povprečju rodita do dva bolnika na leto s hemofilijo A/B (avtorjevi osebni podatki in poizvedovanje v slovenskem nacionalnem registru, marec 2023) (2, 3). Prevalenca v svetu je približno 100 bolnikov na milijon prebivalcev (4). V slovenskem registru imamo v marcu 2023



skupaj 231 bolnikov s hemofilijo A/B, HA 206 bolnikov (težka oblika 82, srednja 15, lahka 109), HB 25 bolnikov (težka 7, srednja 8, lahka 10) (avtorjevo poizvedovanje v slovenskem nacionalnem registru, marec 2023).

V zadnjih tridesetih letih je zdravljenje hemofilije močno napredovalo, s tem pa se je izboljšala kakovost življenja bolnikov in življenjska doba, ki se je praktično izenačila z zdravo populacijo (1). V članku prikazujemo sedanjí standard zdravljenja hemofilije v svetu in pri nas in nove oblike zdravljenja, ki prihajajo tudi že na slovensko tržišče.

2 TRENUTNO ZDRAVLJENJE HEMOFILIJ

2.1 OPTIMALNO ZDRAVLJENJE HEMOFILIJ DANES POSTAJA VSE BOLJ ZAPLETENO

Celostno oskrbo je treba uvesti takoj po postavitvi diagnoze (1, 5, 6). To vključuje odločitve o preventivi s koncentratí manjkajočih faktorjev ali drugimi zdravili, metode za zmanjšanje tveganja za krvavitve ter svetovanje glede psihosocialnih vprašanj in dedovanja bolezni. Izobraževanje o bo-

ALI STE VEDELI?

- Rekombinantni koagulacijski faktorji strjevanja krvi s podaljšanim delovanjem lahko podaljšajo interval med posameznimi aplikacijami faktorja ali povečajo raven faktorja strjevanja pred naslednjo aplikacijo.
- Monoklonsko protitelo, ki nadomesti FVIII v koagulacijski kaskadi, emicizumab, v Sloveniji uporabljamo od avgusta 2019. Pri bolnikih s hemofilijo A je znatno zmanjšal število spontaní krvavitve, ne glede na prisotnost inhibitornih protiteles. Daje se pod kožo in tudi zaradi načina aplikacije je mnogim bolnikom izboljšal kakovost življenja. Podatki o varnosti emicizumaba in o sočasni uporabi koagulacijskih faktorjev ter obvodnih zdravil so na voljo za nekaj let in so ugodni.
- Klinična preizkušanja genskega zdravljenja hemofilije so bila uspešna tako za hemofilijo A kot za hemofilijo B. V nekaterih primerih so bile dosežene zadovoljive ravni faktorja strjevanja, ki pa zaenkrat še niso dolgoročno stabilne.

lezni je pomembno za družine in skrbnike, zlasti tiste, ki imajo novorojenčke z novo diagnozo hemofilije, saj bo novorojenček prva oseba s hemofilijo v približno tretjini družin. Trenutno optimalna oblika zdravljenja bolnikov s težko obliko hemofilije je dolgotrajna redna profilaksa od zgodnjega otroštva do pozne starosti (5, 6). Ta pristop prepreči pogoste spontane krvavitve, zlasti v sklepe in s tem zmanjša razvoj kronične artropatije (1, 6). Redna, intravenska, aplikacija manjkajočega faktorja strjevanja krvi 2–4x/tedensko, oziroma 100–200x/letno, ki omogoča vzdrževanje aktivnosti faktorja nad 1 % in s tem prepreči spontane krvavitve, mnogokrat predstavlja izziv za bolnike in svojce. V Sloveniji trenutno za vse bolnike s HA in HB uporabljamo rekombinantne faktorje (rF) s standardnim ali podaljšanim razpolovnim časom, ki so za intravensko aplikacijo ter monoklonsko protitelo, emicizumab, ki nadomesti vlogo faktorja VIII v koagulacijski kaskadi in se daje v podkožje, kar je za mnoge bolnike s težkim žilnim dostopom zelo dobrodošlo (izkušnje avtorjev). Koagulacijskih faktorjev, pridobljenih iz plazme darovalcev, v Sloveniji ne uporabljamo več. Vsi hemofiliki v Sloveniji s težko obliko bolezni in pomemben delež bolnikov z zmerno težko obliko prejemajo redno profilaktično zdravljenje.

