



BIULETYN INFORMACYJNY

Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię

NR 2 (43)

LATO 2012

Drugi w tym roku numer Biuletynu zdominowały dwa tematy. Pierwszy wynika z kalendarza. Od wielu lat na całym świecie 17 kwietnia to Międzynarodowy Dzień Chorych na Hemofilię. Również nasze Stowarzyszenie zorganizowało kilka imprez z tej okazji. Opisujemy, jak to wyglądało w Warszawie i Poznaniu [1].

Bardziej uniwersalny charakter ma nasz drugi temat przewodni. Obszernie piszemy o perspektywach leczenia hemofilii, przedstawiając trwające obecnie liczne badania kliniczne nowych rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia, jak również metody terapii genowej [3 i 5]. Jak dotąd ten nadzwyczajny postęp w metodach leczenia hemofilii pozostaje zupełnie bez wpływu na sposób myślenia polskich decydentów odpowiedzialnych za kluczowe rozwiązania w tej dziedzinie, dlatego zamieszczamy też osobisty komentarz [4].

Zachęcam również gorąco do lektury pozostałych teksów. Dr Michał Jamrozik opisuje kompleksowe leczenie skaz krwotocznych na Śląsku [2] – warto, by inne ośrodki wzięły z tego przykład. Dla porównania jest też informacja o leczeniu hemofilii we Francji [10]. Rodzicom polecam artykuł o znaczeniu ruchu dla zdrowia dzieci [6], a kobietom – artykuły [7] i [9]. O sztucznej krwi piszemy w tekście [12]. Rekomendujemy również najnowszą książkę wydaną przez nasze Stowarzyszenie [11].

Nie zabrakło chwili relaksu – jolka na samym końcu numeru.

Adam Sumera

[1] ŚWIATOWY DZIEŃ CHORYCH NA HEMOFILIĘ

Warszawa

17 marca br. w Centrum Prasowym PAP przy ul. Brackiej odbyła się zorganizowana przez nasze Stowarzyszenie konferencja prasowa „Leczenie hemofilii w Polsce: sukcesy i wyzwania”. Prezentacje wygłosili specjaliści – prof. Jerzy Windyga i dr hab. Anna Klukowska, a swoimi problemami dzielili się sami chorzy i ich rodzice.



Na zdjęciu chorzy na hemofilię Alan Górski, Tadeusz Majzer i Paweł Kurp.

W dyskusji mówiono m.in. o ograniczonym dostępie do najbezpieczniejszych obecnie leków – czynników rekombinowanych. Podkreślano konieczność jak najszybszego rozszerzenia leczenia profilaktycznego, tak by objąć nim młodych ludzi do 26 roku życia, by dać im możliwość niezakłóconego wylewami ukończenia studiów i zdobycia zawodu. Zwracano także uwagę na niską wycenę świadczeń medycznych związanych z leczeniem hemofilii, co powoduje, że szpitalom po prostu nie opłaca się leczyć chorych na hemofilię.



Patronat honorowy nad konferencją objęło Ministerstwo Zdrowia.

Poznań

17 kwietnia to Światowy Dzień Chorych na Hemofilię (*World Hemophilia Day*). W Polsce jest on dobrą okazją, by przypomnieć o nierozwiązanych aspektach leczenia hemofilii w naszym kraju. W tym roku, równoległe z warszawską konferencją i panelem dyskusyjnym umożliwiającym wymianę osobistych doświadczeń z hemofilią, minikonferencja i towarzysząca jej dyskusja odbyły się także w Poznaniu.



Po krótkiej prezentacji działalności Poznańskiego Koła Terenowego PSCH i najnowszych publikacji Stowarzyszenia, swym doświadczeniem w pomaganiu pacjentom z hemofilią podzieliła się bardzo doświadczona pielęgniarka ze szpitala im. Strusia, pani Mariola Szajek, korygując m.in. nieprawidłowe nawyki pacjentów (większość chorych szczerze przyznała na przykład, że nie weryfikuje dat ważności na fiolkach i nie czyta etykiet). Wielkim zainteresowaniem cieszył się wykład pani profesor Krystyny Zawilskiej, także ze szpitala im. Strusia, poświęcony aspektom leczenia pacjentów dorosłych. Najważniejszą częścią spotkania dla rodziców dzieci chorych na hemofilię było wystąpienie pani doktor Haliny Bobrowskiej i jej nieocenione spostrzeżenia wynikające z długoletniej pracy z małymi dziećmi chorymi na hemofilię.

Szczególnie dużo emocji wywołała zmiana lokalizacji szpitala im. Strusia, w którym leczeni są pacjenci dorośli. Sporo obaw budzi także opieka nad pacjentami w czasie Euro 2012, bowiem Poznań jest jednym z miejsc meczowych i jednocześnie referencyjnym ośrodkiem leczenia chorych na hemofilię. Wspomniany temat podjęły również poznańskie media: radio Merkury, „Gazeta Wyborcza”, „Głos Wielkopolski”, a ostatnio dwukrotnie poznański oddział TVP. Euro 2012 będzie również okazją do konfrontacji poziomu leczenia hemofilii w naszym kraju z opieką medyczną gwarantowaną w innych krajach.

Bernadetta Pieczyńska

O hemofilii w mediach

Dzień Chorych na Hemofilię zaowocował też sporą liczbą artykułów prasowych, audycji radiowych i telewizyjnych. Nie sposób odnotować tu ich wszystkich, wspomnimy więc tylko o jednej audycji, wyemitowanej 15 kwietnia w stacji Polsat News. Wzięli w niej udział dr hab. Anna Klukowska, Bogdan Gajewski, Agnieszka Cybulska z synem Jasiem oraz Magdalena i Arkadiusz Zdrodowscy z synkiem Kaziem. Mówiono przede wszystkim o kwestiach związanych z leczeniem profilaktycznym w hemofilii, a końcowym przesłaniem audycji był apel o wydłużenie profilaktyki do 26 roku życia, by umożliwić młodym ludziom ukończenie studiów i zdobycie zawodu.

(as)

[2] KOMPLEKSOWE LECZENIE SKAZ KRWOTOCZNYCH NA ŚLĄSKU

W dniach 20–21 kwietnia br. odbyła się organizowana przez Klinikę Hematologii i Transplantacji Szpiku w Katowicach konferencja naukowa „Zaburzenia krzepnięcia – wybrane zagadnienia” w ramach Śląskich Spotkań Hematologicznych. Wykładowcami byli wybitni polscy eksperci z dziedziny zaburzeń krzepnięcia krwi (m.in. prof. Krystyna Zawilska, prof. Jerzy Windyga). Wśród patronów konferencji było Katowickie Koło Terenowe PSCH.

