

Nacionalna priporočila za obravnavo bolnikov s hemofilijo

National recommendations for the management of patients with haemophilia

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

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

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

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

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

⁵ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

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

⁷ Center za otroško in preventivno zobozdravstvo, Stomatološka klinika,

Izvleček

Dokument predstavlja priporočila za celostno obravnavo bolnikov s hemofilijo v Sloveniji. Omogoča dobro seznanjenost zdravstvenih delavcev vseh treh ravni zdravstvenega varstva z vsemi možnimi vidiki obravnave na osnovi dobre prakse velikih centrov v svetu, študij in izkušenj zdravstvenih delavcev Nacionalnega centra za hemofilijo. Vsebuje definicije, algoritme obravnave in sezname zdravil z njihovimi značilnostmi in odmerjanjem. Posebej določa indikacije za izključno pristojnost terciarne ravni v Ljubljani zaradi dejanske razpoložljivosti ekip in laboratorijskih možnosti. Vsebuje obsežen seznam literature.

Abstract

The document presents recommendations for the comprehensive treatment of patients with haemophilia in Slovenia. It enables health workers at all three levels of health care to become well-acquainted with all the possible aspects of treatment based on the best practices of major centres worldwide, and on the studies and experience of health professionals at the National Haemophilia Centre, University Medical Center Ljubljana. The document contains definitions, treatment algorithms and lists of medications with their characteristics and appropriate dosages. It specifically defines indications for the exclusive competence of the tertiary level in Ljubljana due to the actual availability of teams and laboratory options. It also contains an extensive list of the literature on haemophilia.

1. Uvod

Ta dokument so priporočila za odkrivanje in zdravljenje hemofilije, vendar ne nadomeščajo neposrednega posvetovanja s specialistom hematologom Nacionalnega centra za hemofilijo. Osnova teh slovenskih priporočil so priporočila Svetovne federacije za hemofilijo (1), prilagojena zdravstveni ravni v Sloveniji. Prvič so bila pri nas priporo-

čila za zdravljenje hemofilije objavljena leta 1998 (2).

Priporočila smo vrednotili po Tabeli 1. Priporočila je sprejel Strokovni svet Društva hemofilikov Slovenije 10. 4. 2017, katerega člani so trije specialisti pediatri hematologi (Benedik Dolničar M., Kitanovski L., Faganel Kotnik B.), trije specialisti internisti hematolo-

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

⁸ Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

⁹ Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Majda Benedik Dolničar,
e: majda.benedik-dolnicar@mf.uni-lj.si

Ključne besede:

hemofilija; priporočila; celostna obravnava; pristojnost terciarne ravni; zapleti

Key words:

haemophilia; recommendations; comprehensive treatment; tertiary level competence; complications

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017; 86:422–88.

Prispelo: 7. 6. 2017
Sprejeto: 15. 6. 2017

Priporočila sta sprejela:

Strokovni svet Društva hemofilikov Slovenije
10. 4. 2017.

Sekcija za pediatrično onkologijo in hematologijo Slovenskega zdravniškega društva
19. 5. 2017

Tabela 1: Vrednotenje priporočil

Stopnja priporočila	
Stopnja I	Postopek ali zdravljenje se priporoča.
Stopnja II	Mnenja o postopkih ali zdravljenju niso povsem zanesljiva. Obstajajo tudi nasprotujoča si dejstva.
Stopnja II a	Koristnost je verjetnejša. Smiselno je.
Stopnja II b	Koristnost je vprašljiva. Ni škode.
Stopnja III	Postopek ali zdravljenje sta škodljiva.
Stopnja dokazov	
A	Številne randomizirane raziskave ali metaanalize.
B	Ena randomizirana ali več večjih nerandomiziranih raziskav.
C	Mnenje izvedencev ali rezultati manjših raziskav in podatki iz registrov.

gi (Andoljšek D., Pretnar J., Preložnik Zupan I.), specialist ortopedske kirurgije (Brecelj J.), dva transfuziologa (Razboršek I., Mali P.), internist infektolog (Matičič M.) ter dva predstavnika bolnikov (predsednik in tajnik Društva hemofilikov Slovenije), ter 19. 5. 2017 Sekcija za pediatrično onkologijo in hematologijo Slovenskega zdravniškega društva.

Priporočila vsebujejo: definicije in osnovne podatke iz nacionalnega registra o hemofiliji, načela celostne oskrbe, kompleksno laboratorijsko diagnostiko, preprečevanje in zdravljenje krvavitev, zaplete, povezane s hemofilijo, posebnosti pri obravnavi lahke oz. srednje stopnje hemofilije, vprašanja, povezana s prenašalkami hemofilije, genetsko svetovanje, cepljenje oseb s hemofilijo, pridružene kronične bolezni v odrasli dobi in starosti, obvladovanje bolečine ter fizioterapevtsko obravnavo in rehabilitacijo.

Dokument so priporočila za celostno obravnavo bolnikov s hemofilijo. Hemofilija se uvršča med redke bolezni, zato se vsi bolniki obravnavajo na terciarni ravni. V Sloveniji je to Nacionalni center za hemofilijo, ki vključuje tri enote. Dve sta terapevtski – pediatrična na

Kliničnem oddelku za otroško hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike (KOOHO) in internistična na Kliničnem oddelku za hematologijo (KOH) Interne klinike, oboje UKC Ljubljana, tretja enota na Zavodu za transfuzijsko medicino (ZTM) v Ljubljani pa skrbi za nabavo in distribuiranje koagulacijskih faktorjev za nadomestno zdravljenje bolnikov s hemofilijo in z drugimi prirojenimi motnjami strjevanja krvi.

1.1. Definicija in osnovni podatki o bolezni

Hemofilija je recesivno dedna bolezen, vezana na kromosom X. Mutacijo za to prirojeno motnjo strjevanja krvi običajno podedujejo moški po materi, v 30 % pa mutacija nastopi spontano na novo. Pri hemofiliji A (HA) ima bolnik odsotno ali znižano aktivnost strjevalnega faktorja VIII (FVIII), pri hemofiliji B (HB) pa faktorja IX (FIX). HA je pogostejša, predstavlja 80–85 % celotne populacije bolnikov.

Večina krvavitev je notranjih, predvsem v velike sklepe (koleno, gleženj, kolk) ali mišice. Glede na umeščenost

krvavitve se med *pomembne* krvavitve uvrščajo krvavitve v sklepe, v globoko ležeče mišice (iliopsoas, meča, podlaket) in krvavitve iz sluznic ust, dlesni, nosu in iz sečil ter *življenje ogrožajoče* krvavitve v glavo, vrat oz. žrelo in v prebavila (3).

Kdaj pomislimo na hemofilijo?

Na motnjo pomislimo pri:

- pojavljanju čezmernih modric v zgodnjem otroštvu, najpogosteje, ko dojenčki shodijo;
- pojavljanju krvavitev v sklep, mišico, mehka tkiva brez jasnega vzroka;
- pri čezmernih krvavitvah po poškodbi ali operaciji, kar so pri lahki obliki hemofilije lahko prvi znaki bolezni.

Stopnje hemofilije. Glede na dokazano aktivnost FVIII oz. IX hemofilijo razdelimo v tri stopnje (Tabela 2) (4,5).

Tabela 2: Stopnje hemofilije glede na aktivnost FVIII/IX.

Stopnja hemofilije	Aktivnost faktorja strjevanja
Težka	<1 % normalne vrednosti oz. <0,01 IE/ml (<1 IE/dL)
Srednja	1 do 5 % normalne vrednosti oz. 0,01–0,05 IE/ml (1–5 IE/dL)
Lahka	>5 do 40 % normalne vrednosti oz. >0,05–0,40 IE/ml (>5–40 IE/dL)

IE – internacionalne enote

Tabela 3: Prevalenca in incidenca hemofilije A/B v Sloveniji v letu 2016 glede na celotno populacijo v Sloveniji.

Leto	Populacija v Sloveniji	Prevalenca hemofilije		Incidenca hemofilije	
		A/B	A/B Težka	A/B	A/B Težka
2016	2.065.879	191/25	82/8	1/2	0/0

Klinična slika bolezni. Izraženost krvavitev je odvisna od aktivnosti FVIII/IX. Pri bolnikih s težko stopnjo HA oz. HB se pojavljajo t.i. spontane (brez ugotovljenega jasnega vzroka) krvavitve v sklepe ali mišice. Pri srednji stopnji so spontane krvavitve redke, pojavljajo pa se dolgotrajnejše krvavitve že po manjših poškodbah ali kirurških posegih. Pri lahki stopnji so težje krvavitve po velikih operacijah ali poškodbah. Tudi posamezni bolniki z aktivnostjo FVIII/IX med 1 in 5 % imajo lahko podobne težave kot bolniki s težko obliko.

1.2. Hemofilija v Sloveniji

Epidemiologija. Pogostnost HA je približno 1 bolnik na 5.000 moških oz. 1 bolnik na 10.000 rojstev, pogostnost HB pa 1 bolnik na 30.000 rojstev. Podatki za Slovenijo v letu 2016 so prikazani v Tabeli 3.

Organizacija oskrbe in zdravljenje v Sloveniji. Bolniki s prirojeno motnjo strjevanja krvi so registrirani v Nacionalnem centru za hemofilijo in druge prirojene motnje strjevanja krvi (NCH) s sedežem v Ljubljani (glej dodatek D4).

Vse slovenske bolnike spremlja ena od dveh terapevtskih enot NCH v UKC Ljubljana. Pogostnost obiskov je odvisna od starosti, stopnje bolezni in od težav, ki jih ima bolnik zaradi prirojene motnje strjevanja krvi, vendar se priporoča ne glede na težave najmanj enkrat letno.

Leta 2014 je NCH Slovenije pridobil certifikat EUHANET (evropska mreža hemofilije, *angl.* EUropean HAemophilia NETwork), ki potrjuje, da gre za center za celotno oskrbo hemofilikov (*angl.* Comprehensive Care Centre). NCH izpolnjuje predpisana evropska merila za zdravljenje hemofilije (6-8), ki omogočajo kakovostno obravnavo bolnikov z dokazano najboljšim izidom zdravljenja

in podaljšano življenjsko dobo. Tudi pri slovenskih hemofilikih se že pojavljajo sodobne bolezni starajoče se populacije (9). Bolniki v Sloveniji imajo zagotovljeno samozdravljenje na domu z varnimi in učinkovitimi koagulacijskimi faktorji. Samoaplikacije faktorja bolniki beležijo in podatke pošiljajo v NCH. Vsi bolniki, ki to potrebujejo, imajo možnost preprečevalnega zdravljenja krvavitov. Za nujna stanja zagotavlja NCH 24-urno oskrbo sedem dni v tednu. V redni pripravljenosti (7/24) za celo Slovenijo sta tako zdravnik pediater hematolog (KOOHO, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana) in internist hematolog (KOH, Interna klinika, UKC Ljubljana). V redni pripravljenosti (7/24) je tudi osebje Specializiranega hematološkega laboratorija, KOH, UKC Ljubljana. Vse kontaktne številke vsebuje dodatek D4. V obeh terapevtskih enotah NCH poteka tudi zdravljenje bolnikov z inhibitorji proti FVIII. Poskrbljeno je za izobraževanje bolnikov, svojcev in druge javnosti po Sloveniji. V vseh treh enotah poteka tudi raziskovalna dejavnost, povezana z motnjami strjevanja krvi.

Bolniki z vpisom v register NCH pridobijo izkaznico z vpisano diagnozo, stopnjo bolezni, vrsto koagulacijskega faktorja, ki ga bolnik prejema, običajnim odmerkom manjkajočega faktorja, podatkom o prisotnosti inhibitorjev, kontaktno številko odgovornega hematologa in ustanove za takojšnje prepoznavanje stanja bolezni v primeru nujnih stanj.

Priporočilo 1

IA

Ker je hemofilija redka bolezen, bolniki vedno potrebujejo celostno obravnavo na terciarni ravni, kar predstavlja v Sloveniji Nacionalni center za hemofilijo v UKC Ljubljana, ki koordinira multidisciplinarno

skupino strokovnjakov in svetuje tudi ostalima ravnema, zlasti pri nujnih stanjih.

2. Laboratorijska diagnostika hemofilije

Pravilna laboratorijska diagnoza motnje strjevanja krvi je bistvena za ustrezno obravnavo bolnika, saj imajo bolniki pri različnih motnjah strjevanja krvi lahko podobne težave. Specifični testi določanja aktivnosti faktorjev strjevanja krvi in njihovih inhibitorjev se izvajajo le v visoko specializiranih laboratorijih za hemostazo, ki morajo slediti načelom dobre laboratorijske prakse.

2.1. Predanalitični dejavniki

Priprava bolnika

- Za določitev presejalnih testov hemostaze in faktorjev strjevanja krvi ni potreben odvzem krvi na tešče.
- Ker izrazita lipemija lahko vpliva na merjenje z avtomatskimi analizatorji, priporočamo odvzem krvi za začetno ugotavljanje stopnje hemofilije ob rednih kontrolnih pregledih v dopoldanskem času, optimalno med 7. in 9. uro zjutraj.
- Bolnik 10–14 dni pred odvzemom ne sme prejemati antiagregacijske ali antikoagulacijske terapije (npr. Aspirin®, antagonist vitamina K).
- Odsvetuje se intenzivna telesna vadba zadnjih 8 ur pred odvzemom vzorca krvi.
- Za določitev aktivnosti faktorja strjevanja krvi (FVIII:C/FIX:C) po vbrižganju manjkajočega koagulacijskega faktorja jemljemo kri 15 do 30 minut po aplikaciji FVIII/FIX. Pri kontinuirani infuziji čas odvzema ni pomemben. Točen čas odvzema vedno zabeležimo.

- Vzorec vzamemo praviloma iz roke, v katero koagulacijski faktor ni bil apliciran. Kolikor vzorca krvi ni mogoče odvzeti na tak način, kri odvezamo iz mesta, kjer je bolnik faktor dobil, vendar je potrebno odvzemni žilni pristop temeljito prebrizgati s fiziološko raztopino, prvi vzorec krvi zavreči ter v analizo poslati drugega.