Pri 20–30 % bolnikov s HA (manj pri HB) se v prvih 20 do 150 aplikacijah faktorja lahko pojavijo tudi inhibitorna aloprotitelesa, ki predstavljajo resen, življenje ogrožajoč zaplet. V takšnih primerih dodatno nadomeščanje faktorja strjevanja nima učinka (7–10). Potrebna so obvodna zdravila, kot so aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (aPCC) ali rekombinantni FVII (rFVIIa). V zadnjih letih se uporablja monoklonsko protitelo, ki nadomešča FVIII v koagulacijski kaskadi in ga inhibitorji (alo-protitelesa) ne prepoznajo (10). Slovenska priporočila obravnave hemofilikov so na razpolago v Zdravniškem vestniku (11), vendar že potrebujejo obnovitev. Nova priporočila Svetovnega združenja za hemofilijo (WFH) so izšla 2020 in so temelj obravnave bolnikov po celem svetu (1). Na njih temelji tudi sodoben slovenski pristop obravnave bolnikov s hemofilijo.

2.2 KRONIČNA ARTROPATIJA RAZDELI BOLNIKE S HEMOFILJO V SLOVENIJI V TRI STAROSTNE SKUPINE

Bolnike s težko obliko hemofilije A in B danes lahko razdelimo v tri starostne skupine po kronični prizadetost velikih sklepov, zaradi vedno boljših možnosti zdravljenja skozi zadnjih 30 do 50 let. Bolniki, mlajši od 25 let, imajo primarno

profilakso (preventivno zdravljenje) od zgodnjega otroštva in zato praktično nimajo okvare velikih sklepov. Hodijo na redne obravnave k hematologu oziroma pediatru hematologu, kjer sprotno rešujemo vso aktualno problematiko. Bolniki v starosti med 25 in 45 let v zgodnjem otroštvu niso imeli možnosti preventivnega zdravljenja in imajo delno hemofilčno poliartropatijo, zato potrebujejo redno ortopedsko obravnavo in podporo ustrezne fizioterapije. Ob rednih pregledih pri hematologu spremljamo tudi pojav kroničnih boleznih sodobnega časa, kamor sodijo kardiovaskularne bolezni, metabolne bolezni in rak (12). Bolniki, starejši od 45 let, imajo hudo hemofilčno poliartropatijo, so invalidi in seveda potrebujejo še bolj intenzivno vodenje vseh problemov, mnogo operativnih posegov, redno fizioterapijo kot tudi ostalo redno specialistično podporo. To obravnavo koordiniramo hematologi, ki pri celotni oskrbi vedno priskočimo na pomoč, štiriindvajset ur na dan, sedem dni v tednu (24/7), kjerkoli v Sloveniji se s hemofilikom karkoli zgodi. Osnovni pristop do hemofilika je za vse pridružene bolezni, poškodbe, krvave posege enak kot pri bolniku brez hemofilije, vendar mora vedno sodelovati hematolog, da ustrezno uredi hemostazo in jo vodi ves čas zdravljenja pridružene bolezni. Vse pomembnejše obravnave potekajo v UKC Ljubljana, saj imamo tukaj ustrezne specializirane laboratorije za 24-urno spremljanje aktivnosti manjkajočih faktorjev strjevanja krvi in možen pojav inhibičnih protiteles ter ukrepanje.