Oprócz tematów ściśle dotyczących zagadnień hematologicznych (rozsiarne krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, nabyta hemofilia, profilaktyka w hemofilii wrodzonej) przedstawiono panel dotyczący szeroko rozumianego kompleksowego leczenia hemofilii.

Jednym z przesłań konferencji było podsumowanie i przedstawienie aktualnych możliwości diagnostycznych i dostępu do poszczególnych elementów opieki nad dorosłym chorym z wrodzoną skazą krwotoczną na Śląsku.

Kluczowym elementem leczenia skaz krwotocznych jest sprawnie działająca pracownia hemostazy. Została ona w ostatnich tygodniach utworzona w Laboratorium Centralnym Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego przy ul. Francuskiej w Katowicach. Zakupiono nowy sprzęt oraz zestawy odczynników. Przeszkolony, młody i bardzo zaangażowany personel pracowni przeprowadza oznaczenia szerokiego wachlarza czynników krzepnięcia zarówno do diagnozowania świeżo rozpoznawanych skaz krwotocznych, jak i do monitorowania leczenia. Dostępność do badań umożliwia wykonywanie badań u pacjentów hospitalizowanych w Klinice lub będących pod opieką Wojewódzkiej Poradni Hematologicznej. Istnieje również możliwość przeprowadzania oznaczeń w trybie nagłym u chorych hospitalizowanych w dowolnym szpitalu na terenie województwa, którzy wymagają zabiegów operacyjnych

pilnych i planowych.

Kolejnym bardzo ważnym zagadnieniem jest leczenie artropatii hemofilowej u chorych z postaciami ciężkimi i umiarkowanymi skaz krwotocznych. W pierwszym dniu konferencji odbyły się warsztaty dla Poradni Rehabilitacyjnej w Zespole Wojewódzkich Przychodni Specjalistycznych w Katowicach przy ul. Powstańców. Prowadzili je terapeuci z pobliskiego Krakowskiego Centrum Rehabilitacji. Po włączeniu krótkoterminowej profilaktyki wtórnej chorzy na hemofilię z województwa śląskiego mogą skorzystać z opracowywanych indywidualnie zestawów ćwiczeń. Mogą być rehabilitowani zarówno po zabiegach endoprotezowania stawów, jak i w ramach leczenia zachowawczego.

U chorych z zapaleniem i przerostem błony maziowej stawów, zwłaszcza kolanowych, gdy krwawienia nawracają mimo leczenia profilaktycznego, można wykonywać zabieg synowektomii radioizotopowej. Celem wstrzykiwanego do jamy stawowej izotopu jest zniszczenie przerośniętej błony maziowej. Po kwalifikacji przez ortopedę i przygotowaniu hematologicznym pod osłoną czynnika krzepnięcia, synowiortezy wykonuje Zakład Medycyny Nuklearnej Clinica Medica w Tychach. Wojewódzka Poradnia Hematologiczna w Katowicach współpracuje na bieżąco z tuskim ośrodkiem.

Z racji bliskiego sąsiedztwa Krakowskiego Centrum Rehabilitacji, swoje doświadczenia dotyczące wykonanych do tej pory zabiegów omówił ordynator Oddziału Ortopedii dr Jerzy Mirosław Jaworski oraz ordynator Oddziału Rehabilitacji dr Konrad J. Bernacki. Wielu dotychczasowych pacjentów Centrum pochodzi ze Śląska; mogą oni również korzystać z katowickiej Poradni Rehabilitacyjnej. Chorych zakwalifikowanych do kolejnych zabiegów będzie wstępnie przygotowywała Wojewódzka Poradnia Hematologiczna w Katowicach we współpracy z Poradnią Hematologiczną w Krakowie.

Uroczystym podsumowaniem Dnia Chorego na Hemofilię na Śląsku było spotkanie z chorymi zorganizowane 22 kwietnia br. przez Katowickie Koło Terenowe PSCH. Dotyczyło zasad dziedziczenia skaz krwotocznych, objawów i leczenia krwawień oraz problemów psychologicznych u kobiet. W czasie sesji dla dorosłych, dzieci mogły puścić wodze fantazji, tworząc prace plastyczne pod opieką mamy jednego z chłopców z hemofilią. Uczestnicy zajęć malowali farbami akrylowymi na podobrazu, mając do dyspozycji własną sztalugę, paletę, całą gamę kolorów, i bogactwo rozmiarów pędzli. Poznali turecką metodę malowania na wodzie Ebru, tworząc prace zasługujące na miano małych dzieł sztuki

Więcej szczegółów na temat konferencji oraz organizacji leczenia na stronie www.hemofilia.katowice.pl

Michał Jamrozik

[3] PERSPEKTYWY LECZENIA

Nigdy wcześniej nie trwały równoczesne prace nad tyloma różnymi rodzajami czynników krzepnięcia. Za czasopismem „Hemophilia Today” przytaczamy trzy zestawienia – osobno dla czynnika VIII, czynnika IX i dla leków stosowanych przy inhibitorze (pierwsze dwie tabele na osobnej wkładce, trzecią w tekście).

Doliczyliśmy się, że aktualne badania dotyczą 23 różnych rodzajów terapii – dziewięciu związanych z hemofilią B (w tym mieszczą się dwie obiecujące metody terapii genowej), ośmiu dla hemofilii A i choroby von Willebranda, a także sześciu terapii omijających dla chorych z inhibitorem. Niektóre z nich są jeszcze w stadium przedklinicznym, kiedy to badania prowadzi się na myszach i innych zwierzętach, ale wiele jest już w trzeciej fazie badań klinicznych z udziałem pacjentów – jest to ostatni etap przed wprowadzeniem produktu na rynek. Jeżeli wyniki badań okażą się pomyślne, są szanse, że niektóre z nich będą dostępne w 2015 r.

Wydłużony czas działania

Wprowadzenie czynników o dłuższym działaniu może istotnie poprawić leczenie hemofilii. Potrzebne jest jeszcze potwierdzenie w badaniach klinicznych, ale dotychczasowe doniesienia mówią o tym, że czas półtrwania czynnika IX udało się wydłużyć trzykrotnie, czynnika VIII

– dwukrotnie, a rekombinowanego czynnika VIIa – aż ośmiokrotnie. To oznaczałoby, że czynnik będzie można podawać rzadziej; dodatkowo w leczeniu profilaktycznym możliwe byłoby podniesienie dolnej wartości, do jakiej spada poziom czynnika w organizmie między przetoczeniami. Obecnie dąży się do tego, żeby ta wartość w każdym momencie przekraczała 1% normy. Czy lekarze uznają, że 1% to wystarczająco wysoka granica, czy też może spróbują zrewidować ten pogląd?

Silniej działające leki

Niektóre z opracowywanych czynników mają silniej działać i skuteczniej przeciwdziałać wylewom. Jest to zwłaszcza istotne w przypadku chorych z inhibitorem – dostępne obecnie metody leczenia tych pacjentów są mniej skuteczne od metod stosowanych u chorych bez inhibitora.