Odvzem in prenos vzorca

- Vzorec mora biti odvzet, kot predvidevajo priporočila za odvzem in transport vzorcev (10).
- Odvzem iz vene mora biti čist (izveden na netravmatski način), vzorec se ne sme peniti, žilna preveza ne sme trajati več kot 1 minuto.
- Vzorci krvi morajo biti odvzeti v epruveto s trinatrijevim citratom koncentracije 0,109 mol/l (3,2 %; svetlomoder zamašek) v razmerju krvi in antikoagulantna 9:1, napolnjeno do oznake. Če je vsebnik napolnjen manj kot 80 % predvidene prostornine, vzorec za analizo ni primeren. Epruveto z nežnim obračanjem premešamo takoj po odvzemu. Uporabljeni morajo biti plastični vsebniki oz. vakuumske epruvete.
- Odvzem poteka z iglo velikosti 19–21 gauge (G) pri odraslih in 22–23 G pri otrocih.
- Za teste hemostaze se lahko izvede odvzem tudi iz nehepariniziranega centralnega ali perifernega venskega katetra, vendar je potrebno odvzemni žilni pristop temeljito prebrizgati s fiziološko raztopino, prvi vzorec krvi zavreči ter v analizo poslati drugega, če je bolnik prejel v isti venski kateter koagulacijski faktor. Heparinizirani žilni katetri za odvzem niso primerni.
- Vzorec krvi naj bo odvzet blizu laboratorija, da se zagotovi čim hitrejši prenos. Vzorec mora biti analiziran v

4 urah po odvzemu ali pa ga je potrebno takoj zamrzniti. Vzorec se prenese na sobni temperaturi (20–25 °C). Višje temperature povzročijo izgubo aktivnosti FVIII, temperature 2–8 °C pa povzročijo aktiviranje FVII in FXII.

Priprava in shranjevanje vzorca

- Koaguliranih vzorcev ne analiziramo.
- Vzorec krvi centrifugiramo najmanj 10 min na 1700 g pri sobni temperaturi ali pri 4 °C.
- Plazmo (*angl.* PPP-platelet poor plasma) do analize hranimo na sobni temperaturi. Hemolizirana plazma ni primerna za analizo. Če vzorec ni analiziran takoj, lahko plazmo brez trombocitov zamrznemo na -30 °C za nekaj tednov oz. na -70 °C za daljše obdobje, a za manj kot 6 mesecev. Shranjevanje pri -20 °C je večinoma neustrezno.
- Prenos zamrznjenih vzorcev mora potekati na suhem ledu. Vzorci se med prenosom ne smejo odtaliti.
- Zamrznjeni vzorci morajo biti pred analizo hitro odtaljeni (5 min na 37 °C), da preprečimo obarjanje fibrinogena in FVIII/IX.

2.2. Presejalno testiranje

Za presejalno ugotavljanje motnje hemostaze pri bolniku določimo število trombocitov, ocenimo obliko ter velikost trombocitov v perifernem razmazu krvi ter določimo aktiviran parcialni tromboplastinski čas (APTČ), protrombinski čas (PČ), trombinski čas (TČ) in fibrinogen. Na podlagi rezultatov presejalnih testov se odločimo za smer nadaljnega testiranja.

Pri hemofiliji je podaljšan APTČ, PČ, TČ, fibrinogen, število in delovanje trombocitov so normalni. Z dodatkom

normalne zmesne plazme k bolnikovi (1:1) se čas APTČ normalizira. Če korekcija časa ni zadostna, so v plazmi bolnika lahko prisotni inhibitorji strjevanja.

Zavedati se je potrebno, da so presejalni testi lahko premalo občutljivi za blaga pomanjkanja posameznega koagulacijskega faktorja, APTČ pa je lahko normalen zaradi zvišanih vrednosti drugih faktorjev strjevanja krvi. Pri izbiri reagentov za APTČ moramo izbrati takšnega, da je za pomanjkanje faktorjev čim bolj občutljiv. Pri interpretaciji rezultatov uporabljamo referenčne vrednosti, ki jih poda laboratorij, ki opravi analizo.

2.3. Specifično testiranje

Določitev aktivnosti faktorja VIII ali IX (FVIII:C ali FIX:C) se uporablja za postavitev diagnoze, spremljanje nadomestnega zdravljenja ali zdravljenja po potrebi. Aktivnost določamo običajno z enostopenjsko koagulacijsko metodo, lahko pa tudi s kromogeno metodo. Metode je potrebno kalibrirati s standardom, sledljivim do mednarodnega standarda. Rezultate aktivnosti faktorja izražamo v odstotkih (%) ali v internacionalnih enotah (IE) (100 % = 1 IE/ml).

Določitev aktivnosti FVIII se izvaja pretežno z enostopenjsko koagulacijsko metodo, ki temelji na APTČ. Metoda mora imeti naslednje lastnosti:

- FVIII deficitarna plazma mora imeti manj kot 1 % preostale aktivnosti FVIII in normalne aktivnosti ostalih faktorjev strjevanja, da lahko opredelimo tudi težke oblike bolezni.
- Za točen rezultat in da izločimo morebitno prisotnost nespecifičnih inhibitorjev naredimo test aktivnosti FVIII pri treh različnih redčitvah plazme (nerazredčen, razredčen 1:2 in 1:4).

- Za začetno opredelitev stopnje hemofilije priporočamo, da se za določitev aktivnosti FVIII uporabi enostopenjska metoda. Pri aktivnosti FVIII $\geq 1\%$ uporabimo še kromogeno metodo in upoštevamo nižji rezultat. Zaradi genetskega ozadja sta lahko rezultata obeh metod različna (11).
- Za spremljanje nadomestnega zdravljenja s FVIII se uporablja enostopenjska ali kromogena metoda. Pri izbiri metode se upoštevajo podatki iz literature in navodila proizvajalca koagulacijskega faktorja. Za nekatere koagulacijske faktorje (ReFacto AF) je za umerjanje primerneje uporabiti za konkretni produkt specifični standard.

Določitev aktivnosti FIX se ravno tako izvaja z enostopenjsko metodo, redko s kromogeno metodo. Zahteve za izvedbo enostopenjske metode so enake kot pri določitvi aktivnosti FVIII. Kromogena metoda določanja aktivnosti FIX v Sloveniji ni na voljo.

2.4. Določanje protiteles–inhibitorjev

Pri bolnikih s podaljšanim APTČ najpogosteje najdemo nespecifične inhibitorje (npr. lupusne antikoagulate). Inhibitorje proti specifičnemu faktorju strjevanja lahko najdemo pri bolnikih s hemofilijo po nadomestnem zdravljenju. Pri prisotnih protitelesih proti faktorju strjevanja krvi ima bolnik s hemofilijo normalen PČ in podaljšan APTČ, ki ostaja zunaj referenčnega območja tudi pri testu z mešanjem plazme. Inhibitorje najdemo tudi pri bolnikih s pridobljeno hemofilijo, ki pa je še bolj redka bolezen. Inhibitorje potrdimo z metodo Bethesda oz. z nijmegensko modifikacijo te metode, ki je bolj specifična in občutljiva in

je primerna predvsem za nizke titre inhibitorjev.

Metodo za določanje inhibitorjev FVIII/IX izvedemo po naslednjih postopkih:

Puferirano normalno plazmo zmešamo s testno plazmo (1:1, 1:3, 1:10, 1:30) in inkubiramo 2 uri pri 37 °C. Ker poleg hitro delujočih protiteles najdemo tudi pozno delujoče, mora začetna inkubacija trajati vsaj 2 uri. Inhibitorji FIX imajo hitro kinetiko delovanja; pri njihovem določanju je zadostna 10-minutna inkubacija plazme.

- Po 2 urah izmerimo preostalo aktivnost FVIII/IX in jo primerjamo s kontrolno mešanico puferirane normalne plazme in FVIII/IX deficitne plazme (ali pufra pri Bethesda metodi), ki smo jo inkubirali hkrati.
- Preostalo aktivnost faktorja preračunamo v Bethesda enote (BE) (1 BE/ml ustreza 50 % preostale aktivnosti faktorja) z uporabo semilogaritemskega papirja ali izračunamo iz enačbe.
- Kadar je preostala aktivnost FVIII/IX < 25 %, je potrebno bolnikovo plazmo dodatno razredčiti, da titra prisotnih protiteles ne podcenimo.
- Klinično pomembna prisotnost inhibitorjev je pri rezultatu > 0,6 BE/ml.

2.5. Genetska diagnostika

Celostna obravnava bolnikov s hemofilijo obsega tudi genetsko diagnostiko, odkrivanje prenašalk bolezni ter na željo družine tudi diagnosticiranje pri plodu pred rojstvom.

V Sloveniji se genetsko testiranje za hemofilijo A in B opravlja v Službi za specialno laboratorijsko diagnostiko (SSLD) Pediatrične klinike UKC v Ljubljani. Uporabnikom genetske storitve mora odgovorni hematolog NCH pred testiranjem razložiti prednosti, po-

manjkljivosti, pravice in posledice, ki jih testiranje prinaša. Pred začetkom genetskega testiranja mora uporabnik podpisati informirano privolitev. Rezultate genetskega testiranja razloži bolniku oziroma drugim preiskovancem izbrani hematolog NCH. Rezultate genetskega testiranja se pošljejo zdravniku, ki je bolnico napotil, shranijo se tudi skupaj s podatki o družini in rodbini v podatkovni bazi NCH. Na voljo so le pooblaščenim osebam. Kopija rezultatov je shranjena tudi v arhivu SSLD Pediatrične klinike.

Opis postopkov

Za genetsko testiranje *bolnikov s hemofilijo*, pri katerih družinska mutacija še ni ugotovljena, je potrebno v SSLD Pediatrične klinike poslati 5–10 ml polne krvi, odvzete v epruveto z dodatkom EDTA. Na spremnem listu mora biti napisano, za kakšno obliko hemofilije gre (A ali B, lahka, srednja, težka) in sorodstvena povezava z že znanim hemofilikom v rodbini.

Vsem možnim *prenašalkam hemofilije* iz družin, ki imajo znano družinsko mutacijo, odgovorni hematolog NCH po dogovoru s starši oz. z možno prenašalko priporoča v starosti okrog 10 let, najkasneje pa pred invazivnim postopkom oz. v začetku rodne dobe ugotavljanje prisotnosti/odsotnosti družinske mutacije (glej tudi poglavje 6).

Za izvedbo genetske diagnostike *hemofilije pred rojstvom* mora biti družinska mutacija že znana. Horionske resice se odvzamejo med 9. in 14. tednom nosečnosti, osami se DNK (glej tudi poglavje 6). Vzorec z že izolirano DNK se pošlje v SSLD Pediatrične klinike. V prvi fazi se ugotavlja spol zarodka. Če je plod ženskega spola, se testiranje ustavi. Pri plodu moškega spola pa se ugotavlja prisotnost družinske mutacije. Diagnostika se opravi prednostno, rezultati pa so

na voljo najkasneje 10 dni po odvzemu vzorca. Rezultati analize se sporočijo naročniku preiskave – zdravniku odgovornemu hematologu in/ali ginekologu. Posvet z materjo in njenim partnerjem mora obvezno opraviti odgovorni hematolog NCH.

2.6. Diferencialna diagnostika

Pri znižani aktivnosti FVIII je potrebno poleg prirojenega pomanjkanja faktorja pomisliti na pridobljeno hemofilijo, težjo obliko von Willebrandove bolezni in von Willebrandovo bolezen tipa 2N. Upoštevati je potrebno zgodovino bolnika, vzorec dedovanja bolezni, izključiti prisotnost inhibitorjev, izmeriti aktivnost von Willebrandovega faktorja (VWF) in, če je potrebno, vezavno sposobnost FVIII na VWF. V nekaterih primerih postavimo dokončno diagnozo le s sekvenciranjem genov *F8*, *F9* in *VWF*.

2.7. Načela dobre laboratorijske prakse

- Zanesljiva diagnoza motnje strjevanja krvi se ne more postaviti brez podpore kakovostnega laboratorija, ki sledi strogim protokolom in ima razširjeno znanje za izvajanje in interpretiranje koagulacijskih testov. Laboratorij mora biti za izvajanje analiz ustrezno opremljen (avtomatski koagulometer, vodna kopel 37 °C, natančne avtomatske pipete, centrifuga, hladilnik, zamrzovalnik < -30 °C) ter mora uporabljati ustrezne reagente. Za analize je primerneje izbrati reagente z daljšo življenjsko dobo istega proizvajalca in iste serije. Uporaba reagentov različnih proizvajalcev povzroči lahko razliko v rezultatih. Strogo je potreb-

no spoštovati navodila o raztapljanju, shranjevanju in stabilnosti reagentov.

- Referenčne vrednosti za interpretiranje rezultatov so odvisne od testne kombinacije analizator-reagent. Najbolje je, da jih določi laboratorij, ki preiskavo izvaja, ali pa se vrednosti privzamejo od proizvajalca oz. iz literature. Pri interpretiranju rezultatov je potrebno poznati tudi referenčne vrednosti za različna starostna obdobja.
- Notranjo kontrolo zagotavljanja kakovosti izvajamo redno in z njo ugotavljamo stopnjo natančnosti in ponovljivosti merilne tehnike. Uporabljamo kontrolni material v normalnem in patološkem območju.
- Zunanje sheme kontrole kakovosti omogočajo določitev točnosti rezultatov in ugotavljanja skladnosti rezultatov med različnimi laboratoriji. Sodelovanje laboratorijev v shemah zunanje ocene kakovosti je obvezno. Laboratorij sodeluje v shemi z maksimalnim možnim obsegom izvajanih preiskav.
- Osebe, ki izvaja preiskave in interpretira rezultate, mora imeti poglobljeno znanje s področja hemostaze. Ker so tudi najpreprostejši testi kompleksni po svoji naravi, se mora osebe dodatno izšolati.

Priporočilo 2

I B

Pravilna laboratorijska diagnoza motnje strjevanja krvi je bistvena za ustrezno obravnavo bolnika. Specifični testi določanja aktivnosti faktorjev strjevanja krvi in njihovih inhibitorjev se izvajajo le v visoko specializiranih laboratorijih za hemostazo, ki morajo slediti načelom dobre laboratorijske prakse.

3. Preprečevanje in zdravljenje krvavitev

3.1. Koagulacijski faktorji strjevanja krvi in odmerjanje

Bolniki, tudi tisti s težko obliko HA/HB, lahko danes ob pretežno profilaktičnem zdravljenju s koagulacijskimi faktorji za preprečevanje t.i. spontanih krvavitev živijo povsem primerljivo s populacijo brez hemofilije in dosežejo normalno življenjsko dobo celotne populacije v državi. Zato pa morajo imeti na voljo varne in učinkovite koagulacijske faktorje v zadostni količini.

Koagulacijski faktorji

Svetovna federacija za hemofilijo WFH (*angl.* World Federation of Hemophilia) priporoča uporabo virusno inaktiviranih plazemskih ali rekombinantnih faktorjev in ne daje posebne prednosti rekombinantnim faktorjem (1,12). V smernicah Združenega kraljestva (*angl.* United Kingdom haemophilia centers doctors' organizations, UKHCDO) navajajo, da morajo biti bolniki s hemofilijo zaradi nevarnosti prenosa prionskih bolezni zdravljeni z rekombinantnimi koagulacijskimi faktorji (13). Medicinski in znanstveni posvetovalni odbor (*angl.* Medical and scientific advisory council, MASAC) ameriške nacionalne fundacije za hemofilijo (*angl.* National Haemophilia Foundation, NHF) je leta 2014 priporočil, naj bodo rekombinantni faktorji na voljo vsem bolnikom s hemofilijo, ki bi imeli od tega koristi, in naj se odstranijo vse ovire pri prehajanju s plazemskih na rekombinantne koagulacijske faktorje (14,15).