2.3 ŽIVLJENJSKA DOBA HEMOFILIKOV S TEŽKO OBLIKO BOLEZNI

Uvedba preventivnega načina zdravljenja hemofilije z varnimi plazemskimi ali rekombinantnimi koagulacijskimi faktorji, uspešno zdravljenje okužb, kot sta hepatitis C in HIV, ter boljša in celovita oskrba hemofilikov nasploh v Centrih za hemofilijo, je podaljšala življenjsko dobo, ki se je že skoraj približala povprečni doseženi starosti splošne populacije (4, 13). V Sloveniji imamo takšen Center za hemofilijo v UKC Ljubljana, ki je razdeljen na pediatrični in internistični del. Zaradi krajše življenjske dobe hemofiliki še pred nekaj leti niso imeli težav z obolenji sodobnega časa. V zadnjih letih se je to spremenilo in v ta namen potrebujejo še bolj celovito obravnavo kadarkoli pride do takšnih stanj. Hematologi vedno sodelujemo z drugimi specialisti, kadar hemofiliki potrebujejo zdravljenje katerekoli od kroničnih ali akutnih obolenj ob hemofiliji. Še do nedavnega se je mislilo, da so bolniki s hemofilijo, zaradi manjše koagulabilnosti krvi, manj ogroženi za kardiovaskularna obolenja, ki so glavni vzrok smrti v razvitem svetu. Kaže pa, da ateroskle-

roza hemofilike prizadene podobno kot nehemofilike, podobna je tudi prevalenca dejavnikov tveganja za ishemično bolezen srca pri obeh skupinah (14).

3 PREGLED NOVIH OBLIK ZDRAVLJENJA HEMOFILIJE

Obstajata dve glavni strategiji obvladovanja nagnjenosti h krvavitvam pri hemofiliji, pri vsaki od njiju pa je v razvoju več možnih pristopov (slika 1) (15–18):

I – povečanje aktivnosti manjkajočega faktorja:

- gensko zdravljenje, ki nadomešča manjkajoči faktor koagulacije,
- celično zdravljenje, ki lahko proizvaja manjkajoči faktor,
- modifikacije faktorjev, kot sta podaljšanje razpolovnega časa ali podkožno dajanje,
- nadomestki faktorja, kot so bispecifična monoklonska protitelesa.

II – zmanjšanje delovanja endogenih inhibitorjev v koagulacijski kaskadi in na ta način ponovna vzpostavitev ravnovesja v hemostazi:

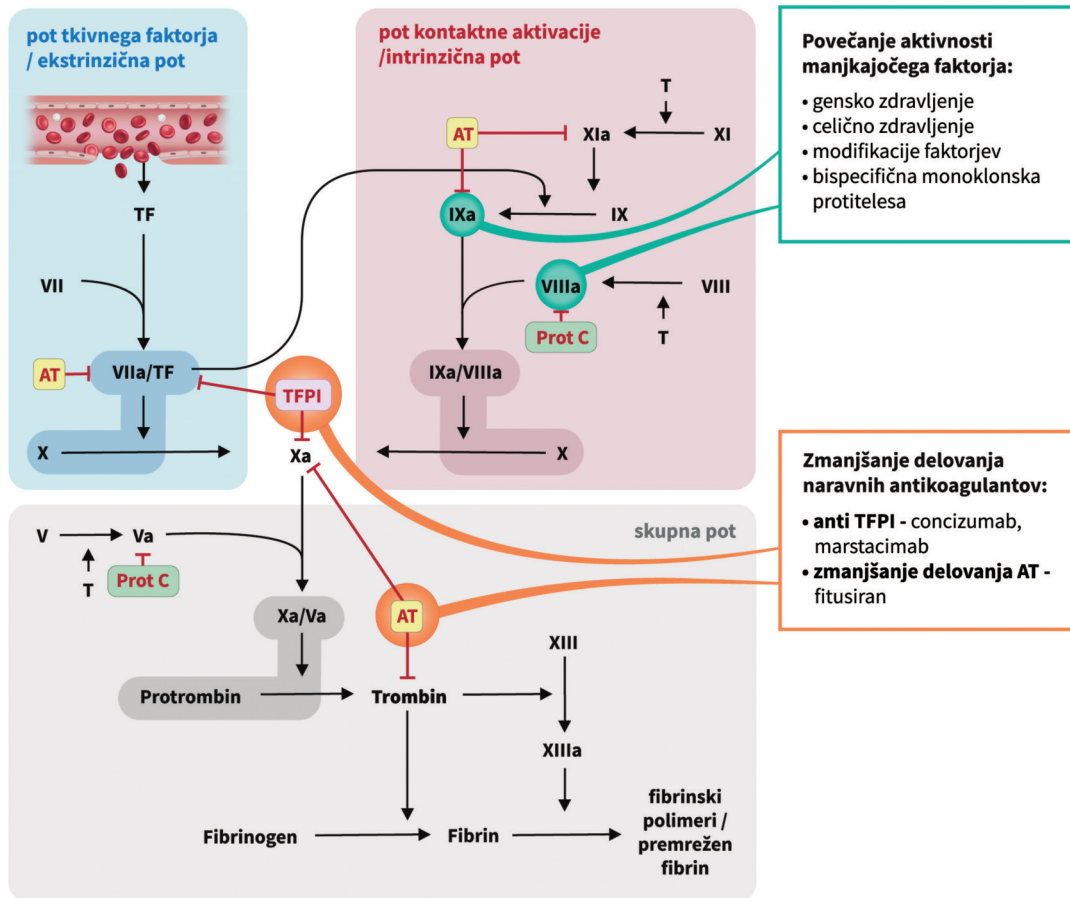
- monoklonska protitelesa ali majhne molekule, ki blokirajo njihovo delovanje,
- RNK zdravila za zmanjšanje ravni ciljnih antikoagulantov.