Rozszerzenie oferty firm farmaceutycznych

Kilka firm dąży do rozszerzenia swojej oferty, tak by móc zaproponować produkty we wszystkich trzech kategoriach – hemofilia A, hemofilia B i leki omijające inhibitor, a nie tylko w jednej czy dwóch, jak obecnie. To powinno doprowadzić do większej podaży i silniejszej konkurencji. Na rynku światowym, co roku rosnącym o 8 procent, jest to wartościowe zjawisko. Choć nie wszystkie ze wspomnianych tu produktów dotrą do fazy produkcji, wiele z nich jest bardzo obiecujących.

Redakcja „Hemophilia Today” deklaruje, że będzie zamieszczać w sieci aktualizacje danych, które tu przywołujemy. Adres, pod którym będzie można znaleźć te aktualizacje, to www.hemophilia.ca/en/safe--secure-blood-supply

Trwające badania – czynnik VIII i czynnik von Willebranda (stan na styczeń 2012 r.):

Nazwa	Firma	Typ	Badania kliniczne
rFVIII Fc (BII B031)	Biogen Idec/Swedish Orphan Biovitrum (Sobi)	rekombinowany czynnik VIII	fazę I/II ukończono w lipcu 2011, fazę III rozpoczęto pod koniec 2011
OPIS: metoda fuzji Fc łączy cząsteczkę czynnika VIII z cząsteczką rekombinowanej ludzkiej immunoglobuliny, by wydłużyć czas półtrwania. W fazie I/II wykazano wzrost tego czasu o 1,7 raza w porównaniu z preparatem Advate (Baxter).			
Bax 111	Baxter	rekombinowany czynnik vW	fazę III rozpoczęto w październiku 2011
OPIS: rekombinowany czynnik von Willebranda			
BAY81-8973	Bayer	rekombinowany czynnik VIII	faza III w przygotowaniu
OPIS: czynnik VIII trzeciej generacji, o cząsteczce pełnej długości, produkowany bez kontaktu z ludzkimi i zwierzęcymi białkami, o normalnym czasie półtrwania.			
NC 0155-0000-0004	Novo Nordisk	rekombinowany czynnik VIII	faza III w przygotowaniu
OPIS: czynnik VIII trzeciej generacji produkowany bez kontaktu z ludzkim białkiem, o normalnym czasie półtrwania.			
Human-cl rhFVIII	Octapharma	rekombinowany czynnik VIII	faza III w przygotowaniu
OPIS: pierwszy rekombinowany czynnik VIII o cząsteczce poddanej modyfikacjom potranslacyjnym, które upodabniają ją do ludzkiego czynnika VIII, niezawierający pozostałości białek chomika. Ma normalny czas półtrwania.			
NNC 0129-0000-1003 (N8)	Novo Nordisk	rekombinowany czynnik VIII	faza III w przygotowaniu
OPIS: glikopegylowany czynnik VIII; ma mieć wydłużony czas półtrwania, co pozwoli na rzadsze przetoczenia.			

BAY94-9027	Bayer	rekombinowany czynnik VIII	fazę I zakończono pod koniec 2011
OPIS: pegylowany, długo działający czynnik VIII o cząsteczce pełnej długości, wolny od albumin. Celem jest wydłużenie czasu półtrwania, by zmniejszyć częstość przetoczeń.			
Bax 855	Baxter	rekombinowany czynnik VIII	rozpoczęto fazę I
OPIS: pegylowany, długo działający czynnik VIII o cząsteczce pełnej długości, wolny od albumin. Celem jest wydłużenie czasu półtrwania, by zmniejszyć częstość przetoczeń.			

Trwające badania – czynnik IX (stan na styczeń 2012 r.):

Nazwa	Firma	Typ	Badania kliniczne
rFIXFc (BIIB029)	Biogen Idec / Swedish Orphan Biovitrum (Sobi)	rekombinowany czynnik IX	fazę I/II zakończono w lipcu 2010. Fazę III rozpoczęto na początku 2011. Pacjenci, którzy uczestniczyli w fazie III, wezmą udział w dalszym badaniu w lutym 2012
OPIS: metoda fuzji Fc łączy cząsteczkę czynnika IX z cząsteczką rekombinowanej ludzkiej immunoglobuliny, by wydłużyć czas półtrwania. Badania w fazie I/II wykazały trzykrotnie dłuższy czas półtrwania w porównaniu z istniejącymi lekami. Odzysk czynnika we krwi (<i>recovery</i>) był porównywalny z osoczopochodnymi koncentratami czynnika IX.			
IB 1001	Inspiration Biopharmaceuticals / Ipsen	rekombinowany czynnik IX	fazę III zakończono w październiku 2011; zgłoszono wniosek o dopuszczenie na rynek europejski
OPIS: rekombinowany czynnik IX trzeciej generacji produkowany bez kontaktu z białkiem ludzkim i zwierzęcym, o normalnym czasie półtrwania. Celem firmy jest zwiększenie podaży na świecie i doprowadzenie do obniżki cen.			
Bax 326	Baxter	rekombinowany czynnik IX	faza III w przygotowaniu
OPIS: rekombinowany czynnik IX trzeciej generacji produkowany bez kontaktu z białkiem ludzkim i zwierzęcym, o normalnym czasie półtrwania.			
C255238539	Novo Nordisk	rekombinowany czynnik IX	faza III w przygotowaniu
OPIS: rekombinowany czynnik IX trzeciej generacji produkowany bez kontaktu z białkiem ludzkim i zwierzęcym, o normalnym czasie półtrwania.			
rIX-FP	CSL Behring	rekombinowany czynnik IX	fazę II/III rozpoczęto w styczniu 2012
OPIS: rekombinowany czynnik IX połączony z rekombinowaną albuminą ludzką. Faza I wykazała bardzo obiecujące wydłużenie czasu półtrwania.			
terapia genowa	Amsterdam Molecular Therapeutics; St. Jude's Hospital, Tennessee; University College London	terapia genowa w hemofilii B	zakończono fazę I/II
OPIS: terapia wykorzystuje wektor AAV. U pacjentów utrzymywał się poziom od 3% do 11% po upływie 6–16 miesięcy.			
40K pegylowany rekombinowany czynnik IX	Novo Nordisk	rekombinowany czynnik IX	faza I w przygotowaniu
OPIS: pegylowany rekombinowany czynnik IX, ma mieć wydłużony czas półtrwania.			
Factor IX-CTP	Prolor Biotech	rekombinowany czynnik IX	faza I planowana na 2012

OPIS: w tej metodzie do końca karboksylowego cząsteczki czynnika IX jest dołączony dodatkowy peptyd w celu wydłużenie czasu półtrwania. Badania przedkliniczne na myszach wykazały wydłużony czas półtrwania.			
Modyfikacje genu przy użyciu nukleaz z motywem palca cynkowego (<i>ZFN-mediated Genome Editing</i>)	Sangamo Biosciences	terapia genu w hemofilii B	stadium przedkliniczne
OPIS: celem jest trwała zmiana wadliwego genu u dorosłych myszy z hemofilią B przy użyciu nukleaz z motywem palca cynkowego (<i>systemic delivery of zinc finger nucleases (ZFNs)</i>).			