V Sloveniji danes predpisujemo hemofilikom pretežno rekombinantne FVIII/IX, razen v primerih, ko ima za

posameznika plazemski faktor prednosti pred rekombinantnim.

Koagulacijski faktorji VIII/IX s podaljšanim razpolovnim časom so se v svetu nedavno vpeljali v rutinsko klinično prakso (16). Za bolnike, ki so zdravljeni prvič (*angl.* Previously Untreated Patients, PUP), priporočajo vključitev v študije ali pa uporabo faktorja, ki je že registriran za to skupino bolnikov. Za skupino s težko hemofilijo, ki so prejeli faktor več kot 50 ED (*angl.* Exposure Days, dnevi izpostavitve faktorju VIII/IX), je prehod na ta faktor možen, potrebno pa je testiranje na inhibitorje pred prehodom in po približno 10 ED. Že prej zdravljene hemofilike (*angl.* Previously Treated Patients, PTP) z >150 ED je pred zamenjavo potrebno opozoriti, da morda uporaba te vrste faktorja kljub podaljšanemu delovanju ne omogoča vsem posameznikom zmanjšati pogostnosti dajanja infuzij faktorja pri profilaktičnem zdravljenju. S testnim odmerkom je potrebno izvesti za vsakega bolnika farmakokinetično študijo za oceno dviga aktivnosti ter razpolovnega časa faktorja. V prvih 3 mesecih prehoda je potrebno skrbno sledenje glede pojavljanja krvavitev, določitev najnižje aktivnosti FVIII/IX in inhibitorjev. Po enem letu se oceni uspešnost zdravljenja (število krvavitev, upoštevanje predpisane sheme zdravljenja, prikladnost sheme, ocena sklepov, stroški). Bolniki z inhibitorji v prvem letu po uspešni odstranitvi inhibitorjev s sprožitvijo imunske tolerance (*angl.* Immune Tolerance Induction, ITI) niso primerni za prehod na dolgodelujoči koagulacijski faktor (16).

Novi koagulacijski faktorji so lahko bolj varni (npr. še manjša nevarnost za prenos okužb pri plazemskih in manj stranskih učinkov), lahko so cenejši, bolj enostavni za pripravo ali shranjevanje, lahko imajo daljši razpolovni čas in tako

omogočijo profilaktično zdravljenje z manj pogostim vbrizgavanjem FVIII/IX. Drugi razlogi za zamenjavo FVIII/IX so lahko prihod faktorja nove generacije, rezultat nacionalnega razpisa, želja bolnika oz. družine, sodelovanje v kliničnih študijah (17). Dokazov, da bi se inhibitorji pojavljali pri zamenjavi faktorja bolj pogosto, ni (18). Največ pomislekov glede zamenjave faktorja je na strani terapevtov pri bolnikih v času prvih 50 ED, pri bolnikih po uspešni odstranitvi inhibitorjev z ITI, pri pojavljanju inhibitorjev v družini in/ali pri genetski mutaciji z visokim tveganjem za pojav inhibitorjev (19). Povečana nevarnost za pojav inhibitorjev se je izkazala ob intenzivnem zdravljenju npr. ob operaciji (20). Zato pred načrtovano operacijo in po njej koagulacijskega faktorja ne zamenjamo. Ker pa absolutnih kontraindikacij ni, se faktor po pogovoru z bolnikom lahko zamenja, če to predstavlja pomembno prednost za bolnika (19).

Odmerjanje in način dajanja FVIII/IX

Dvig aktivnosti FVIII/IX na enoto danega faktorja na kilogram telesne teže (angl. recovery). Dejanski dvig aktivnosti FVIII/IX dobimo, ko dokazani najvišji aktivnosti FVIII/IX 15–30 minut po infuziji odmerka manjkajočega faktorja odštejemo preostalo aktivnost

faktorja pred infuzijo. Nato rezultat izrazimo kot aktivnost faktorja na enoto danega faktorja na kilogram telesne teže [IE/ml]/[IE/kg] oz. v % na enoto danega faktorja na kilogram [% na IE/kg], kar je t. i. *incremental recovery* oz. *recovery* (21–23). Izračun naredimo na sledeči način:

$$\text{Recovery} = \frac{\text{porast aktivnosti faktorja (\%)} \times \text{telesna teža (kg)}}{\text{celotni testni odmerek (IE)}}$$

Starejšo prakso izračunavanja pričakovanega odstotka dviga aktivnosti danega faktorja (dejanski dvig aktivnosti FVIII/IX, deljen s pričakovanim dvigom) je po priporočilih SSC ISTH (Scientific and Standardisation Committee – International Society on Thrombosis and Haemostasis) potrebno opustiti. Ta metoda namreč sloni na rezultatih analiz koagulacijskih faktorjev pred več kot 30 leti in za nove faktorje ni primerna (21).

Kadar nimamo podatkov o farmakokinetiki (FK) faktorja pri posameznem bolniku (glej podglavje 3.1 Farmakokinetika FVIII/IX), priporočamo, da se pri odmerjanju FVIII upošteva, da sta pri otroku *recovery* FVIII lahko nižji in razpolovni čas krajši. Zato naj se pričakovani dvig aktivnosti FVIII izračuna glede na razred, v katerega se uvršča telesna teža (TT) bolnika (Tabela

Tabela 4: Približna vrednost za recovery FVIII pri bolnikih s HA.

	Telesna teža (kg) (25,28)	Recovery % na IE/kg TT
Starost <18 let	<30	1,0
	30–60	1,5
	Indeks telesne mase (kg/m ²) (27)	
Starost >18 let	<20,3	1,6
	20,3–29,5	2,14
	≥29,6	2,7

IE – internacionalne enote; TT – telesna teža

4) (24,25) oz. glede na indeks telesne mase pri starosti > 18 let. Pri izračunu je potrebno upoštevati idealno TT in ne dejanske, ker le majhen del FVIII kroži zunaj žilnega sistema (26). Srednje vrednosti za *recovery* so se pri bolnikih s težko HA, starih več kot 18 let, z različnimi indeksi telesne mase, značilno razlikovale (Tabela 4) (27).

Pri bolniku s HB z odsotnimi inhibitorji vsaka enota infuzije FIX na kg TT dvigne aktivnost FIX za približno 1 %, ne glede na starost (24,25).

Dvig aktivnosti (*recovery*) FVIII/IX je pri dojenčkih in manjših otrocih nižji (29) (Tabela 5). Novorojenčki, predvsem pa prezgodaj rojeni, imajo lahko nižji dvig aktivnosti in povečan očistek FVIII (30,31).

Razpolovni čas. Razpolovna časa FVIII in FIX sta različna. Približni razpolovni čas FVIII je 8 do 12 ur (1), toda pri bolnikih s težko HA se lahko razlikuje za več kot 2-krat (37). V starosti 1 do 6 let je razpolovni čas 7,96 do 11,72 ure (29).

Razpolovni čas FIX je 18 do 24 ur (1). Razpolovni čas plazemskega FIX je običajno daljši, vse do 34 ur, rekombinantnega FIX pa pri odraslih med 16,8 do 20 ur (26,35,38,39).

Razpolovni čas FVIII s podaljšanim delovanjem je 1,5-krat, FIX pa vsaj 2,5-krat daljši (40).

Farmakokinetika FVIII/IX. Pri farmakokinetiki določitev je potrebno določiti najvišjo aktivnost FVIII/IX, površino pod krivuljo aktivnosti FVIII/IX, očistek, razpolovni čas in najnižjo aktivnost FVIII/IX (41-43). Farmakokinetični odgovor na FVIII/IX se med bolniki razlikuje. Za ustrezno oceno FK je potrebno določiti aktivnosti faktorja v natančno določenih časovnih presledkih (pred infuzijo faktorja in po infuziji manjkajočega faktorja) 9- do 10-krat v 32 oz. 48 urah za FVIII in 6- do 7-krat v 50 oz. 72 urah za FIX (44).

Za rutinsko klinično prakso danes obstaja že poenostavljena metoda FK FVIII. Podatke o starosti, telesni teži, izhodiščni vrednosti aktivnosti FVIII, odmerku in času, ko bolnik prejme testni odmerek FVIII, se zbere in vnese v medicinski statistični pripomoček za izračun farmakokinetike. Primerjava le dveh (po pribl. 3 in 24–32 urah) poinfuzijskih določitev aktivnosti FVIII pri preiskovanem bolniku s FK FVIII v populaciji hemofilikov enake stopnje hemofilije in starostne skupine tudi daje enake rezultate kot prej opisani način (41). Tako

Tabela 5: Dvig aktivnosti (*recovery*) FVIII/IX v odstotkih na enoto vbrizganega faktorja na kilogram telesne teže.

Vrsta faktorja	Dvig aktivnosti (% na IE/kg TT)
Plazemski FVIII (starost >6 let) (26)	2–2,5
Rekombinantni FVIII (Advate) (32) Advate–starost 1–6 let (29)	1,9–2,9 1,46–2,32
Plazemski FIX (33,34)	0,7–1,7
Rekombinantni FIX (BeneFIX) (35) BeneFIX–dojenčki in manjši otroci (36)	0,46–1,38 0,41–0,95

IE – internacionalna enota, TT – telesna teža, SD – standardna deviacija

Opomba: prva številka pomeni povprečno vrednost minus 2SD, druga številka pa povprečno vrednost plus 2SD.

dobimo vzorec FK za FVIII pri posameznem bolniku (45,46).

Medicinski statistični pripomoček za ocenjevanje farmakokinetike faktorja, kot je npr. myPKFiT® za faktor Advate® (47), omogoča profilaktično odmerjanje FVIII glede na rezultate individualne farmakokinetike in zato boljšo profilakso, prilagojeno posamezniku s hemofilijo A (48).

Suzuki s sodelavci je razvil populacijski FK model za FIX (49).

Način dajanja FVIII/IX. Manjkajoči faktor lahko dajemo s pomočjo občasnih bolusnih odmerkov ali s kontinuirano infuzijo, kadar je potrebno vzdrževati določeno stalno aktivnost FVIII/IX več kot nekaj dni.

Bolusni odmerki FVIII/IX

Kadar bolnik nima inhibitorjev, bolusni odmerek izračunamo po obrazcu:

$$\text{Bolusni odmerek (IE)} = \frac{\text{željeni porast aktivnosti faktorja (\%)} \times \text{telesna teža (kg)}}{\text{recovery}}$$

Za dajanje bolusnih odmerkov faktorja se priporoča igla v obliki metuljčka s premerom 23 ali 25 G. Dajanje faktorja pri hemofiliku mora izvajati le izkušena oseba v mirnem okolju (50). Faktor vbrižgamo v veno po priloženih navodilih proizvajalca. Po koncu postopka je potreben 3- do 5-minutni pritisk na mesto vboda vene za preprečevanje krvavitve, kar dosežemo ali z ustreznim prevezovanjem ali s tiščanjem s prsti. Nadaljnji odmerki so odvisni od vzroka nadomestnega zdravljenja in od določitve dviga aktivnosti (*recovery*) ter razpolovnega časa FVIII/IX pri posameznem bolniku. Pri nekaterih otrocih je potrebno namestiti trajnejše dostope do ven. V poštevh prihaja kirurška vstavitev podkožnega centralnega dostopa do ven (*angl.* Central Venous Acces Device, CVAD) ali oblikovanje arteriovenske fistule.

Kontinuirana infuzija FVIII/IX

Želene aktivnosti FVIII/IX lahko dosežemo in vzdržujemo s kontinuirano oz. nepretrgano infuzijo (KI) manjkajočega faktorja. KI je posebej varen način nadomestnega zdravljenja, saj z njo vzdržujemo stalne aktivnosti FVIII/IX in znižamo celokupno porabo faktorja. S KI se izognemo nepotrebim občasnim previsokim, tudi lahko nevarnim aktivnostim faktorja, poleg tega pa očistek strjevalnega faktorja v prvih dneh KI pomembno pade (51-57). V nasprotju z nekdanjim mnenjem pa danes izkušnje velikih centrov dokazujejo, da KI pri težki in lahki obliki HA ne sproži pogostejše tvorbe inhibitorjev (55,58,59).

Pred nastavitvijo KI moramo za določitev bolusnega odmerka najprej izračunati *recovery* (glej podpoglavje 3.1 Dvig aktivnosti FVIII/IX). Če s podatkom o vrednosti *recovery* bolnika ne razpolagamo, lahko za izračun bolusnega odmerka uporabimo podatke o približnih *recovery* vrednostih pri hemofilikih različne starosti in telesne teže (Tabela 4).

Uporabljamo še naslednje obrazce za izračun (53,60,61):

$$\text{Očistek (ml/kg/uro)} = \frac{\text{hitrost infuzije (IE/kg/uro)}}{\text{izmerjena aktivnost faktorja (IE/ml)}}$$

$$\text{Nova infuzijska hitrost (ml/uro)} = \frac{\text{želena aktivnosti faktorja (\%)} \times \text{hitrost infuzije (ml/uro)}}{\text{določena aktivnost faktorja (\%)}}$$

Vrednost očistka se razlikuje med posameznimi bolniki in vrstami faktorjev, predvsem pri uporabi FIX. Na začetku se upošteva pri odraslih bolnikih s HA očistek 3 ml/kg/uro, pri otrocih 5 ml/kg/uro, za odrasle s HB pa 6 ml/kg/uro (61). Kasneje očistek računamo po obrazcu, najboljše šele v času ravnovesja, tj. po 4-kratnih razpolovnih časih faktorja (62). Infuzijsko hitrost lahko nato

določimo z vsakodnevnim računanjem očistka ali pa po obrazcu neposredno izračunamo hitrost v ml/uro.