3.1 POVEČANJE AKTIVNOSTI MANJKAJOČEGA FAKTORJA

3.1.1 Gensko zdravljenje hemofilije

Hemofilija je na nek način idealna bolezen za gensko zdravljenje. Običajno gre za mutacijo enega gena in že minimalen porast aktivnosti manjkajočega faktorja strjevanja (npr. $\geq 5\%$) pomembno izboljša klinično sliko bolnika, pri čemer iz težke oblike bolezni naredimo lahko. V različnih državah po svetu potekajo prizadevanja za uvedbo pristopov genskega zdravljenja hemofilije (15). Z gensko terapijo se v celice vnese tuja (eksogena) DNK, ki se lahko uporabi za proizvodnjo pomanjkljive beljakovine. Ta lahko vključuje gen za naravno obliko manjkajočega faktorja ali spremenjen gen z izboljšanimi lastnostmi, kot sta večja aktivnost ali daljša razpolovna doba (16). Ker faktor kroži v krvnem obtoku, se lahko DNK prenese v celice, ki imajo dostop do krvnega obtoka. Hepatociti veljajo za primerno ciljno celico za transdukcijo vektorja, ker jetra predstavljajo mesto sinteze večine faktorjev strjevanja krvi, vključno z endogenim faktorjem IX. Endogeni faktor VIII proizvajajo endotelijske





Slika 1. Shema sodobnega modela koagulacijske kaskade in inhibitorji koagulacije, antitrombin (AT), protein C (prot C) in inhibitor poti tkivnega faktorja (TFPI) na mestu delovanja v koagulacijski kaskadi (11). V modrem in rumenem okviru so navedeni novi pristopi k zdravljenju hemofilije in njihovo mesto delovanja. TF – tkivni faktor. Sliko izrisala Dora Rupčič.

Figure 1. Schematic of a modern model of the coagulation cascade and the coagulation inhibitors, antithrombin (AT), protein C (prot C) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) at the site of action in the coagulation cascade (11). The blue and yellow boxes indicate new approaches to the treatment of haemophilia and their site of action. TF – tissue factor. Figure made by Dora Rupčič.

celice v jetrih. Pri genskem zdravljenju se v hepatocite prenesajo konstrukti/transgeni za F8 in F9, obdani z virusno kapsido. Za zdravljenje hemofilije so najbolj v uporabi z adeno virusi povezani vektorji (AAV vektorji). Konstrukti za gensko terapijo se običajno dajejo intravensko in se prenesajo v ciljne celice, za katere ima vektor tropizem. Po aplikaciji sledi skrbno spremljanje zaradi pojava neželenih učinkov, vključno s kratkotrajnimi reakcijami, povezanimi z infuzijo, in dolgotrajnim zvišanjem transaminaz. Zdi se, da je dovolj povečati aktivnost manjkajočega faktorja na 30–40 %. Meritve učinkovitosti, vključno z ravnmi faktorjev in krvavitvami, se spremljajo v daljšem obdobju. Trajnost odziva ni bila dokončno ugotovljena za noben izdelek za gensko zdravljenje. V najnaprednejšem preskušanju pri pomanj-

kanju faktorja VIII so opazili, da raven faktorja VIII sčasoma upada (15–18). Februarja 2023 je Evropska komisija odobrila prvo gensko terapijo za hemofilijo B, HEMGENIX® družbe CSL (19).