Trwające badania – inhibitory (stan na styczeń 2012 r.):

Nazwa	Firma	Typ	Badania kliniczne
OBI-1	Inspiration Biopharmaceuticals/ Ipsen	rekombinowany wieprzowy czynnik VI	fazę III rozpoczęto w styczniu 2012
OPIS: alternatywna metoda leczenia dla pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem.			
NNC 0078-0000-0007	Novo Nordisk	rekombinowany czynnik VIIa	faza III w przygotowaniu
OPIS: celem badania jest potwierdzenie bezpieczeństwa i skuteczności rFVIIa u pacjentów z wrodzoną hemofilią powikłaną inhibitorem. Preparat ma mieć większą aktywność od Nia-Stase.			
PF-05280602	Pfizer / Catalyst Biosciences	rekombinowany czynnik VIIa	fazę I rozpoczęto w sierpniu 2011
OPIS: celem jest zbadanie bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki tego produktu, wariantu rekombinowanego czynnika VIIa (813d).			
LA-rFVIIa	Novo Nordisk	rekombinowany czynnik VIIa	ukończono fazę I
OPIS: celem jest zbadanie bezpieczeństwa i farmakokinetyki aktywowanego rekombinowanego ludzkiego czynnika VII o przedłużonym czasie działania (LA-rFVIIa) u pacjentów chorych na hemofilię.			
CSL 689 rVIIa-FP	CSL Behring	rekombinowany czynnik VIIa	produkt był w fazie przedklinicznej latem 2011
Komisja Europejska przyznała mu miano leku sierociego (ODD). Da to firmie Behring prawo do wyłącznej sprzedaży w Europie przez 10 lat, o ile produkt w momencie składania wniosku spełni wymagania stawiane lekom sierocym.			
OPIS: rekombinant stanowiący połączenie czynnika VIIa z albuminą; jest przeznaczony dla pacjentów z hemofilią A i B powikłaną inhibitorem. W badaniach przedklinicznych obserwowano ponad ośmiokrotne wydłużenie czasu półtrwania.			
Czynnik Xa	The Children's Hospital of Philadelphia	rekombinowany czynnik Xa	stadium przedkliniczne
OPIS: zmodyfikowana forma czynnika X ma być bezpieczniejsza i skuteczniejsza w porównaniu z jego naturalną postacią, ma też dużo dłużej pozostawać w krwiobiegu. Mogłoby to pozwolić na wprowadzenie nowej metody leczenia omijającego w hemofilii.			

Wyjaśnienie podstawowych pojęć:

Stadium przedkliniczne: badania prowadzone w laboratorium, niekiedy z udziałem zwierząt; mają na celu sprawdzenie, czy nowy lek jest bezpieczny i skuteczny.

Faza I badania klinicznego: badanie prowadzone z udziałem niewielkiej liczby pacjentów (ludzi); ma na celu sprawdzenie bezpieczeństwa leku.

Faza II badania klinicznego: badanie z udziałem niewielkiej grupy pacjentów; sprawdza, czy nowy lek jest bezpieczny i skuteczny.

Faza III badania klinicznego: badanie prowadzone z udziałem większej liczby pacjentów; sprawdza, czy nowy lek jest bezpieczny i skuteczny, zwykle w porównaniu z istniejącymi lekami.

Faza IV badania (postmarketingowa): badanie przeprowadzane po wprowadzeniu leku na rynek; ma na celu potwierdzenie wyników badań klinicznych.

oprac. as na podst. artykułu Normana Page'a *Products in the pipeline* w periodyku „Hemophilia Today”, marzec 2012

[4] OSOBISTY KOMENTARZ

Chciałbym na chwilę odłożyć na bok funkcję prowadzącego „Biuletyn” i napisać kilka słów jako jeden z chorych na hemofilię. Nie ukrywam, że nie mam wykształcenia medycznego, ale doświadczenie zdobyte przez wieloletnie zmagania z tym schorzeniem, wsparte rozległymi lekturami książek i innych publikacji poświęconych hemofilii (w tym tych wydawanych po angielsku i jeszcze na polski nieprzetłumaczonych) uprawnia mnie do sformułowania poniższej opinii.

Przedstawione w tym numerze „Biuletynu” informacje o trwających badaniach nad metodami leczenia hemofilii pozwalają stwierdzić, że dosłownie za progiem czekają na nas rewolucyjne zmiany. To prawda, że zapewne niektóre produkty okażą się jeszcze niedoskonałe i będą wymagać dalszych prac lub zostaną zarzucone. Wystarczy jednak, że choć kilka z tych nowych rozwiązań wejdzie do regularnego stosowania; wówczas obraz naszego leczenia ulegnie całkowitej zmianie. Czynniki o przedłużonym czasie działania oznaczają, że nawet przy profilaktyce będziemy musieli kłuć się tylko raz w tygodniu, a przy hemofilii B jeszcze rzadziej. Równie atrakcyjne są sformułowania o dążeniu do zwiększenia podaży, a przez to do obniżenia cen koncentratów czynników.

Studiującym załączone do Biuletynu tabele ten element może umknąć, więc chciałbym to podkreślić: wszystkie badania nad czynnikami o nowych właściwościach dotyczą wyłącznie czynników **rekombinowanych**. Czynniki osoczo pochodne po prostu nie dają takich możliwości technicznych.

Można się spodziewać, że w bliskiej przyszłości bogatsze kraje Unii Europejskiej zapewnią swoim chorym czynniki o przedłużonym czasie działania, a uboższe będą mogły zakupić dla swoich pacjentów duże ilości o wiele tańszych niż dziś czynników rekombinowanych o normalnych właściwościach.

Czynniki osoczo pochodne odegrały w historii leczenia hemofilii bardzo istotną rolę. To dzięki nim uzyskaliśmy możliwość leczenia domowego. Należy jednak oczekiwać, że już niedługo będą one musiały ustąpić miejsca lepszym lekom rekombinowanym, a przynajmniej przegrają konkurencję cenową z czynnikami rekombinowanymi o podobnych do nich cechach, ale produkowanymi na skalę masową.

Przyszłość leczenia hemofilii nie wiąże się z osoczem.