Izbrani koagulacijski faktor se pripravi po priloženih navodilih proizvajalca brez dodatnega redčenja (pri zelo majhni količini topila v viali se redči s fiziološko raztopino) (63). Za preprečitev tromboflebitisa na perifernih venah se koagulacijskemu faktorju doda 4 E/ml heparina. Nato poteka infuzija koagulacijskega faktorja preko črpalke s prostornino 50/60 ml s tako hitrostjo, da se doseže predvidena ciljna aktivnost FVIII/IX. Črpalkin rezervoar s pripravljenim koagulacijskim faktorjem menjamo po potrebi oz. najkasneje v obdobju do največ 96 ur (64,65). Dokazali so nad 90-odstotno stabilnost rekombinantnega FIX na sobni temperaturi 7 dni po pripravi z dodanim standardnim heparinom ali brez (66). V primeru, da se pojavijo znaki tromboflebitisa, je potrebno mesto vstopa v veno takoj zamenjati. Na dan operacije je potrebno pri KI vzeti kri za določitev aktivnosti faktorja 30 minut po bolusnem odmerku faktorja, tj. tik pred začetkom operacije (pred kirurgovo incizijo) ter nato še 1- do 2-krat. V prvem tednu določamo aktivnost enkrat dnevno (običajno zjutraj), v drugem tednu, če bolnik še potrebuje KI, pa vsak drugi dan. Glede na rezultat dosežene aktivnosti faktorja nato prilagodimo hitrost KI (53,56,60,61).

Poleg nadomestnega zdravljenja s koagulacijskimi faktorji lahko pri osebah s hemofilijo učinkovito pomagajo pri zauzavitvi ali preprečitvi krvavitve tudi nekatera druga zdravila.

3.2. Dezmpresin – DDAVP

DDAVP je zdravilo izbire za bolnike z lahko stopnjo HA in za prenašalke HA, ki so na to zdravilo odzivni (glej podpo-

glavje DDAVP – test). DDAVP je tudi varen za plod, ker minimalno prehaja preko placente (67).

Uporaba DDAVP. Dezmpresin (1-deamino-8-D-arginine vasopressin), poznan kot DDAVP, je učinkovit, ne poveča tveganja za pojav inhibitorjev in je bistveno cenejši od koagulacijskega faktorja VIII. DDAVP sprošča endogene zaloge kompleksa FVIII/VWF iz endotelnih celic (68). Povprečni dvig aktivnosti VWF in FVIII v plazmi je 3- do 5-kratni (69,70).

Uporaba DDAVP v odmerku 0,3 µg/kg TT je varna tudi v prvem trimesečju nosečnosti (67), med porodom in po porodu (71,72). DDAVP ne vpliva na aktivnost FIX.

Načini dajanja in odmerjanje DDAVP. Največkrat se DDAVP (Minirin®, DDAVP/Desmopressin®, Octostim®) daje *pod kožo* v odmerku 0,3 µg/kg 1–1,5 ure pred posegom (1) oz. čimprej ob krvavitvi, ki zahteva zdravljenje. Zdravila ne redčimo. Da se izognemo prevelikemu volumnu, je najbolje uporabiti pripravek DDAVP (Octostim®) v koncentraciji 15 µg/ml (73) (Tabela 6). Za *intravensko* dajanje DDAVP v odmerku 0,3 µg/kg običajno razredčimo v 50–100 ml fiziološke raztopine in ga damo v 20- do 30-minutni infuziji ne prej kot 1 uro pred posegom (1). Prvih 5 ml vbrižgamo v 5 minutah. Če ob tej hitrosti infuzije ne beležimo stranskih učinkov, lahko preostanek zdravila damo v naslednjih 15 minutah.

Za dajanje v nos pri TT < 40 kg zadostuje en izbrizg (150 µg) DDAVP pripravka za nos (Octostim sprej®, 1,5 mg/ml) v eno nosnico, pri TT > 40 kg pa enak odmerek v vsako nosnico (1,74,75).

Posebej pa je treba opozoriti, da za prej naštete indikacije niso primerne naslednji pripravki dezmpresina: peroralne oblike (Minirin Melt peroralni liofilizat) in nekatera pršila za

nos z nizko koncentracijo učinkovine (Desmogalen).

Prvi odmerek DDAVP lahko ponovimo čez 8–12 ur. Kasneje se običajno preide na enkrat dnevne odmerke 2 do 4 dni (76,77) ali celo vsakih 12 ur do 4 dni zapored (78). Zaporedni odmerki povzročijo slabšanje odgovora (t.i. tahifilaksija). Po prekinitvi zdravljenja z DDAVP za 3–4 dni se odzivnost na DDAVP spet povrne (79).

Za vrednotenje kritične hemostatske aktivnosti FVIII uporabljamo enaka merila, kot če bi bolnik prejemal koagulacijski faktor VIII (Tabela 7). Če aktivnost FVIII ne doseže zelene ravni (vzorec krvi pred in 60 minut po s.c. / i.v. dajanju DDAVP), dodamo bolniku še ustrezno količino FVIII.

Pri bolnikih z lahko/srednjo stopnjo HA z večjim tveganjem za nastanek inhibitorjev zaradi opredeljene mutacije (glej poglavje 5) se pri malih kirurških posegih raje kot za koagulacijski faktor odločamo za uporabo DDAVP, pri velikih posegih pa kombiniramo DDAVP in koagulacijski FVIII, da vbrizgamo manj koagulacijskega faktorja.

Trajanje učinka DDAVP. Učinek DDAVP je največji približno 60 minut po podkožnem in intravenskem oz. 90 minut po terapevtskem odmerku skozi nos (Tabela 6) (1,68). Zaradi variabilne absorpcije je način dajanja skozi nos manj zanesljiv, zato ga običajno ne uporabljamo, kadar je doseganje ustrezne aktivnosti FVIII bistveno (68,80). Razpolovni čas FVIII v plazmi je 5 do 8 ur, VWF pa 8 do 10 ur (81).

Stranski učinki DDAVP. Najpogosteje povzroči DDAVP prehodno rdečico oz. občutek vročine v obrazu. Včasih se pojavi glavobol, vrtoglavica ali nežna bolečina v trebuhu. Stranski učinki minejo pri zmanjšanju odmerka. Ker DDAVP povzroči zadrževanje tekočine v telesu, je potrebno v 24

urah po dajanju vnosa tekočine znižati na dve tretjini običajne dnevne potrebe (78).

Neprimernost uporabe DDAVP. Potrebna je posebna previdnost pri majhnih otrocih, zato se pri starosti pod 2 leti uporaba odsvetuje (81). DDAVP tudi ni primeren za osebe z znano alergično reakcijo na sestavine zdravila, pri hiponatremiji, v primerih zaprte poškodbe glave, miokardnega infarkta ali možganske kapi, pri nestabilni angini pectoris in srčnem popuščanju (82).

Medsebojno učinkovanje (interakcije) DDAVP z drugimi zdravili. Ob sočasni uporabi zdravil, kot so triciklični antidepresivi, klorpromazin, opiatni analgetiki in karbamazepin, se lahko anti-diuretični učinek poveča, zato se poveča zadrževanje vode; pojavi se nevarnost hiponatremije (82). Hiponatremijo zelo redko povzročijo tudi indometacin in nekatera druga nesteroidna protivnetna zdravila, ker zavirajo sintezo prostaglandinov in tako okrepijo učinek DDAVP na resorpcijo vode v ledvičnih kanalčkih. Zato odsvetujejo sočasno dajanje DDAVP in nesteroidnih protivnetnih zdravil (83).

DDAVP-test. Uporabnost DDAVP je odvisna od dviga aktivnosti FVIII pri posamezniku, od potrebnega dviga aktivnosti in od časa, ko je potrebno zagotavljati zvišano raven kompleksa FVIII/VWF. Zato je potrebno pri posamezniku preveriti odgovor na DDAVP z merjenjem aktivnosti FVIII pred, 1 uro in 4 ure po dajanju običajnega odmerka. Če test še ni bil narejen ali ni bil dokumentiran, ga je potrebno izvesti najkasneje 4 dni pred načrtovanim posegom. Odgovor je popoln, če je aktivnost FVIII $\geq 50\%$, delen pa, če je aktivnost med 30–50 % in je porast aktivnosti FVIII vsaj 2-kratna. Pri porastu aktivnosti FVIII na $\leq 30\%$ odgovor na DDAVP ni klinično pomemben, zato se uporaba odsvetuje (84).

3.3. Traneksamična kislina

Traneksamična kislina (TK) (Tranexamic acid®, Cyklokapron®, Azeptyl®, Ugurool®) je antifibrinolitik, ki kompetitivno zavira aktiviranje plazminogena v plazmin in s tem poveča stabilnost strdka. Je koristno dopolnilno sredstvo pri preprečevanju in zdravljenju krvavitev pri bolnikih s hemofilijo in drugimi motnjami strjevanja krvi (85).

Uporaba TK. TK je še posebej uporabna za obvladovanje krvavitev iz sluznic (krvavitve iz ustne sluznice, epistaksa, menorigija) in kože. Vzporedna uporaba TK se priporoča pri zobozdravniških posegih oz. kirurških posegih v ustni votlini in pri krvavitvah, povezanih

z izpadanjem ali izraščanjem zob (glej poglavje 3.6.8) ter pri številnih drugih posegih.

TK uporabimo hkrati z DDAVP ali z nadomestnim zdravljenjem s koagulacijskimi faktorji, saj sočasna uporaba TK in FVIII pomembno izboljša stabilnost strdka (86). Ker se TK izloča skozi ledvice, je potrebno pri bolnikih z ledvično okvaro odmerke ustrezno prilagoditi.

Nedopustna uporaba TK. Uporaba antifibrinolitika je nedopustna pri krvavitvi iz sečil, ker lahko povzroči nastanek strdkov, pri kirurških posegih v prsnem košu (možen nastanek hematomov, ki se ne razgradijo) (1), pri boleznih jeter z možnostjo diseminirane intravaskularne

Tabela 6: Odmerjanje DDAVP za zdravljenje krvavitev pri bolnikih z lahko obliko HA in pri prenašalkah HA, ki so odzivni na DDAVP, ter odmerjanje traneksamične kisline.

Zdravilo	Način dajanja	Odmerek
DDAVP ^a (pri starosti <2 leti uporaba ni primerna)		
15 µg/ml 4 µg/ml	podkožno vbrizganje	0,3 µg / kg TT
	intravensko – 20-minutna infuzija (pri otrocih >2 leti – daljša infuzija)	0,3 µg / kg TT
1,5 mg/ml, pršilo za nos	intranazalno ^b odrasli, otroci (TT >40 kg) otroci >2 leti (TT <40 kg)	300 µg (1 vpih v vsako nosnico) ^c 150 µg (1 vpih v eno nosnico) ^c
Traneksamična kislina ^č		
Tablete/kapsule, 500 mg	peroralno odrasli menstruacijska krvavitev otroci	1–1,5 g / 6–8 ur 1–1,5 g / 6–8 ur 20–25 mg/kg TT / 8 ur
Ampule, 500 mg/5ml	intravensko – počasi (1 ml/min) odrasli otroci nad 1 leto	0,5–1 g / 8–12 ur 20 mg/kg TT/dan (v 2–3 odmerkih)
5-odstotna raztopina	za izpiranje ustne sluznice (28,89)	1 tbl./kaps. po 500 mg popolnoma raztopimo v 10 ml vode, takoj uporabimo, žvrkljamo 4-krat dnevno po 2 min in nato izpljunemo (ponavljamo, dokler traja možna krvavitev) (glej poglavje 3.6.8)

TT – telesna teža

a) Enaki odmerki veljajo za bolnike s von Willebrandovo boleznijo tipa 1, odzivne na DDAVP.

b) V nazalnem spreju nujna koncentracija DDAVP 1500 µg/ml; 1 vbrizg = 200 µl.

c) Odmerek lahko ponovimo (glej poglavje 3.2).

č) Odmerke pri ledvični insuficienci prilagodimo.

koagulacije (DIK) in pri povečanem tveganju za tromboembolične dogodke (87).

Načini dajanja in odmerjanje TK. Običajno TK dajemo peroralno v obliki tablet ali kapsul (Tranexamic acid®, Azeptyl®, Cyklokapron®), ki se jemljejo 3- do 4-krat dnevno. Kadar peroralna uporaba ni primerna, je možno intravensko dajanje (Ugurol®) v 2–3 odmerkih dnevno. Za pediatrično uporabo obstaja TK v obliki sirupa ali pa se tableta/vsebina kapsule raztopi v vodi ter uporabi tudi za izpiranje ust ali drugih krvavečih mest iz sluznic (88) (Tabela 6).

Stranski učinki jemanja TK. Pri uporabi TK so možni stranski učinki zaradi draženja prebavil (slabost, bruhanje, driska). Težave običajno izzvenijo po znižanju odmerka zdravila. Pri intravenski uporabi je potrebno počasno dajanje zdravila, sicer lahko pride do omotičnosti in znižanja krvnega tlaka (87). Glede sočasne uporabe plazemskega pripravka faktorjev VII v aktivirani obliki in faktorjev II, IX, X, pretežno v neaktivirani obliki (FEIBA®) ali aktiviranega rekombinantnega faktorja FVII (rFVIIa, NovoSeven®) in TK glej poglavje 4.2.1.

3.4. Zdravljenje po potrebi

Za pravilno odločanje pri vodenju nadomestnega zdravljenja je potrebno upoštevati mesto krvavitve ter oceniti možne zaplete in posledice krvavitve. Da vse poteka brez neugodnih posledic za bolnika, mora imeti hematolog, ki vodi nadomestno zdravljenje, znanje in izkušnje z bolniki s prirojenimi motnjami strjevanja krvi. Osnovni cilj zdravljenja je preprečiti oz. zdraviti krvavitev s koagulacijskim faktorjem. Če odgovor na ustrezno zdravljenje ni primeren, je potrebno preveriti aktivnost faktorja in ob nepričakovano nizki aktivnosti še prisotnost inhibitorjev.

Akutno krvavitev moramo zdraviti čimprej, po možnosti v 2 urah od pojava prvih znakov krvavitve. Velja pravilo, da se je v dvomu vedno treba odločiti za zdravljenje.

3.5. Preventivno (profilaktično) zdravljenje

Preventivno zdravljenje prepreči pojavljanje t. i. spontanih krvavitev in krvavitev ob manjših poškodbah. Uspešnost profilaktičnega zdravljenja je pri hemofiliku s težko stopnjo odvisna od trajanja, ko aktivnost FVIII/IX v plazmi ni prenizka. To pa je bolj odvisno od razpolovnega časa FVIII/IX in pogostnosti dajanja faktorja kot pa od odmerka in dosežene najvišje aktivnosti FVIII/IX (37).

Najbolj razširjeno je profilaktično zdravljenje 3-krat tedensko pri hemofiliji A oziroma 2-krat tedensko pri hemofiliji B v odmerku, ki dvigne FVIII/IX na približno 30 %. Cilj te oblike nadomestnega zdravljenja je, da je aktivnost FVIII/IX vedno višja od 1 %. S tem se oseba s težko stopnjo hemofilije nahaja v območju srednje stopnje, pri kateri praviloma ni t. i. spontanih krvavitev. Posamezni bolniki kljub najnižji aktivnosti FVIII/IX > 3 % zakrvavijo, drugi pa kljub aktivnosti, nižji od 1 %, ne zakrvavijo (28). Ta dejstva je treba upoštevati pri določanju pogostnosti vbrizgavanja in odmerka.