3.1.2 Celično zdravljenje

Pri celičnem zdravljenju se v bolnika vnesejo intaktne celice, za razliko od genskega zdravljenja, kjer se manipulira z geni koagulacijskih faktorjev. Uporabljajo avtologne ali tuje celice. Izven telesa jih ustrezno pripravijo s podobnimi metodologijami kot za gensko zdravljenje, tuje celice potrebujejo še imunsko obdelavo, da ne pride do zavrnitve in jih nato ponovno uvedejo v telo (17, 18). Zaenkrat gre za predklinične raziskave.

3.1.3 Faktorji s podaljšanim razpolovnim časom

Razpolovni čas FVIII v plazmi je 10 do 12 ur, FIX pa 16 do 18 ur (1, 11, 13). Na voljo je več modifikacij faktorjev za podaljšanje razpolovnega časa, rekombinantna fuzija z imunoglobulinskim območjem Fc ali albuminom ter PEGilacija (kovalentno vezanje polietilen glikola (PEG) na določenih točkah molekule F) (20–22). Glavna prednost je podaljšan interval med odmerki, kar zmanjšuje obremenitve bolnika, povezane z intravenskim dostopom. Te oblike faktorjev že uporabljamo v redni klinični praksi. Izboljšale so zlasti razpolovno dobo FIX, manj FVIII zaradi njegove potrebe po vezavi von Willebrandovega faktorja (vWF), ki FVIII nudi stabilnost. Sedaj prihaja na svetovno tržišče tudi ta različica rFVIII, vezanega na del vWF, ki pomembno podaljša razpolovni čas FVIII. Te oblike faktorjev se zaenkrat aplicirajo venozno (20–22).

3.1.4 Nadomestki za koagulacijske faktorje oz. nefaktorsko zdravljenje, ki pospeši koagulacijsko pot

Bispecifična humanizirana monoklonska protitelesa

– emicizumab je bispecifično humanizirano monoklonsko protitelo, ki se uporablja za profilakso pri hemofiliji A. Mim8 je še eno bispecifično protitelo v razvoju, ki prav tako nadomešča vlogo faktorja VIIIa pri združevanju faktorja XIa in faktorja X. Podobno kot emicizumab se lahko daje podkožno pri osebah s hemofilijo A, tako z inhibitorji kot brez njih (17, 18, 22).

3.2 Zmanjšanje aktivnosti naravnih antikoagulantov (uravnavanje ravnotežja hemostaze)

Pri nekaterih bolnikih s hemofilijo, ki imajo prirojeno trombofilijo, so opazili manj pogoste ali blažje krvavitve (17, 18). To je privedlo do razvoja pristopov zdravljenja, ki ciljajo na endogene antikoagulantne beljakovine (naravne inhibitorje koagulacije), s čimer se ponovno vzpostavi ravnovesje med prokoagulantnimi in antikoagulantnimi dejavniki v koagulacijski kaskadi. Inhibitor poti tkivnega faktorja (TFPI), antitrombin (AT), protein C in protein S so bili cilj tega terapevtskega pristopa. Ker povečujejo nastajanje trombina na splošno in ne s popraviljem pomanjkanja določenega dejavnika, lahko ti pristopi k zdravljenju zmanjšajo krvavitve ne glede na pomanjkanje koagulacijskega faktorja (22).

3.2.1 Anti-TFPI

TFPI je naravni zaviralec koagulacije, ki preprečuje nenadzorovano krepitev kaskade strjevanja krvi. Deluje na dva načina, in sicer zavira faktor Xa in preprečuje nastajanje

faktorja Xa po ekstrinzični poti (zavira kompleks tkivni faktor in FVIIa) (23). **Concizumab** je monoklonsko protitelo proti TFPI, ki se lahko daje podkožno (kot v kliničnih preskušanjih) ali intravensko. Učinkovit je pri HA in HB. Zaradi pojava trombotičnih dogodkov je bilo sprva klinično preizkušanje ustavljeno, kasneje pa ponovno uvedeno (17, 18, 22). **Marstacimab** je še ena različica anti-TFPI, ki se preizkuša (18).