Adam Sumera

[5] TERAPIA GENOWA

Naukowcy dokonali przełomowych badań w pracach nad terapią genową u chorych na hemofilię. Zespół pracujący w Londynie pod kierownictwem doktorów Amita Nathwani i Edwarda Tuddenhama opublikował niepodważalne dowody potwierdzające sukces w leczeniu hemofilii B (szczegóły można znaleźć w „New England Journal of Medicine” 2011).

Sześciu pacjentom chorym na ciężką postać hemofilii B wstrzyknięto wirus AAV będący wektorem (nośnikiem) zdrowego genu odpowiedzialnego za wytwarzanie czynnika IX. U całej szóstki zaobserwowano reakcję pozytywną, ponieważ po zastrzyku stwierdzano u nich wyższy poziom czynnika, a pacjenci w życiu codziennym zużywali mniejsze ilości czynnika albo w ogóle go nie potrzebowali. U jednego z pacjentów, który otrzymał największą dawkę wektora, przez ponad pół roku utrzymywał się poziom czynnika IX o wartości 8–12%. Badanie trwa nadal.

Od lat wiemy, że terapia genowa w hemofilii jest możliwa, ponieważ w badaniach na myszach i psach uzyskiwano efekty długoterminowe. U psów z hemofilią pozytywne skutki w postaci wytwarzania czynnika krzepnięcia utrzymywały się przez ponad osiem lat po jednym tylko podaniu wektora. Wyzwanie polegało na powtórzeniu tego u ludzi.

Metoda zastosowana w tym badaniu była prosta: prawidłowy gen odpowiedzialny za wytwarzanie czynnika IX dostarczono przez wstrzyknięcie wektora do żyły obwodowej. Wektorami są niewielkie wirusy atakujące ludzi lub inne naczelnice, ale nie wywołujące żadnych chorób. Istnieją różne rodzaje wirusów AAV, a każdy z nich kieruje się do konkretnych ludzkich tkanek, np. do wątroby. Strategia polega na wstrzyknięciu zmodyfikowanego AAV zawierającego gen czynnika IX do żyły pacjenta; wirus wędruje do wątroby i dostarcza do jej komórek zdrowy gen. Wtedy komórki wątroby zaczynają wytwarzać czynnik IX, a poziom czynnika we krwi pacjenta wzrasta.

Wcześniejsze próby zastosowania AAV u ludzi z hemofilią B przyniosły pewien wzrost poziomu czynnika. Używano wtedy cząstek wirusa AAV2 w bardzo dużych ilościach, ponieważ efektywność ich wnikania do komórek wątroby była mała. Jednak efekty były krótkotrwałe (4–6 tygodni), a produkcja czynnika szybko się kończyła, ponieważ ludzki układ odpornościowy niszczył komórki wątroby zawierające wirus. Co więcej, ponieważ większość ludzi miała wcześniej kontakt z tą postacią wirusa i posiada przeciwciała, takich osób nie można skutecznie leczyć przy użyciu tego wirusa.

W najnowszym badaniu wykorzystano zmodyfikowany wektor AAV8. Ten wirus skuteczniej wnika do komórek wątroby i pozwala na stosowanie mniejszych dawek, dzięki czemu można uniknąć silnej reakcji odpornościowej obserwowanej we wcześniejszych próbach. Ponieważ wiadano już, że reakcja odpornościowa może okazać się problemem, pacjentów starannie monitorowano. Kiedy u dwóch stwierdzono objawy świadczące o reakcji obronnej organizmu, zastosowano krótkotrwałą terapię sterydową, by stłumić tę reakcję; dzięki temu wartości poziomu czynnika nie spadły.

Dalszy rozwój terapii genowej dla hemofilii B będzie przebiegać podobnie jak w przypadku badań nowych koncentratów czynnika krzepnięcia. Sześciu uczestników wspomnianej próby będzie nadal monitorowanych. Zostanie przeprowadzone kolejne badanie kliniczne, pod nadzorem amerykańskich i europejskich organizacji kontrolnych; jego celem będzie potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa metody oraz określenie optymalnej dawki. Jeśli to badanie zakończy się pomyślnie, metoda zostanie zatwierdzona do stosowania w leczeniu.

Sukces w terapii hemofilii B sugeruje, że podobnie można by leczyć hemofilię A. Jednak gen odpowiedzialny za wytwarzanie czynnika VIII jest znacznie większy i nie wiadomo, czy zastosowany tu wektor dałoby się wykorzystać do przeniesienia większego genu czynnika VIII. Być może potrzebny będzie inny, większy wektor. Ponadto problemem może być reakcja immunologiczna wobec czynnika VIII (wytworzenie inhibitora).

Pacjenci, którzy na ochotnika zgłosili się do udziału w tym badaniu klinicznym i we wcześniejszych próbach, położyli ogromne zasługi dla leczenia hemofilii. Zacytujmy słowa Marka Skinnera, prezydenta WFH: „Jesteśmy ogromnie wdzięczni badaczom prowadzącym te pionierskie badania i pacjentom, którzy wzięli udział w badaniach klinicznych”.

oprac. as na podst. artykułu Marka Brookera *Gene therapy trial shows promising results*, w: „Hemophilia World”, kwiecień 2012

[6] MAŁE DZIECI: ZALECANA JEST AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA

W mediach można znaleźć wiele materiałów opisujących korzyści płynące z aktywności fizycznej i negatywne skutki siedzącego trybu życia. Światowa Organizacja Zdrowia wydaje specjalne poradniki promujące aktywność fizyczną. Dotąd jednak brakowało specjalnych zaleceń dla dzieci w wieku do pięciu lat.

Takie wskazówki opublikowano ostatnio w Wielkiej Brytanii. Aktywność fizyczna to wszelkie aktywne zachowania od zwykłego chodzenia do aktywnej zabawy, ćwiczeń fizycznych i sportów. Siedzący tryb życia obejmuje zachowania, podczas których dziecko siedzi podczas jazdy samochodem, oglądania telewizji czy czytania. Jest wiele dowodów na to, że takie bierne zachowania zwiększają ryzyko schorzeń serca, cukrzycy, otyłości, raka i depresji. Natomiast aktywność fizyczna poprawia stan kości, siłę mięśni i funkcjonowanie stawów, co jest szczególnie istotne u chorych na hemofilię.

Ogólnie mówiąc, ruch to zdrowie. Większa aktywność w dzieciństwie pozwala rozwinąć zdolności i nawyki przydatne w późniejszych latach – dlatego ważne jest, by przyzwyczajać się do dużej aktywności od małego.

Jak wygląda to w przypadku dzieci chorych na hemofilię? Kiedy rodzice dowiadują się, że dziecko ma hemofilię, niekiedy starają się je chronić przed urazami, ograniczając mu możliwość swobodnej zabawy. Takie ograniczenia i zachęcanie do siedzącego trybu życia są sprzeczne z naturalną skłonnością dzieci do aktywności i zmniejszają ich szanse wzmocnienia mięśni oraz rozwoju koordynacji ruchowej i wyobraźni.