Bolnik si naj vbrizga preventivni odmerki FVIII/IX zjutraj, da ima najvišjo aktivnost faktorja čez dan in po potrebi še pred načrtovano večjo telesno dejavnostjo.

Znanstveni in standardizacijski komite mednarodnega združenja za trombozo in hemostazo (SSC ISTH) je sprejel definicije za primarno, sekundarno in terciarno profilaktično nadomestno zdravljenje, ki mora trajati 52 oz. vsaj 45 tednov v letu (5).

Vrste preventivnega zdravljenja

Primarna profilaksa je opredeljena kot redno stalno dajanje manjkajočega koagulacijskega faktorja, ki se začne v času pred klinično jasno drugo večjo krvavitvijo v veliki sklep (gleženj, koleno, kolk, komolec, rama) pred 3. letom starosti in ob odsotnosti bolezenskih sprememb v sklepu (fizikalni pregled in/ali slikovne preiskave z UZ po protokolu HEAD-US (*angl.* Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound), ali z MR slikanjem po protokolu IPGS (*angl.* International Prophylaxis Study Group) (90,91).

Profilaktično zdravljenje naj se prične postopno z nizkim odmerkom. V primeru, da se pojavijo krvavitve v obdobju, ko se izvaja profilaktično zdravljenje vsaj 3-krat tedensko, je potrebno napraviti farmakokinetsko študijo in presejalni test za inhibitorje (90).

Sekundarna profilaksa je redno dajanje nadomestnega zdravljenja, ki se začne po dveh ali več krvavitvah v veliki sklep, toda pred začetkom bolezni v sklepih (fizikalni pregled in/ali slikovne preiskave z UZ ali MR po protokolu za bolnike s hemofilijo).

Terciarna profilaksa je redno nadomestno zdravljenje, ki se začne po ugotovljenih spremembah v sklepih za preprečitev oz. upočasnitev nadaljnje okvare ter izboljšanja kakovosti življenja.

Intermitentna oz. periodična profilaksa po definiciji ne traja več kot 45 tednov letno. Smiselna je pri bolniku, pri katerem se je pojavil t. i. tarčni sklep (92), to je sklep, v katerem so se pojavile 3 ali več spontanah krvavitev v 6 zaporednih mesecih ob nadomestnem zdravljenju po potrebi. Kombinira se lahko z intenzivno fizioterapijo in sinoviortezo.

Zgodnje primarno profilaktično zdravljenje je uvedba nadomestnega zdravljenja v nizkem odmerku (25 IE/kg TT) 1-krat tedensko v prvem letu življenja

otroka s težko hemofilijo A in izogibanje t. i. nevarnim imunskim dogodkom, kot so operacija, prvo nadomestno zdravljenje ob hudi krvavitvi ali ob okužbi ter izogibanje cepljenju na dan vbrizgavanja koagulacijskega faktorja. S takšnim načinom profilaktičnega zdravljenja poskušamo preprečiti nastanek inhibitorjev za FVIII (93-96). Rezultati študije, v katero je bilo vključenih 375 otrok s težko hemofilijo, ki so bili cepljeni 48 ur pred ali 24 ur po izpostavitvi FVIII v obdobju med prvim in 75 ED za FVIII, so pokazali, da ni bilo povezave med cepljenjem in nastankom inhibitorjev proti FVIII (97).

3.6. Zdravljenje krvavitev v različnih področjih

3.6.1. Krvavitev v sklep (hemartroza)

Tipično za bolnike s težko obliko hemofilije so krvavitve v velike sklepe. Bolnik pogosto opiše, da čuti napetost v sklepu, nekakšno »zbadanje« oz. iz lastnih izkušenj zazna krvavitev že pred jasnimi znaki krvavitve (t. i. hemofilna aura). Kasneje se pojavi bolečina tudi ob mirovanju, zmanjšana gibljivost sklepa, oteklina in toplejša koža na površini sklepa.

Če bolnik zaradi teh težav pride k zdravniku, je potreben klinični pregled. Ultrazvočni pregled ali rentgensko slikanje največkrat nista potrebna. Cilj zdravljenja je čimprej ustaviti krvavitev z ustreznim nadomestnim zdravljenjem (Tabela 7). Bolnika poučimo, da se izogiba obremenitvi sklepa s telesno težo (uporaba bergel) in premislimo, ali je potrebna imobilizacija sklepa v opornici v ugodnem položaju (*fleksija* je najugodnejši položaj sklepa). Kadar smo se za te ukrepe odločili, so ti potrebni, dokler bolečina ne izzveni. Ledeni obkladki na mesto krvavitve (ne neposredno na kožo) za 10–15 minut na 2–4 ure so

smiselni, če bolnik pri tem čuti olajšanje (1).

Če se krvavitev po prvi aplikaciji koagulacijskega faktorja ne ustavi, je potrebno še dodatno vbrizgati faktor v polovičnem odmerku; pri HA že po 12 urah, pri HB pa po 24 urah in po potrebi še nekaj naslednjih dni. Če vsi znaki krvavitve v sklep v 72 urah ne izzvenijo, je nujna dodatna obravnava. Potrebno je pomisliti na pojav inhibitorjev, na vnetje ali na zlom.

Kakor hitro se bolečina in oteklina sklepa pričneta zmanjševati, mora slediti rehabilitacija sklepa. Cilj je, da se ponovno vzpostavi enako stanje sklepa kot pred zadnjo krvavitvijo in da se prepreči izguba mišične mase ter prepreči zmanjšanje gibljivosti v sklepu. Če je bolnik na profilaktičnem zdravljenju, se to nadaljuje.

Uspeh zdravljenja krvavitve v sklep pri hemofilikih brez inhibitorjev in pri zdravljenju s koagulacijskimi faktorji, ki nimajo podaljšanega razpolovnega časa, ocenimo kot:

- *odličen*, če občutki bolečine v celoti izzvenijo v 8 urah, in/ali če pride do izginotja vseh znakov krvavitve po začetni nadomestni terapiji brez potrebe po dodatni terapiji v 72 urah;
- *dober*, če se pojavi pomembno zmanjšanje bolečine in/ali izboljšanje znakov krvavitve v približno 8 urah po prvi terapiji, a je za popoln uspeh potrebna še več kot ena aplikacija v 72 urah;
- *zadovoljiv*, če se zmerno zmanjšajo bolečina in/ali drugi znaki krvavitve v 8 urah po prvi terapiji, potrebno je še nadaljnje nadomestno zdravljenje, vendar v 72 urah ne pride do popolnega uspeha;
- *brez učinka*, če ni izboljšanja, ali je to le neznatno, oz. se stanje še poslabša v prvih 8 urah po prvem nadomestnem zdravljenju (29).

Ponovna krvavitev v isti sklep pomeni poslabšanje stanja sklepa, ko bolnik še prejema nadomestno zdravljenje ali v 72 urah po prenehanju terapije (98).

Artrocenteza (odstranitev krvi iz sklepa)

Poseg artrocenteze (t.i. »punkcije«) je smiselen, kadar je sklep napet in boleč zaradi krvavitve in ne kaže izboljšanja po 24 urah nadomestnega zdravljenja, če bolečine v sklepu ne uspemo zmanjšati, če so izraženi znaki prizadetosti živca in žile pripadajočega uda, ob nenavadnem dvigu lokalne ali telesne temperature ter ob drugih znakih okužbe (99,100).

Pred posegom je potrebno preveriti prisotnost inhibitorjev. Če je poseg potreben, mora biti izveden čim bolj zgodaj in to v aseptičnih pogojih. Aktivnost FVIII/IX je potrebno vzdrževati na vsaj 30–50 % v obdobju 48–72 ur (99).

Poseg naj izvede ortoped ali travmatolog z izkušnjami pri obravnavi bolnikov s hemofilijo z iglo, velikosti vsaj 16 G. Po punkciji naj se sklep imobilizira s kompresijo lahke stopnje. Bolnik se ne sme opreti na nogo 24–48 ur. Previdno je potrebno pričeti s fizioterapijo (1).

Embolizacija

V primeru akutne hude krvavitve v sklep, ki se ne odzove na ustrezno nadomestno zdravljenje s koagulacijskim faktorjem in je lahko posledica spontane ali ob sklepne anevrizme po operaciji, pride v poštev tudi angiografska arterijska embolizacija. Poseg je invaziven, s 25-odstotnim tveganjem za zaplet (101-103).

3.6.2. Krvavitev v mišice

Krvavitve se lahko pojavijo v katero koli mišico po udarcu ali nenadnem nategu mišice. Krvavitev spremlja bolečina, ki je ob nategu mišice močnejše izražena. Lahko se pojavi oteklina in motnja funkcije. Pri obsežni krvavitvi, npr. v stegen-

sko štiriglavo mišico, se koncentracija hemoglobina lahko tako zniža, da je potrebno nadomeščanje krvi.

Nevarne so krvavitve v mišico iliopsoas (možnost izgube velike količine krvi), v zgornji posteriorni in globoki

Tabela 7: Priporočeno odmerjanje manjkajočega koagulacijskega faktorja krvi in trajanje zdravljenja pri krvavitvah in kirurških posegih (106).

Mesto krvavitve	Hemofilija A		Hemofilija B	
	želena aktivnost FVIII (%)	trajanje (dni)	želena aktivnost FIX (%)	trajanje (dni)
Sklep	40–60	1–2 (lahko dlje)	40–60	1–2 (lahko dlje)
Mišica (ni pritiska na žilo ± živec)	40–60	2–3 (lahko dlje)	40–60	2–3 (lahko dlje)
Mišica iliopsoas, globoke mišične krvavitve^a				
na začetku	80–100	1–2	60–80	1–2
vzdrževanje	30–60	3–5 (včasih več dni npr. med fizioterapijo)	30–60	3–5 (včasih več dni)
CŽS/glava				
na začetku	80–100	1–7	60–80	1–7
vzdrževanje	50	8–21	30	8–21
Žrelo/vrat				
na začetku	80–100	1–7	60–80	1–7
vzdrževanje	50	8–14	30	8–14
Prebavila				
na začetku	80–100	7–14	60–80	7–14
vzdrževanje	50	4–7	30	4–7
Sečila (hematurija)^b	50	3–5	40	3–5
Operacija – velik poseg^c Odvisno od tipa posega				
pred operacijo	80–100		60–80	
po operaciji	60–80	1–3	40–60	1–3
	40–60	4–6	30–50	4–6
	30–50	7–14	20–40	7–14
Operacija – mali poseg^c Odvisno od tipa posega				
pred operacijo	50–80		50–80	
po operaciji	30–80	1–5	30–80	1–5
globoka rana	50	5–7	40	5–7

a) s poškodbo žile in živca ali ob precejšnji izgubi krvi, b), c), č)–glej še besedilo v poglavju 3.6.7 in 3.7.

posteriorni predel v mečih (pritisk na posteriorni tibialni in globoki peronealni živec) ter v fleksijsko skupino mišic podlakti (nastane lahko t.i. Volkmannova ishemična kontraktura) zaradi živčno-žilne okvare. Če teh krvavitov takoj ne zdravimo, se lahko pojavi nepopravljiva poškodba in trajna izguba funkcije. V primeru pritiska na žilo in živec brez jasnega odgovora na nadomestno zdravljenje pride v poštev razbremenitev s fasciotomijo.

Nadomestno zdravljenje je potrebno odrediti čimprej, idealno ob prvih znakih težav oz. takoj po poškodbi (Tabela 7). Ud mora biti dvignjen in nameščen v najugodnejši položaj. Priporoča se 15- do 20-minutne ledene oz. hladne obloge (ne neposredno na kožo) vsakih 6 ur, dokler to lajša težave. Takoj, ko se bolečina zmanjšuje, se mora pričeti ob profilaktičnem nadomestnem zdravljenju fizioterapevtska obravnava, ki naj jo izvaja fizioterapevt z izkušnjami pri hemofilikih.

Krvavitev v *mišico iliopsoas* lahko povzroči bolečino v spodnjem delu trebuha, v dimljah in/ali v spodnjem delu hrbta ter bolečino ob poizkusu dviga ali iztegnitve noge, ne pa pri rotaciji kolka. Pojavijo se lahko znaki pritiska na femoralni živec, kot so neprijetni občutki (parestezije) v sprednjem predelu stegna, ugasilni patelarni refleksi in oslabele stegenske štiriglave mišice. Potrebno je takojšnje ustrezno nadomestno zdravljenje (Tabela 7) in strogo ležanje (uporaba bergel povzroči krčenje mišic), dokler bolečina ne popusti in se gibljivost v predelu kolka ne izboljša. S slikovno preiskavo, npr. z ultrazvokom, se spremlja uspešnost zdravljenja. Previdna fizioterapija omogoči ponovno popolno gibljivost v kolku in prepreči ponovitev krvavitve (104,105).

3.6.3. Krvavitev v osrednje živčevje

Krvavitve v osrednje živčevje ogrožajo življenje. Pri vsaki pomembni poškodbi glave (pomembna je anamneza), močno izraženem glavobolu (krvavitve so lahko tudi spontane) in nenadni močni bolečini v hrbtu takoj odredimo ustrezno nadomestno zdravljenje, to je pri hemofiliji A dvig FVIII na 80–100 %, pri hemofiliji B pa na 60–80 % (Tabela 7). Konzultiramo hematologa NCH. Naredimo preiskavo z računalniško tomografijo (CT) in v primeru, da preiskava dokaže frakturno poko ob duralnih sinusih nujno še CT-venografijo glave s kontrastnim sredstvom. Nevroradiolog, ki interpretira rezultate preiskave, se mora zavedati, da gre za bolnika s hemofilijo in da je pomembna vsaka, tudi najmanjša opazna krvavitev. Dokler intrakranialna krvavitev ni zanesljivo izključena, bolnika obravnavamo kot, da intrakranialno krvavitev ima. Potreben je nevrološki pregled.

Glede na rezultate vseh preiskav prilagodimo nadaljnje zdravljenje, kar je lahko vzdrževanje FVIII 80–100 % oz. FIX 60–80 % 1–7 dni in nato še 50 (FVIII) oz. 30 (FIX) % 8–21 dni (Tabela 7).

Če obstaja sorazmerno velika nevarnost za ponovitev krvavitve, kot npr. pri okužbi z virusom HIV, je to lahko razlog za odločitev celo za 3- do 6-mesečno profilaktično zdravljenje (23,107,108).