3.2.2 Zmanjšanje delovanja AT

AT je naravni antikoagulant, ki zavira trombin (faktor IIa), faktor Xa in druge serinske proteaze v koagulacijski kaskadi, kot je faktor IXa (23). Zmanjšana aktivnost AT lahko povzroči protrombotično stanje. **Fitusiran** je majhna moteča molekula RNA (siRNA), ki pred translacijo razgradi mRNA, ki kodira AT. Lahko se ga daje pod kožo in je učinkovit pri HA in HB. Predhodna farmakokinetična analiza je pokazala, da ima zdravilo kratko razpolovno dobo v plazmi (tri do pet ur), zmanjšanje ravni AT pa traja več tednov. Študije z zdravilom še potekajo (17, 18, 22).

4 SKLEP

Standardno zdravljenje hemofilije v modernem času pomeni redno profilaktično dajanje manjkajočega faktorja strjevanja krvi intravensko. HA lahko profilaktično zdravimo tudi z monoklonskim protitelesom, emicizumabom, ki nadomešča delovanje FVIII in se daje pod kožo. Nove možnosti zdravljenja hemofilije temeljijo na novih mehanizmih delovanja, ki omogočajo bolnikom vedno boljše zaščito pred krvavitvami s tem pa tudi boljše kakovost življenja.

5 LITERATURA

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 1–158.
2. <https://njz.si/podatki/porocilo-registra-hemofilikov/>; Pristop 9. 4. 2023.
3. <https://www.statista.com/statistics/963522/share-of-people-with-hemophilia-in-slovenia-by-age/>; Pristop 9. 4. 2023.
4. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I & Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010; 16: 20–32.

5. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias—From royal genes to gene therapy. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1773–9.
6. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: Diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet.* 2016; 388: 187–97.
7. Wight J, Paisley S: The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia.* 2003; 9: 418–35.
8. Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R: Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors—twenty years, 'Bonn protocol'. *Vox Sang.* 1996; 70 (Suppl 1): 30–5.
9. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al.: A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016; 374: 2054–64.
10. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, et al.: European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13: 66.
11. Benedik Dolničar M, Faganel Kotnik B, Kitanovski L, Jazbec J, Preložnik Zupan I, Anžej Doma S, et al. Nacionalna priporočila za obravnavo bolnikov s hemofilijo. *Zdrav Vestn.* 2017; 86:422–88.
12. Venkat Narayan KM, Ali MK, Koplan JP. Global Noncommunicable Diseases — Where Worlds Meet. *N Engl J Med.* 2010;363(13):1196-8.
13. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, et al. *Haemophilia.* *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 24;7(1):45.
14. Anžej Doma S, Preložnik Zupan I, Andoljšek D, Benedik Dolničar M. Staranje bolnikov s hudo obliko hemofilije: zapleti in pridružene bolezni. *Zdrav Vestn.* 2012; 81:153-60.
15. Reiss UM, Mahlangu J, Ohmori T, Ozelo MC, Srivastava A, Zhang L. Haemophilia gene therapy - Update on new country initiatives. *Haemophilia.* 2022;28 Suppl 4:61.
16. Sidonio RF Jr, Pipe SW, Callaghan MU, et al. Discussing investigational AAV gene therapy with hemophilia patients: A guide. *Blood Rev.* 2021;47:100759.
17. Nogami K, Shima M. Current and future therapies for haemophilia - Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol.* 2023 Jan;200(1):23-34.
18. Hoots WK. Gene therapy and other investigational approaches for hemophilia. www.uptodate.com. Pristop: 13.3.2023.
19. <https://www.labiotech.eu/trends-news/european-commission-first-gene-therapy-hemophilia-b/>; Pristop 9.4.2023.
20. Powell JS, Josephson NC, Quon D, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood.* 2012;119(13):3031.
21. Brand B, Gruppo R, Wynn TT, et al. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia.* 2016 Jul;22(4):e251-8.
22. Franchini M, Mannucci PM. The More Recent History of Hemophilia Treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2022 Nov;48(8):904-10.
23. Preložnik Zupan I, Anžej Doma S, Faganel Kotnik B, Renner K, Fink M, Podgornik H, et al. Hemostaza skozi klinične primere. 1. izd. Ljubljana: Združenje hematologov Slovenije, 2022.