Brytyjskie zalecenia można ująć w trzech punktach. Oto one:

Należy zachęcać do aktywności fizycznej już od urodzenia, zwłaszcza w postaci zabaw na poziomie podłogi i w wodzie, w bezpiecznym otoczeniu.

Pozwalanie dziecku na swobodne ruchy, sięganie, raczkowanie i zabawę na podłodze ma zasadnicze znaczenia dla normalnego rozwoju zdolności motorycznych. Dzieciom z hemofilią zaleca się też zabawy w wodzie, np. podczas wspólnego pływania z mamą lub tatą.

Dzieci w wieku przedszkolnym umiejące już samodzielnie chodzić powinny być aktywne fizycznie przynajmniej przez trzy godziny dziennie; wysiłek powinien być rozłożony na różne pory dnia.

Chociaż może się wydawać, że mały berbecz rusza się przez cały czas, to brytyjskie badania wykazały, że większość trzy- i czterolatków spędza dziennie na aktywnej zabawie tylko 120–150 minut, a przez 10–11 godzin tylko siedzi. Korzystne są wszelkie zachowania zmuszające dzieci do używania większych partii mięśni, wykonywania różnorodnych ruchów, posługiwania się różnymi sprzętami i wymyślania własnych zabaw. Zamiast jechać z dzieckiem do znajomych samochodem, lepiej pójść tam pieszo – będzie to korzystne zarówno dla dziecka, jak i dla rodzica. Intensywność czynności nie jest istotna w tym wieku, a trzy godziny aktywności lepiej rozłożyć na cały dzień. Rozciągnięcie okresów aktywności na różne pory dnia zmniejsza też powstawanie okresów długiego, nieprzerwanego siedzenia.

U wszystkich dzieci poniżej piątego roku życia należy ograniczać czas trwania nieprzerwanego bezruchu, np. siedzenia, leżenia (oczywiście z wyjątkiem okresu snu).

Siedzący tryb życia nie jest normalny dla dzieci! Niestety, ostatnimi laty widzi się sporo „skontenerowanych” dzieci, spędzających dłuższe odcinki czasu w fotelikach samochodowych, w wózkach dziecięcych czy na krzeselkach. Chociaż wtedy łatwiej zadbać o bezpieczeństwo malca, to jednak długie okresy bezruchu są fatalne w skutkach.

Warto, żeby rodzice dzieci z hemofilią pamiętali o znaczeniu aktywności fizycznej w życiu ich malców.

oprac. as na podst. artykułu K. Mulder, M. Thiessena i K. Wittmeier *New physical activity guidelines for young children*
w: „Hemophilia Today”, marzec 2012

[7] IRLANDIA: PORADNIA DLA KOBIEC

Coraz mocniej uświadamiamy sobie, że skazy krwotoczne dotyczą także kobiet. W Irlandii powstała nawet specjalna poradnia zajmująca się tymi problemami. Poradnia zapewnia nie tylko opiekę medyczną, ale także pomoc psychologa i pracownika socjalnego, a w przyszłości ma do tego zespołu dołączyć także ginekolog.

Najczęstsze schorzenia to choroba von Willebranda, hemofilia (w tym przypadku głównie objawy u nosicielki), niedobór innych czynników krzepnięcia oraz zaburzenia związane z płytkami krwi. Wrodzone skazy krwotoczne mogą być problemem zwłaszcza dla dziewcząt i kobiet ze względu na comiesięczne krwawienia menstruacyjne, a także na ewentualną ciążę i poród. Kłopoty zgłaszane przez kobiety to obfite miesiączki, krwawienie po porodzie, przeciągające się krwawienia z nosa oraz przedłużone krwawienie po usunięciu zęba czy po zabiegach operacyjnych. Wiele kobiet nie zdaje sobie sprawy, że takie objawy można leczyć; niekiedy nie są nawet pewne, czy tego typu przypadłości wymagają leczenia.

Najczęstszym problemem u kobiet ze skazą krwotoczną są ciężkie krwawienia miesięczne. Najbardziej mogą być dotknięte nastoletnie dziewczęta oraz kobiety po okresie menopauzy. Utrzymujące się obfite miesiączki mogą prowadzić do obniżenia jakości życia ze względu na ciągłe zmęczenie i możliwy niedobór żelaza. Kobiety wtedy często starają się unikać wysiłku w pracy, a także stronią od sportu, podróży czy nawet wizyt. Może dojść do nieobecności w szkole czy do unikania np. szkolnych wycieczek. Niekiedy skutkiem może być nawet depresja. Opieka medyczna rozpoczyna się od konsultacji hematologicznej; czasem konieczna może też być wizyta u ginekologa.

Planowanie rodziny i okres ciąży to również okresy, kiedy przydatna jest opieka hematologa. Do dublińskiej poradni kobiety zgłaszają się trzykrotnie podczas ciąży – chodzi o monitorowanie zmian krzepliwości występujących w trakcie ciąży, a także o zaplanowanie odpowiedniej opieki podczas ciąży, porodu i połogu. Po każdej wizycie odpowiednie uwagi są wysyłane do lekarza pierwszego kontaktu, położnika, lokalnego hematologa, a jeśli zachodzi taka potrzeba, także do pediatry, by przygotować się na przyjęcie dziecka mogącego mieć skazę krwotoczną. Przed porodem każda kobieta otrzymuje wytyczne, jakie środki będą konieczne dla zagwarantowania bezpieczeństwa dziecka i jej samej.

oprac. as na podst. artykułu Eadaoin O'Shea *Women's clinics*
w: „haemophilia.ie”, kwiecień 2012

[8] DNI SPECJALNE W PORADNI HEMATOLOGICZNEJ

Poniższy artykuł został napisany przez Claudine Amesse, pielęgniarkę z kanadyjskiej Poradni Hematologicznej im. św. Justyny. Warto zapoznać się z zawartymi w nim cennymi obserwacjami, z pewnością odnoszącymi się także do polskich chorych. Szkoda, że o niektórych z opisywanych tu rozwiązań możemy na razie tylko pomarzyć.

„Dni specjalne” to w naszej poradni terminy specjalnie wyznaczone dla wyznaczonych lekarzy i określonych procedur. Pielęgniarka koordynująca grupuje pacjentów przyjmowanych w danym dniu według wieku, jak również według rodzaju skazy krwotocznej i jej postaci.