Krvavitev v hrbtenjačo ali v okolico hrbtenjače je zelo redka. Lahko jo sproži na primer lumbalna punkcija brez zaščitnega nadomestnega zdravljenja. Na to krvavitev nas opozori močna bolečina na možnem mestu krvavitve in postopna izguba gibljivosti ter občutka pod mestom krvavitve. Pridružijo se lahko tudi motnje pri odvajanju.

3.6.4. Krvavitev v žrelo in vrat

Krvavitev v to področje lahko ogroža bolnika, ker lahko povzroči zaporo dihalnih poti (109,110). Zato je potrebno takojšnje nadomestno zdravljenje še pred kakršnimi koli preiskavami. Po potrditvi diagnoze nadaljujemo nadomestno zdravljenje, dokler težave ne minejo (Tabela 7).

3.6.5. Prebavila

Akutna krvavitev se lahko pojavlja kot hematemiza, hematohezija ali melema, kar vse je lahko vzrok za zelo hitro izgubo veliko krvi. Takoj je treba ustrezno dvigniti manjkajoči faktor strjevanja krvi z infuzijami koagulacijskih faktorjev (Tabela 7) in s tem nadaljevati, dokler se krvavitev ne ustavi. Zdravljenje kombiniramo z jemanjem traneksamične kisline. Z ustreznimi preiskavami se skuša opredeliti vzrok krvavitvi in če ga dokažemo, ga zdravimo enako kot pri bolnikih brez motnje strjevanja krvi (111,112).

3.6.6. Akutna krvavitev v trebuh

Akutna krvavitev v trebuh, vključno z retroperitonealno krvavitvijo, se kaže z bolečino v trebuhu, napihnjenostjo trebuha, z znaki t.i. akutnega abdomna ali s paraličnim ileusom. Takoj je potrebno uvesti nadomestno zdravljenje s koagulacijskimi faktorji (Tabela 7), napraviti ustrezne preiskave in nadaljevati zdravljenje glede na ugotovitve preiskav (109,110).

3.6.7. Krvavitev iz sečil

Spontani makro- in mikrohematurija sta pri bolnikih s hemofilijo sorazmerno pogost pojav (113). Običajno ju odkrijemo pri osebah s težko obliko hemofilije in to brez dokazane bolezni ali nepravilnosti sečil. Hematurija se lahko pojavi le enkrat v življenju ali pa večkrat. Navadno nastopi nenadno brez kakršnih koli drugih znakov in simptomov (114).

Krvavitev iz sečil bolnika ne ogroža zaradi izkrvavitve, saj se makrohaturija izrazi že ob izločanju komaj 1 ml krvi v urin (115). Včasih se pojavijo bolečine v ledvenem predelu in občutek tope napetosti. Če hematurija vztraja ali se ponavlja, je potrebna obravnava pri urologu (1).

Takojšnji ukrep je 48-urni strogi počitek v postelji in intenzivno pitje tekočin v količini do 2,5-kratne količine vzdrževalnega vnosa tekočin dnevno oz. 3 litre na m² (116).

Če hematurijo že na začetku spremljajo bolečine in če odvajanje krvavega urina vztraja več kot dva dni, moramo koncentracijo FVIII/IX s koagulacijskimi faktorji dvigniti na 40–50 % (Tabela 7) (116,117). Nadomestno zdravljenje s FVIII/FIX pri hematuriji ni vedno uspešno (118). Jemanje antifibrinolitika, npr. TK, lahko povzroči zamašitev sečnih poti s krvnimi strdki, kar je nevaren zaplet in lahko celo ogrozi delovanje ledvic (116,119). Zaradi intenzivnega hidriranja je dajanje DDAVP, ki se lahko sicer uspešno uporablja pri HA lahke stopnje, nevarno (nastanek hiponatremije).

3.6.8. Ustna votlina in oskrba zob

Preventiva

Ohranjanje ustnega zdravja bolnikov z motnjami strjevanja krvi je izjemno pomembno. Preventivni ukrepi vključujejo redne obiske pri zobozdravniku in natančno sledenje navodilom o prehrani in ustni negi. Priporočljivih je 5 dnevni obrokov hrane, ki naj vsebujejo čim manj razgradljivih ogljikovih hidratov, izogibanje vmesnim prigrizkom, pitje le navadne vode in nesladkanega čaja. Pomembno je tudi redno, dvakrat dnevno odstranjevanje zobnih oblog s ščetkanjem z ustrezno količino zobne paste s fluoridi (zjutraj in tik

pred spanjem). Ščetkanje otrokovih zob morajo nadzorovati ali izvajati starši, količina zobne paste in koncentracija fluoridov v zobni pasti pa morata biti prilagojeni starosti. Zobne paste se ne izpira z vodo, ampak se jo le izpljune, ker tako fluor ostane v slini in omogoča remineralizacijo sklenine. Medzobni prostori se očistijo z zobno nitko ali medzobnimi ščetkami. Preventivna zobozdravniška obravnava vsebuje premaze zob s fluoridnimi pripravki, zalivanje zobnih fisur in rentgensko slikanje zobnih kron za zgodnje odkrivanje kariesa (120-122).

Zobozdravniški posegi, ki ne potrebujejo nadomestnega zdravljenja

Za posege, pri katerih ne pričakujemo krvavitve (npr. zalivanje fisur, zdravljenje kariesa, predvidljivo endodontsko zdravljenje, odstranjevanje zobnih oblog nad dlesnijo, ortodontsko zdravljenje, protetična oskrba), nadomestno zdravljenje za dvik manjkajočega faktorja ni potrebno (73).

Infiltriranje anestetika bukalno v papilo ali ligament (t. i. lokalna anestezija) ne zahteva nadomestnega zdravljenja. Vbrizganje mora pri odraslih potekati počasi skozi čim tanjšo iglo, izvajati pa jo sme izkušeni strokovnjak. Za preprečitev bolečine se priporoča pred injekcijo anestetika v ligament ali papilo še bukalna infiltracijska anestezija (120,123-125). Otroci na profilaktičnem zdravljenju naj prejmejo lokalno anestezijo takoj po rednem vbrizganju koagulacijskega faktorja, zato se obisk pri zobozdravniku uskladi z urnikom profilaktičnega nadomestnega zdravljenja (73). Lahko se uporabljajo vse vrste lokalnih anestetikov. Rutinsko se uporablja 2-odstotni lidokain v adrenalinu v razmerju 1:80.000 (123). Z articainom v adrenalinu v razmerju 1:100.000 se doseže boljše penetriranje v kost (126,127).

Obravnava bolnikov pri invazivnem zobozdravniškem posegu

Bolniki potrebujejo natančen načrt zobozdravniškega zdravljenja in načrt odgovornega hematologa za ukrepe, ki preprečijo čezmerne krvavitve. Strokovnjaka se morata pred posegom posvetovati o tveganju invazivnega posega glede krvavitve. Bolnik mora biti poučen o nevarnosti čezmerne krvavitve. Zobozdravniška ekipa mora bolnika obravnavati tako, da pride do čim manj nepotrebnih poškodb (nežno sesanje slin, previdno odtiskovanje, preprečevanje poškodb sluznice pri prepariranju). Invazivni poseg se mora opraviti v 30–60 minutah po vbrizganju koagulacijskega faktorja ali eno uro po podkožnem/intravenskem oz. intranazalnem odmerku DDAVP pri bolniku z dokazanim odzivanjem na to zdravilo (odmerke glej poglavje 3.2) (73). Invazivni zobozdravniški posegi se morajo načrtovati na začetek tedna v jutranjih urah zaradi lažje možnosti reševanja morebitnih zapletov.

Nadomestna terapija s koagulacijskimi faktorji. Pred lokalno anestezijo, kot so spodnja alveolna, zadnja zgornja alveolna blokada živca (prevodna lokalna anestezija), lingvalna infiltracija in injekcija v ustno dno, ter pred odstranjevanjem subgingivalnih zobnih oblog, luščenjem in glajenjem pri parodontalni bolezni, izdiranjem stalnih zob in pri drugih kirurških posegih je potrebna pri vseh starostnih skupinah bolnikov nadomestna terapija s koagulacijskim faktorjem (125,128,129). Zobozdravstvena ekipa mora oceniti, ali načrtovani invazivni poseg sodi med male ali velike kirurške posege. Tovrstni opredelitvi posega odgovorni hematolog prilagodi intenzivnost nadomestnega zdravljenja (Tabela 7).

Ukrepi pred in po ekstrakciji stalnih zob. Tik pred nezapleteno odstranitvijo enega stalnega zoba zadostuje enkratno

dvig FVIII/IX na najmanj 30 % (130). Ob dvigu FVIII/IX na najmanj 50 % (131) in nato po načelih za mali operativni poseg (Tabela 7) se lahko opravi tudi odstranitev več stalnih zob hkrati. Dodati je potrebno zdravljenje z antifibrinolitikom in po potrebi druge lokalne ukrepe za hemostazo (73). Zaradi nevarnosti širjenja vnetja se po izdrtju lahko predpiše antibiotik, bolnik naj se izogiba topli hrani in pijačam ter kajenju (1). Za spiranje ustne votline se svetuje raztopina traneksamične kisline (Tabela 6) ali vsaj spiranje z mlačno slano vodo (čajna žlička soli v kozarcu vode). Spiranje ust naj bo nežno, da se krvni strdek ne izplavi iz alveole. Ustrezen odmerek paracetamola vsakih 6 ur 2–3 dni po izdrtju stalnega zoba pomaga preprečevati bolečino (1), uporaba Aspirina® in nesteroidnih protivnetnih analgetikov seveda ni dovoljena. Bolnika opozorimo, da požiranje krvi lahko povzroča slabost in bruhanje.

Antifibrinolitik traneksamična kislina. Pripravek za intravensko uporabo, za uporabo skozi usta ali za spiranje ust (73) ali v kombinaciji sistemske in lokalne uporabe (132,133) je pri posegih v ustih zaradi živahne fibrinolize izredno učinkovit, najbolj v obliki za spiranje ust (134,135). Bolnik naj peroralni odmerek prejme 2 uri pred posegom, usta pa naj si spira z 10 ml 5-odstotne raztopine tik pred posegom in nato še vsakih 6 do 8 ur 7 do 10 dni (odmerjanje glej Tabelo 6). Odrasli naj raztopino nežno žvrkljajo 2–3 minute in nato pogoltnejo ali nežno izpljunejo. Otroci naj raztopine ne pogoltnejo, ker se lahko preseže priporočeni peroralni odmerek (73), zato za majhne otroke priporočajo lokalni pritisk z zložencem, prepojenim z antifibrinolitikom (136). Če ni na voljo že tovarniško pripravljene raztopine za spiranje ust, jo lahko pripravimo sami (Tabela 6) (88) ali pa se pripravi iz raztopine za intra-

vensko uporabo (učinkovitost traja 5 do 14 dni) (73).

Šivanje in drugi ukrepi za lokalno hemostazo. Pri odraslih je pri izdrtju zob in drugih invazivnih posegih poleg nadomestnega zdravljenja za dvig manjkajočega faktorja uporaba resorbilnih ali neresorbilnih šivov učinkovit dodatni ukrep (123). Pri otrocih jih večinoma uporabljamo, kadar so posegi narejeni v splošni anesteziji (73). Lokalni ukrepi hemostaze so tudi namestitve oksidirane celuloze (npr. Surgicel®, Equispon®), resorbirajoče želatinske gobice Gelfoam® ali fibrinsko lepilo (131). S samoresorbirajočim hemostatikom, kot je Surgicel® ali želatinasta gobica, je potrebno izvajati pritisk neposredno vsaj 15 minut. Novejši dejavniki lokalne hemostaze sta Lyostypt® in Ankaferd blood stopper® (137). Za bolnike z inhibitorji proti koagulacijskim faktorjem se pred ekstrakcijo lahko pripravi tudi mehka opornica/pokrovček, ki po izdrtju prekrije rano in ostane na mestu 48 ur.

3.6.9. Nos

Krvavitev iz nosne sluznice se pri hemofiliku običajno pojavi ob vnetju ali po poškodbi. Ob tej krvavitvi ustrezen položaj glave naprej prepreči požiranje krvi. Bolnik naj previdno izpiha mehke strdke. Na sprednji mehki del nosu je potrebno 10–20 minut čvrsto pritiskati z gazo, namočeno v ledeno vodo. V nos se lahko namesti samoresorbirajoči hemostatik in izvaja 20-minutni pritisk ob hkratnem lokalnem antifibrinolitičnem zdravljenju. Nadomestno zdravljenje je potrebno, kadar je krvavitev obsežna ali če se ponavlja. Tedaj jo uvrščamo med hude krvavitve (109,110). Če kljub temu krvavitev vztraja oz. se ponavlja, se je treba posvetovati z otorinolaringologom (1).

3.6.10. Krvavitve v mehka tkiva

Površinske podkožne krvavitve se sčasoma same vsrkajo, zato nadomestno zdravljenje ni potrebno. Pomaga lahko čvrsti lokalni pritisk in ledeni obkladek (109,110). Zelo boleče podkožne krvavitve lahko kažejo na globljo notranjo mišično krvavitev. Vedno je potrebno oceniti resnost krvavitve in predvideti možne zaplete. Krvavitve v retroperitonealni prostor, moda, zadnjico, stegna lahko povzročijo večjo izgubo krvi. Zato je ob sumu takoj potrebno nadomestno zdravljenje (1).

3.6.11. Raztrganine in odrgnine

Površinske raztrganine, ureznine in odrgnine je potrebno očistiti, nato izvajati lokalni pritisk z obližem (npr. gaza Surgicel®, prepojena z lokalnim hemostiptikom), ki se ne prilepi neposredno na mesto ureznine, nekaj minut trdno tiščati in na koncu namestiti t.i. steri-strip obliž. Običajna preveza se na rano trajno prilepi, zato njeno odstranjevanje pogosto sproži večjo krvavitev, kot jo je prvotna rana. Ob prevezi moramo krvni strdek zelo postopno raztaplata, npr. s fiziološko raztopino.

Ob globokih raztrganinah mora bolnik najprej prejeti nadomestno zdravljenje s koagulacijskim faktorjem (Tabela 7), nato sledi enaka oskrba kot pri osebah z normalnim strjevanjem krvi, vključno s šivanjem. Pred odstranjevanjem šivov se po potrebi dvigne manjkajoči koagulacijski faktor na najmanj 30 % (1).

3.7. Kirurški in drugi invazivni posegi

Za vodenje nadomestnega zdravljenja pri kirurških oz. invazivnih posegih je potrebno poznati naravo samega posega in možne zaplete pri bolnikih brez motnje strjevanja krvi. Ob načrtovanju se mora odgovorni hematolog pogovori-

ti s kirurgom glede nevarnosti krvavitve, ki jo sam poseg lahko sproži.

3.7.1. Kirurški posegi

Operacije se glede na *nevarnost* pojavljanja krvavitve delijo v velike in male posege. Tej opredelitvi se prilagodijo odmerki in trajanje nadomestnega zdravljenja s koagulacijskimi faktorji (Tabela 7).

- *Veliki* kirurški posegi so operacije v trebuhu, znotrajlobanjske operacije, operacije na žilah in srcu, na hrbtenici in velike ortopedske operacije, kot so zamenjava sklepov. Sem sodijo tudi operacije, ki lahko povzročijo izgubo večje količine krvi (npr. odstranitev žrelnice in mandljev) ali krvavitev v omejen anatomske prostor (npr. trebušna votlina, prsni koš).
- *Mali* kirurški posegi so npr. odstranitev kožnih sprememb, artroskopija, manjši posegi na zobeh in enostavno izdrtje zob (138).

Douketis je operacije glede *tveganja za krvavitev* pri bolnikih na antikoagulantni terapiji razdelil še bolj podrobno (139):

- *zelo velika nevarnost* za krvavitev – nevrokirurški poseg (intrakranialni ali spinalni), poseg na srcu (koronarni arterijski obvod, zamenjava zaklopke);
- *velika nevarnost* za krvavitev – operacija velikih žil (anevrizma abdominalne aorte, aorto-femoralni obvod), velik urološki poseg (odstranitev prostate, resekcija tumorja v sečnem mehurju), vstavitev umetnih kolkov/kolen, resekcija pljuč, intestinalna anastomoza, vstavitev stalnega srčnega spodbujevalca ali nastavitve notranjega defibrilatorja, nekateri invazivni posegi (biopsija ledvic, jeter, prostate, cervikalnega konusa, perikardiocenteza, odstranitev polipov iz kolona);

- *srednje velika nevarnost* za krvavitev – druge operacije v trebuhu, prsnem košu, druge ortopedske operacije, druge operacije žil;
- *majhna nevarnost* za krvavitev – laparoskopska odstranitev holeciste ali ingvinalne kile, posegi na zobeh, dermatološki posegi, oftalmološki posegi, koronarna angiografija, gastroskopija/kolonoskopija, izbrani invazivni posegi (aspiracija in biopsija kostnega mozga, biopsija bezgavk, torakocenteza, paracenteza, artrocenteza);
- *zelo majhna nevarnost* za krvavitev – enostavno izdrtje enega zoba ali čiščenje zob, nekatere kožne biopsije ali odstranitev rakaste tvorbe na koži, nekatere odstranitve katarakte.

3.7.2. Invazivni posegi

Nadomestno zdravljenje s koagulacijskimi faktorji in dajanje hemostatičnih sredstev je potrebno pred/po invazivnem posegu, kot so lumbalna punkcija, odvzem krvi za plinsko analizo krvi iz arterije ali biopsija ob kateri koli endoskopiji (1).

3.7.3. Posebnosti posegov pri otrocih

Pri otrocih so najpogostejše operacije cirkumcizija (obrezovanje), zobozdravniški posegi, vstavitev CVAD in odstranitev mandljev. Pri *cirkumciziji* je splošno priporočilo, da naj bo aktivnost FVIII/IX ob začetku posega > 80 %, nato se vzdržuje aktivnost > 50 % vsaj 2–3 dni ob uporabi fibrinskega lepila in/ali antifibrinolitikov (136). Glede *zobozdravstvenih posegov* so priporočila v poglavju 3.6.8. Pred kirurško odstranitvijo *mandljev ali adenoidnih žlez* se priporoča dvig faktorja na 100 %, po operaciji pa > 50 % 5 dni in traneksamično kislino 5–7 dni (136). Od CVAD se pri otrocih s hemofilijo najpogosteje uporablja podkožni popolnoma vgrajeni

dostop (t. i. 'PORT'), kar lahko povzroča zaplete, kot so okužbe, tromboza in nedelovanje sistema zaradi upogovitve ali prekinitve (140,141). Za CVAD se je potrebno odločiti le takrat, kadar ima bolnik v zgodnji starosti pogoste ali težko izvedljive punkcije ven (93). Kanadska prospektivna študija je pokazala, da je pri postopnem uvajanju profilaktičnega zdravljenja 21 od 56 dečkov v povprečni starosti 1,3 leta potrebovalo CVAD (142). Uporaba aparata za prikaz ven z infrardečo lučjo (t. i. vein viewer) omogoči boljši dostop do vene tudi pri bolnikih s težkim dostopom, kar velja za dobro 1/3 bolnikov. Tudi bolečina je z uporabo tega pripomočka manjša (143). Za vstavitve CVAD veljajo smernice za manjši kirurški poseg (136,144,145). Minimum je tridnevno dajanje FVIII/IX in 7-dnevno TK (136).

3.7.4. Postopki pred operacijo

Pri hemofiliku brez inhibitorjev veljajo enake indikacije za operacijo in enaka načela vodenja ob in po operaciji kot pri osebah brez motenj strjevanja krvi. Za uspeh operacije pri hemofiliku je poleg sodelovanja kirurga in anesteziologa, ki imata izkušnje s hemofiliki, nujno še sodelovanje z odgovornim hematologom, zdravstvenimi delavci v laboratoriju in v ustanovi za transfuzijo krvi, osebjem operacijske dvorane in negovalnim osebjem oddelka ter fizioterapije. Velja, da je najboljša oskrba v centru, ki nudi celostno oskrbo hemofilikov. Za optimalno laboratorijsko in transfuzijsko podporo mora biti poseg načrtovan v začetku tedna, takoj zjutraj. Pred posegom mora biti zagotovljena ustrezna količina nadomestnega faktorja za čas operacije, za obdobje po njej in za rehabilitacijo. Pred načrtovano operacijo je treba pri bolniku narediti test za odkrivanje inhibitorjev proti manjkajočemu faktorju.

3.7.5. Nadomestno zdravljenje pri operacijah

V času 30 do največ 60 minut pred operacijo dobi bolnik izračunani bolusni odmerek FVIII ali IX (glej poglavje 3.1), ki je odvisen od tipa operacije ali poškodbe (Tabela 7). Tik pred operacijo se odvzame vzorec krvi za določanje aktivnosti faktorja. Če se odločimo za nadomestno zdravljenje s KI (glej pod poglavje 3.1), se ta tedaj nastavi. V primeru, če se odločimo za nadomestno zdravljenje z bolusnimi odmerki, je potrebno nato dajati ustrezne odmerke na 8–12 ur pri HA ali na 12–24 ur pri HB. Po ortopedskih operacijah ali težjih poškodbah nadaljujemo nadomestno zdravljenje v obliki bolusov na 24 oz. 48 ur še med rehabilitacijo zaradi možnih poznih krvavitvev ob fizioterapiji.

3.7.6. Ocena učinkovitosti hemostaze

Učinkovitost hemostaze pri kirurških operacijah lahko ocenimo s pomočjo meril SSC ISTH (5).

Hemostaza je *odlična*, če je izguba krvi enaka oz. do 10 % večja kot pri osebi brez motnje strjevanja krvi. Količina transfuzije krvnih komponent med in po operaciji je podobna kot pri bolniku brez hemofilije, dodatno dajanje nenačrtovanih odmerkov FVIII/IX pa ni potrebno. Hemostaza je *dobra*, če je izguba krvi do 10–25 % večja, kot je pričakovano, vendar po presoji kirurga/anestezijologa izguba ni pomembna. Transfuzija krvnih komponent je podobna kot pri bolniku brez hemofilije, dodatno dajanje nenačrtovanih odmerkov FVIII/IX ni potrebno. Hemostaza je *zadovoljiva*, če je izguba krvi 25–50 % večja, kot se pričakuje, če so potrebni dodatni odmerki FVIII/IX ali če je potrebno do 2-krat več transfuzij krvnih komponent kot običajno. Hemostaza je *slaba oz. je ni*, če je izguba krvi pomembna, to je

več kot za 50 % večja, kot se pričakuje. Potrebni so dodatni ukrepi, ki niso utemeljeni drugače kot s hemofilijo. O slabi hemostazi govorimo, če se pojavi nepričakovan padec krvnega tlaka, kadar je potrebna premestitev v intenzivno enoto zaradi krvavitve in če je potrebnih transfuzij krvnih komponent več kot 2-krat toliko kot pri osebi brez hemofilije.

Priporočilo 3

IB

Za pravilno odločanje pri vodenju nadomestnega zdravljenja je potrebno upoštevati mesto krvavitve ter oceniti možne zaplete in posledice. Da vse poteka brez neugodnih posledic za bolnika, mora imeti hematolog, ki vodi nadomestno zdravljenje, znanje in izkušnje z bolniki s prirojennimi motnjami strjevanja krvi.

Pri hemofiliku brez inhibitorjev veljajo enake indikacije za operacijo in enaka načela vodenja ob operaciji in po njej kot pri ljudeh brez motenj strjevanja krvi. Za uspeh operacije pri hemofiliku pa je nujno dobro sodelovanje strokovnjakov več različnih strok. Za optimalno laboratorijsko podporo mora biti poseg načrtovan v začetku tedna, in sicer takoj zjutraj. Pred načrtovano operacijo je treba pri bolniku narediti test za odkrivanje inhibitorjev proti manjkajočemu faktorju.

Poleg nadomestnega zdravljenja s koagulacijskimi faktorji lahko pri osebah s hemofilijo učinkovito pomagata pri zaustavitvi ali preprečitvi krvavitve zdravilo DDAVP pri bolnikih z lahko hemofilijo, odzivnih na DDAVP, in traneksamična kislina.

4. Zapleti, povezani s hemofilijo

4.1. Zapleti v sklepih, mišicah in kosteh

4.1.1. Akutni sinovitis

Po akutni krvavitvi v sklep se sklepna sinovijska ovojnica vnetno spremeni in postane zelo ranljiva. Vnetje je potrebno umiriti z nadomestnim profilaktičnim zdravljenjem, po potrebi zaščititi sklep z namestitvijo v longeto ali s kompresivnim povojem in izvajati fizioterapijo, kar prepreči nadaljnje krvavitve.

4.1.2. Kronični sinovitis

Ob ponavljanju krvavitve v isti sklep postane sinovijska ovojnica kronično vnetna in nabrekla (hipertrofirana), kar povzroči še pogostejše krvavitve. Hipertrofijo sinovije ugotovimo z UZ-preiskavo ali s slikanjem z MR. Nativni rentgenski in predvsem MR posnetki omogočijo oceniti stopnjo sprememb na kosti in hrustancu.

Sklep je otekel, razvije se kronični sinovitis z oslabeleostjo mišic in nestabilnostjo sklepov. Za ohranitev gibljivosti sklepa moramo čimprej umiriti spremembe v sinovijski ovojnici. To lahko dosežemo:

- s preventivnim dajanjem manjkajočega faktorja v odmerkih, ki preprečujejo krvavitve (146,147);
- z intenzivno fizioterapevtsko obravnavo za okrepitev mišic in povečanje stabilnosti sklepov, kar učinkovito izvaja le fizioterapevt z dodatnimi znanimi s področja fizioterapije pri hemofiliji (148,149);
- z nesteroidnimi protivnetnimi analgetiki in COX-2 inhibitorji (Tabela 12), ki lahko zmanjšajo vnetje (150,151).

Krvavitve ločimo od sinovitisisa z natančnim kliničnim pregledom in UZ-

preiskavo. Pri sinovitisu oteklina sklepa ni napeta in skoraj ni boleča, v samem začetku pa je gibljivost sklepa še ohranjena.

Sinovektomija. Pri vztrajanju kroničnega sinovitisisa s ponavljajočimi se krvavitvami je potrebno sklepno ovojnico odstraniti. Sinovektomija je lahko radioizotopna, kemična in kirurška (z artroskopsko ali klasično kirurško tehniko) (152,153).

Nekirurška sinovektomija je metoda izbire (1). Zelo učinkovita je radioizotopna sinovektomija z Y-90 (itrijem) ali z Re-186 (renijevim koloidom). Ima malo stranskih učinkov in se lahko izvede ambulantno (154-158). Pred posegom zadoštuje enkratni dvig manjkajočega faktorja na najmanj 30 % in nato rehabilitacija sklepa za vzpostavitev normalnega stanja (1).

4.1.3. Kronična hemofilna artropatija

Kronična hemofilna artropatija je najpogostejši zaplet starajoče se populacije hemofilikov in je posledica pogostih krvavitvev v sklepe pri bolnikih, ki v otroštvu niso imeli profilaktičnega zdravljenja. Razvije se kadar koli v življenju (običajno po 20 letu) odvisno od resnosti krvavitvev in zdravljenja. Nastane zaradi učinka krvi na sklepni hrustanec. Stopnjuje se s kroničnim sinovitisom in ponavljajočimi se krvavitvami v sklep. Bolniki imajo poleg funkcionalne oviranosti tudi večje tveganje za zlome zaradi zmanjšane mineralne kostne gostote zaradi kroničnega vnetja, manjše telesne dejavnosti in prenašanja teže na neprizadete sklepe. Spremlja jo stalna bolečina v sklepih, okorelost in omejena funkcija. Tako postaja gibanje in prenašanje lastne telesne teže izjemno boleče. Ob napredovanju sprememb v sklepu se oteklina sklepa zmanjšuje zaradi razvoja fibroze v sinovijski ovojnici in kapsuli. Bolečina se lahko zmanjša ali izgine, ko sklep po-

stane negibljiv. UZ-preiskava in slikanje z MR pokažeta zgodnje spremembe v mehkih tkivih in v kostno-hrstančnih predelih (159-161).

Cilji zdravljenja so zmanjšanje bolečine in izboljšanje funkcijske sposobnosti. Za lajšanje bolečine in zmanjšanje okorelosti so primerni določeni inhibitorji COX-2 (150,151) (Tabela 12) ter nadzorovana fizioterapevtska obravnava ob preventivnem nadomestnem zdravljenju, ki zmanjša tudi napredovanje osteoporoze. Poleg tega so včasih potrebni še drugi konzervativni ukrepi, kot so različni ortopedski pripomočki, zmanjšanje čezmerne telesne teže, prilagoditve na domu, v šoli, v službi. Včasih je po dogovoru z ortopedom, ki ima izkušnje z zdravljenjem zapletov na kosteh in sklepih pri osebah s hemofilijo, potrebna *rekonstruktivna kirurgija*. Vključuje vstavitve umetnih sklepov (endoproteza), da se izboljšajo funkcijske sposobnosti ali pa se reši vprašanje zelo močnih bolečin v enem sklepu (162-166). Ustrezno kratkotrajno ali daljše terciarno profilaktično zdravljenje te postopke omogoča in preprečuje slabšanje stanja.