„Dni specjalne” wprowadziliśmy we wrześniu 2010 r. Chodziło nam o poprawę jakości naszej pracy. Zespół pracujący w naszym centrum hemostazy, złożony z hematologów, pielęgniarek, fizjoterapeutów, psychologów oraz opiekuna socjalnego, przez mniej więcej rok gromadził obserwacje zbierane podczas praktyki. Oto one:

- Pacjenci wchodzą w wiek dojrzewania z niewielką wiedzą na temat mechanizmów leżących u podłoża ich schorzenia.
- W okresie dojrzewania obserwujemy mniejsze stosowanie się do programu profilaktycznego oraz wzrost liczby wylewów dostawowych wynikający z uprawiania dyscyplin sportowych o dużym poziomie ryzyka.
- Rodzice często mówią nam, jak trudno przekonać dzieci do przestrzegania reguł dotyczących uprawiania sportu.

- Młodsze dzieci często wyrażają złość i frustrację wywołaną liczbą koniecznych zastrzyków.
- W naszej poradni personel często przekazuje informacje o charakterze edukacyjnym rodzicom, a nie samym pacjentom, żeby oszczędzić czas.
- Często trzeba długo czekać między wizytami u fizjoterapeuty, pielęgniarki i hematologa.
- Dzieciom w wieku szkolnym często trudno zrozumieć, dlatego trzeba za wszelką cenę unikać wylewów.
- U większości starszych nastolatków, mimo dostępu do czynnika, dochodzi do powstania artropatii, średnio w jednym stawie lub w dwóch. Z zebranych przez nas informacji wynika, że ma to wyraźny związek przyczynowo-skutkowy z ryzykownymi dyscyplinami sportowymi i nieprzestrzeganiem leczenia profilaktycznego.

Istotne były też obserwacje psycholog Susanne Douesnard na temat mechanizmów obronnych, takich jak negacja własnej choroby, prezentowanych przez chorych przewlekle. Dzięki nim łatwiej można zrozumieć, czemu pacjenci czasami nie przestrzegają zaleceń.

Współpraca interdyscyplinarna wszystkich członków naszego zespołu zaowocowała wprowadzeniem „dni specjalnych”. Uczestniczą w nich pacjenci w wieku od 0 do 18 lat oraz ich rodzice. Utrzymaliśmy indywidualne wizyty u fizjoterapeuty, pielęgniarki i lekarza, ale dodaliśmy do tego trzy warsztaty – (1) dla pacjentów, prowadzony przez pielęgniarkę, (2) dla rodziców, prowadzony przez opiekuna socjalnego i (3) dla dzieci, prowadzony przez psychologa.

To nowe podejście okazało się bardzo efektywne. Pielęgniarki mogą edukować pacjentów, dostosowując podejście do poziomu zrozumienia prezentowanego przez chorych. Psycholodzy mają okazję pomóc dzieciom w zrozumieniu emocji wynikających z ograniczeń narzucanych przez chorobę. Natomiast opiekun socjalny ma szansę wyposażenia rodziców w metody potrzebne im do wychowania dziecka z przewlekłą chorobą.

Wprowadzone przez nas rozwiązania niosą ze sobą wiele korzyści dla młodych pacjentów i ich rodziców; pomagają też w przełamywaniu izolacji, jaką odczuwa wielu chorych na hemofilię. Zgodnie z filozofią prezentowaną przez Kanadyjskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię chorzy na hemofilię powinni mieć dostęp do kompleksowej opieki zajmującej się **wszelkimi aspektami ich życia**.

oprac. as na podst. artykułu C. Amesse *Special clinics in comprehensive care*, w: „Hemophilia Today”, marzec 2012

[9] KANADYJSKI PROGRAM DLA KOBIEC

Przez ponad rok Kanadyjskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię wraz z dr Rochelle Winikoff z montrealskiego ośrodka hematologii przygotowywało multidyscyplinarny program **CODErouge** (co można przełożyć jako „kod czerwony”) skierowany do kobiet ze skazami krwotocznymi. Uroczysta premiera programu jest przewidziana na 25 maja br. podczas konferencji w Toronto.

Podstawowe cele tego programu to:

- zwiększenie wiedzy o skazach krwotocznych wśród niezdiagnozowanych kobiet mających objawy takiej skazy;
- zwiększenie wśród osób odpowiedzialnych za zapewnienie opieki medycznej wiedzy o dziedzicznych skazach krwotocznych i zrozumienia dla takich chorych, a także doskonalenie procesu diagnozowania i dostępu do kompleksowego leczenia;
- poprawa dostępności kompleksowej opieki medycznej dla kobiet z dziedzicznymi skazami krwotocznymi;
- upowszechnianie wśród kobiet chorych na dziedziczne skazy krwotoczne wiedzy o dostępnych możliwościach leczenia.

oprac. as na podstawie artykułu Joanny Halliday w „Hemophilia Today”, listopad 2011

[10] JAK SIĘ LECZY HEMOFILIĘ WE FRANCJI?

Pod koniec maja br. miałam przyjemność uczestniczyć w spotkaniu Terenowego Koła Chorych na Hemofilię z francuskiego regionu Nord-Pas-de-Calais, zorganizowanym w centrum kongresowym szpitala w Lille. Spotkanie poświęcone było przede wszystkim problemom rodziców małych dzieci i ich konfrontacji z hemofilią czy z chorobą von Willebranda. Przebiegało bardzo podobnie jak te, których świadkami i uczestnikami jesteśmy u nas. Na początek bardzo interesująca prezentacja o aktualnym stanie leczenia hemofilii we francuskich realiach i o diagnostyce, także prenatalnej. Potem hemofilia oczami doświadczonej pielęgniarki i wreszcie bardzo emocjonująca część – wypowiedzi pacjentów o pierwszych chwilach z hemofilią. Pacjenci podkreślali zwłaszcza, jak ważne było dla nich wsparcie psychologa, ale niezbędne i nieocenione są także spotkania grupowe. Gdy poproszono także i mnie o głos, wspomniałam, jak ważną rolę w naszym polskim przypadku, poza wymienionymi wyżej formami wsparcia, odgrywa również nasze forum, które dzięki swej specyficznej formie jest aktywne przez 24 godziny na dobę, napomknęłam też o działającej infolinii.



Na zdjęciu znany z „Biuletynu” Jaś i jego nowy francuski przyjaciel, chory na chorobę von Willebranda.



Wśród publikacji znaczną część stanowiły broszurki o niemowlęctwie i wczesnym dzieciństwie, znalazł się też tam francuski odpowiednik naszej książeczki „Jaś ma hemofilię” (po francusku to „Nicolas est hémophile”).

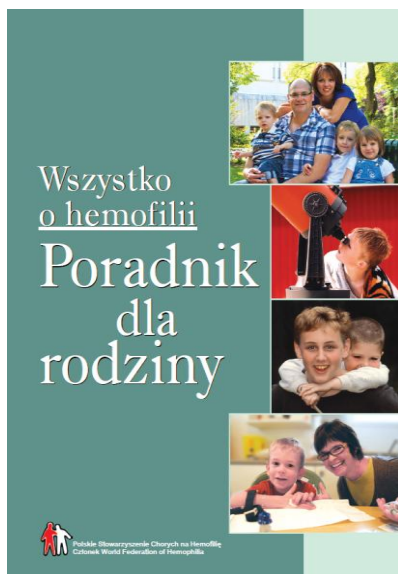
Z ciekawostek natury medycznej – we Francji to pacjent wspólnie z lekarzem prowadzącym decyduje o wyborze najodpowiedniejszego dla niego czynnika, a także o tym, od kiedy

i do kiedy chciałby być objęty leczeniem profilaktycznym. Podkreśla się przede wszystkim spersonalizowaną opiekę medyczną i indywidualne podejście do pacjenta. A pacjenci – zwłaszcza ci mali – są tacy sami, jak u nas; czasem zbuntowani i walczący z igiełką, czasem współpracujący, ale przede wszystkim, jak to zwykle dzieci – spragnieni zwyczajnej zabawy.

Bernadetta Pieczyńska

[11] NOWA KSIĄŻKA O HEMOFILII

Za pośrednictwem lokalnego koła terenowego (najprawdopodobniej podczas najbliższego zebrania ogólnego, bo koszty wysyłki tak grubej książki byłyby duże) powinna dotrzeć do Państwa wydana przez nasze Stowarzyszenie bezpłatna książka *Wszystko o hemofilii: poradnik dla rodziny*, licząca aż 376 stron. Poradnik opisuje kompleksowo wszelkie zagadnienia związane z hemofilią i pokrewnymi skazami krwotocznymi.



Zachęcamy do lektury – naprawdę warto!

(as)

[12] SZTUCZNA KREW – REWOLUCJA W TRANSFUZJOLOGII

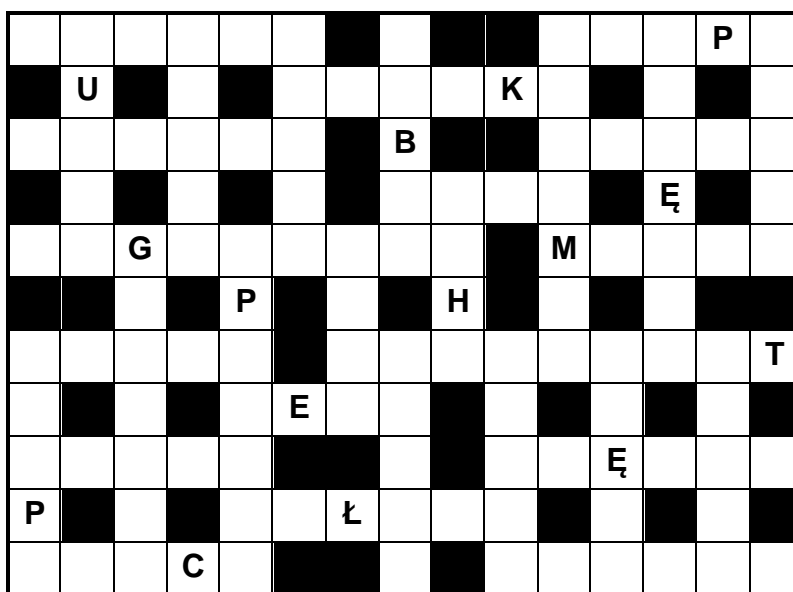
Nieustanne zapotrzebowanie na krew oraz potrzeba sprostania wymogom bezpieczeństwa produktów krwiopochodnych są jedną z przyczyn poszukiwań innego rodzaju rozwiązań. W artykule *Le sang artificiel, nouvelle réalité de la transfusion?*, opublikowanym w periodyku Francuskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię, Marion Berthon-Elber podejmuje temat aktualnego stanu badań nad sztuczną krwią. Przypomina w nim m.in. historię z 2008 r., kiedy to sztucznie wytworzona hemoglobina okazała się szkodliwa dla pacjentów, którym ją podano, przyczyniła się bowiem do pojawienia się u nich problemów kardiologicznych.

Ponad rok temu w amerykańskim czasopiśmie „Blood” opublikowano wyniki badań naukowców pracujących pod okiem prof. Luca Douay z paryskiego szpitala Saint-Antoine. Otóż wspomniana ekipa badaczy wyekstrahowała komórki macierzyste z tkanki kostnej i na ich bazie wyhodowała czerwone ciała krwi. Podane drogą transfuzji pacjentom-wolontariuszom „hodowlane” czerwone ciała okazały się równie pełnowartościowe funkcjonalnie jak naturalne czerwone krwinki. Hodowla takich sztucznych czerwonych ciałek trwa średnio od 15 do 18 dni.

Pozostaje teraz etap weryfikacji, czy ten sukces badawczy uda się wykorzystać na skalę przemysłową przy jednoczesnym zapewnieniu bezpieczeństwa pacjentów. Kluczem do tego przemysłowego etapu jest wykorzystanie krwi pępowinowej, której właściwości w zakresie rozmnażania komórek są korzystniejsze niż możliwości tkanki kostnej.

oprac. B. Pieczyńska na podst. artykułu Marion Berthon-Elber
Le sang artificiel, nouvelle réalité de la transfusion?
w: „Hémophilie et Maladie de Willebrand”, nr 195, wrzesień 2011

JOLKA



Określenia wyrazów podano w zmienionej kolejności.

- chroni szyję przed chłodem
- kupowane w aptece
- błyszczą na niebie
- ssaki z szablami
- zawieja
- złośliwy żart
- wzgórek ze śniegu
- damski kostium plażowy
- fregata lub bark
- nad parterem
- kredens, stół, krzesła
- kulinarny symbol niepowodzenia
- pokonał wszystkich rywali
- stan upadku
- amerykański kuzyn żubra
- mogą polecieć w rajstopach
- ramiona ośmiornicy
- łowi dźwięki
- płaska kość w kolanie
- łączy psa z jego panem
- mniejszy od drzewa
- zwarcie elektryczne
- sfilmowana powieść z Boryną
- tekst na opakowaniu
- państwo z Bagdadem
- centrum
- regularna opłata za telefon
- potrzebne podejrzanemu
- szczegół
- wonna roślina lecznicza
- najkrótszy miesiąc
- filtry w naszym organizmie

Adam Sumera

BIULETYN INFORMACYJNY Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię.

Do użytku wewnętrznego.

Opracował Adam Sumera. Współpraca: Zdzisław Grzelak, Robert Prencel.

Korespondencję prosimy kierować pod następujący adres: Łódzkie Koło Terenowe Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię przy Klinice Hematologii UM, Szpital im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź.

Nasz kontakt internetowy: rpren2@gmail.com; psch_lodz@interia.pl;

Strona Stowarzyszenia: www.hemofilia.org.pl