4.1.4. Psevdotumor

Psevdotumor je redek zaplet pojava cistične otekline v mišici ob dolgih kosteh ali v kosteh. Nastane zaradi neprimerno zdravljenih krvavitve v mehka tkiva in je pri bolnikih s hemofilijo specifičen pojav. Lahko celo ogroža ud ali življenje. Če ga ne zdravimo, se lahko psevdotumor izjemno poveča tako, da izvaja pritisk na sosednje živce in žile ter povzroči patološke zlome. V predelu kože nad njim se lahko pojavi tudi fistula (1).

Klinično zatipamo lokalizirano otekline. Slikanje s CT ali z MR natančno prikažeta podrobnosti.

Zdravljenje je prilagojeno mestu, velikosti, hitrosti napredovanja in učinku na

sosednje strukture. Potrebno je 6-tedensko nadomestno zdravljenje s koagulacijskimi faktorji, spremljanje s slikanjem z MR ter ob izboljšanju še nadaljevanje nadomestnega zdravljenja (167,168).

Aspiriranje, ki mu sledi vbrizganje fibrinskega lepila, arterijska embolizacija ali obsevanje lahko pozdravi nekaj psevdotumorjev, nekateri pa potrebujejo kirurško odstranitev (169,170).

4.1.5. Zlom

Ob zlomu je potrebno takojšnje nadomestno zdravljenje z dvigom faktorja na 50 % za 3–5 dni. Nato lahko sledi še 10- do 14-dnevno vzdrževanje nižjih koncentracij FVIII/IX za stabiliziranje in preprečitev krvavitve v mehka tkiva. Za operacijo ob ustrezni nadomestni terapiji se je treba odločiti vedno, kadar je to najbolje za vrsto zloma. Za imobilizacijo so boljše opornice kot pa mavec okrog celotnega obsega poškodovanega uda. Če je le mogoče, se je dobro izogniti dolgotrajnejši imobilizaciji (171-173), zato je s fizioterapevtsko obravnavo potrebno začeti takoj po stabiliziranju zloma (174).

4.2. Inhibitorji

Inhibitorji pri hemofiliji so protitelesa razreda IgG, ki zavirajo delovanje koagulacijskega faktorja, ki ga bolnik dobi v veno. Njihov pojav je najresnejši zaplet zdravljenja hemofilije. Nastanejo kot odgovor imunskega sistema na FVIII oz. FIX, ki ga bolnik ne prepozna kot njemu znano beljakovino.

Kdaj pomislimo na pojav inhibitorjev? Na inhibitorje pomislimo, kadar bolnik klinično ne odgovori na ustrezno zdravljenje, ali če laboratorijska preiskava ne pokaže primerne dviga aktivnosti faktorja po nadomestnem zdravljenju. Razpolovni čas FVIII/IX je v tem primeru bistveno krajši (145).

Določanje inhibitorjev. Inhibitorji se rutinsko določajo z laboratorijsko metodo Bethesda oz. z nijmengensko modifikacijo te metode (175,176) (Glej podpoglavje 2.4).

Inhibitorje določamo:

- redno, pogostnost določanja pa je odvisna od števila ED (glej podpoglavji 4.2.1 in 4.2.2);
- po vsakem intenzivnem, več kot 5 dni trajajočem zdravljenju, v obdobju 4 tednov (177,178);
- pri lahki HA in pri vsakem hemofiliku, ki je prejel intenzivno terapijo prvič v življenju, po zdravljenju in nato še 4–12 tednov po tem dogodku (178,179).

Razvrstitev inhibitorjev. Klinično pomembna je koncentracija inhibitorjev $\geq 0,6$ BE/ml (180). *Nizko odzivni* inhibitorji kljub dajanju FVIII vedno ostanejo manjši od 5 BE/ml, *visoko odzivni* so višji ali enaki 5 BE/ml (4). Če bolnik ne prejema FVIII, visoko odzivni inhibitorji lahko izginejo, vendar se ob dajanju FVIII ponovno pojavijo v 3–5 dneh, kar je t.i. anamnestični odgovor. Nekateri inhibitorji nizkega titra so lahko *prehodni*, kar pomeni, da izginejo v 6

mesecih kljub nadaljnem zdravljenju s FVIII (1).

Klinična slika. Prisotnost inhibitorjev klinične slike težke hemofilije ne spremeni, pri lahki oz. srednji hemofiliji pa se lahko spremeni v klinično sliko, kakršna je pri težki hemofiliji (181). Razvoj inhibitorjev vedno moti učinkovitost nadomestnega zdravljenja.

4.2.1. Inhibitorji pri težki hemofiliji A

Pogostnost. V celotnem življenju se inhibitorji pojavijo pri 20–30 % bolnikov. Srednja starost, pri kateri se inhibitorji pojavijo, je 3 leta, v razvitih deželah še manj (1). Pogostnost ponovno narašča po 60. letu starosti (182).

Genetski vzroki za pojav inhibitorjev. Pogostnost pojavljanja inhibitorjev je večja pri določenem tipu mutacije. Največje tveganje je pri velikih delecijah gena za FVIII (41 %), še posebej, če pride do delecije več domen. Sledijo t.i. nesmiselne (*angl.* nonsense) mutacije, ki uvedejo terminacijski kodon (31 %). Srednje tveganje je pri inverziji introna 22 (21 %), inverziji introna 1 (17 %), pri mutacijah izrezovanja intronov (*angl.* splicing) in pri majhnih delecijah ter inverzijah. Najmanjše tveganje za razvoj inhibitor-

Tabela 8: Izračuni ustreznega odmerka FVIII pred posegom ob titru inhibitorjev <5 BE/ml.

Vir	Izračun odmerka
Kulkarni R 2013 (191)	Skupno nevtralizacijski + terapevtski odmerek FVIII 100 IE/kg TT
Shibata M 2012 (190)	Nevtralizacijski odmerek $80 \times TT \text{ (kg)} \times \{100 - Htc \text{ (\%)}\} \times 100^{-1} \times \text{titer inhibitorjev (BE/ml)} \times 0,5$ + Terapevtski odmerek: za dvig na 100 %
Kasper CK 1989 (192) previsok odmerek (Shibata M 2012) (190)	Skupno nevtralizacijski + terapevtski odmerek $40 \times TT \text{ (kg)} + \text{titer inhibitorjev (BE/ml)} \times 20 \times TT \text{ (kg)}$
Van Leuven EF 1986 (193) previsok odmerek (Shibata M 2012) (190)	Skupno nevtralizacijski + terapevtski odmerek $2 \times TT \text{ (kg)} \times \text{titer inhibitorjev (BE/ml)} \times 0,8 \times ((100 - Htc(\%)) + 50 \times TT \text{ (kg)})$

IE – internacionalne enote; BE – Bethesda enote; TT – telesna teža; Hct – hematokrit.

jev je pri drugačnosmiselnih (*angl.* misense) mutacijah (5 %) (183).

Večja nevarnost pojavljanja inhibitorjev pri posamezniku je, če so v družini že znani hemofiliki z inhibitorji. Pogostnost je pri vseh, ki izhajajo iz špansko govorečih dežel (Hispanic) ali iz Afrike, 2- do 5-krat večja (178).

Zunanji vzroki za pojav inhibitorjev. Pojavljanje inhibitorjev je povezano s številom dni, ko je bolnik izpostavljen FVIII (ED). Najpogosteje jih odkrijemo v prvih 20–50 ED. Zato pri otrocih do 20 ED prisotnost inhibitorjev preverjamo pred vsakim 5. odmerkom, med 21 in 50 ED pa pred vsakim 10. odmerkom koagulacijskega faktorja. Do 150 ED jih preverjamo vsaj 2-krat letno (184), pri več kot 150 ED pa še naprej vsaj enkrat letno (177,178,185,186).

Predhodno nezdravljeni otroci s težko HA, mlajši od 6 let, ki so prejeli rekombinantni FVIII, so imeli za 87 % višjo incidenco pojava inhibitorjev kot otroci, zdravljeni s plazemskim FVIII, ki vsebuje tudi VWF (študija SIPPET) (187,188).

Zdravljenje in preprečevanje krvavitve pri bolnikih z inhibitorji.

Zdravljenje moramo prilagoditi koncentraciji inhibitorjev in odzivnosti inhibitorjev na FVIII.

Pri bolnikih s *titrom inhibitorjev pod 5 BE/ml* (po Shabati celo pri višjem titru), se lahko zdravijo ali preprečujejo krvavitve ob operaciji z višjim odmerjanjem FVIII, vendar le v prvih 4–7 dneh zdravljenja s FVIII, tj. še pred anamnestičnim odgovorom z dvigom inhibitorjev (189,190).

Bolnik z inhibitorji, stalno nižjimi od 5 BE/ml, naj za nevtralizacijo inhibitorjev in za dvig faktorja na želeno vrednost prejme bolusni odmerek FVIII po izračunu po Kulkarni ali Shabati (Tabela 8). Za vzdrževanje dosežene želene aktivnosti FVIII po bolusu sledijo bodisi bolusni odmerki 50–100 IE/kg FVIII vsakih 8–12 ur oz. s kontinuirano infuzijo (KI) 10 IE/kg/uro ali nastavitev KI FVIII s hitrostjo 5–22 IE FVIII/kg/h po Shabati (190,191).

Pri bolnikih s *koncentracijo inhibitorjev nad 5 BE/ml* se uspešno preprečuje

Tabela 9: Protokol za odmerjanje rFVIIa in koncentrata FEIBA za operacije pri bolnikih s hemofilijo in inhibitorji (204).

	Odmerjanje pred operacijo	Odmerjanje po operaciji	
		1. do 5. dne	6. do 14. dne
rFVIIa			
Mala operacija	90–120 µg/kg/2 h*	90–120 µg/kg/2 h do 4-krat, nato/3–6 h/24 h	Ni potrebno
Srednja/velika operacija	120 µg/kg/2 h†	90–120 µg/kg/2 h 1. dan; /3 h 2. dan; /4 h 3–5 dan	90–120 µg/kg/6 h
Kontinuirana infuzija	15–50 µg/kg/h	15–50 µg/kg/h	15–50 µg/kg/h
FEIBA			
Mala operacija	50–75 E/kg	50–75 E/kg/12–24 h 1- do 2-krat	Ni potrebno
Srednja/velika operacija	75–100 E/kg	75–100 E/kg/8–12 h	75–100 E/kg/12 h

FEIBA – aktivirani protrombinski kompleks; rFVIIa – aktivirani rekombinantni FVII; KI – kontinuirana infuzija, E–enota

* Za otroke se priporoča 120–150 µg/kg/2 h; † Za otroke se priporoča 150 µg/kg/2 h

krvavitev ob operacijah z vbrizgavanjem rFVIIa NovoSeven ali koncentrata FEIBA (Tabela 9).

Za zdravljenje akutnih krvavitev se priporoča odmerki rVIIa 90–120 µg/kg na 2–3 ure (možni enkratni odmerek 270 µg/kg). Za preprečevanje krvavitev se uporablja v odmerku 200 µg/kg tedensko oz. do 270 µg/kg dnevno. Aktivirani rekombinantni FVII je rekombinantni pripravek in ne sproži anamnestičnega odgovora inhibitorjev.

Priporočeni odmerek koncentrata FEIBA za zdravljenje krvavitev je 50–100 E/kg TT vsakih 8–12 ur (največji dnevni odmerek do 200 E/kg). Profilaktično se lahko uporablja v odmerku 50–100 E/kg TT 2- do 7-krat tedensko (194–196). Anamnestični porast inhibitorjev sproži zelo redko, ker lahko vsebuje le sledi FVIII (197).

Pri zdravljenju krvavitev v sklep je randomizirana študija prikazala enako uspešnost dveh standardnih odmerkov rFVIIa (90–120 µg/kg) in enega odmerka koncentrata FEIBA (75–100 E/kg) (198). Nekateri bolniki odgovorijo bolje na eno, drugi na drugo zdravilo, zato se je treba odločati individualno (198,199). Včasih pa uporaba le koncentrata FEIBA oz. le rFVIIa ni učinkovita. Tedaj pri življenju ogrožajočih krvavitvah uporabimo obe zdravili hkrati, kar pa lahko povzroči nastanek trombembolije (200).

Ob hkratni uporabi FEIBA in traneksamskične kisline se za preprečitev trombemboličnega dogodka priporoča 12-urni presledek med dajanjem obeh zdravil (201). Hkratna uporaba FEIBA (72,7–179,0 IE/kg/dan, povprečno 5 dni, največ 14 dni) in TK peroralno (1 g/8 ur, povprečno 7 dni, največ 14 dni) ni pokazala nevarnosti za razvoj tromboze pri 16 primerih zdravljenja sluzničnih krvavitev in pri preprečevanju krvavitev ob zobozdravniških posegih pri bolnikih s

hemofilijo in inhibitorji (202). Verjetnost za trombembolične dogodke pri sočasni uporabi aktiviranega rFVII in TK je manjša (203).

4.2.2. Inhibitorji pri težki hemofiliji B

Pogostnost. Inhibitorji se pri bolnikih s HB pojavijo v 1–5 % (205–207). Pri bolnikih s težko hemofilijo B moramo do 20 ED preveriti prisotnost inhibitorjev vsaj pred vsakim 3. odmerkom, nato pa vsakih 3 do 6 mesecev do 150 ED. Kasneje preverjanje ni več potrebno, razen, če je klinično utemeljeno (178).

Alergične reakcije. Do 50 % bolnikov s HB in inhibitorji ima lahko težke alergične reakcije med ali po vbrizganju FIX, vključno z anafilaktično reakcijo. Slednja je lahko prvi znak za pojav inhibitorjev (1). Manj težke alergične reakcije se lahko pojavijo tudi kasneje (208,209). Bolniki s HB s pozitivno družinsko anamnezo za razvoj inhibitorjev ali z mutacijo (odsoten gen ali velika delecija v genu za FIX), ki poveča tveganje za nastanek inhibitorjev (178), morajo v prvih 10–20 ED prejemati nadomestno terapijo v ustanovi, ki obvlada zdravljenje težkih alergičnih reakcij (208,209).

Zdravljenje. Pri zdravljenju krvavitev in ob operacijah (Tabela 9) bolnikov s HB in inhibitorji veljajo priporočila za uporabo rFVIIa. Ob uporabi FEIBA pričakujemo anamnestični dvig inhibitorjev, ker FEIBA vedno vsebuje tudi FIX (1).

4.2.3. Sprožitev imunske tolerance (ITI) pri hemofiliji A

Zdravljenje krvavitev z rFVIIa ali s koncentratom FEIBA pri bolnikih z inhibitorji je še vedno bistveno manj uspešno kot zdravljenje s FVIII pri bolnikih s hemofilijo brez inhibitorjev. Zato skušamo z ITI ponovno vzpostaviti stanje brez inhibitorjev.

Uspešnost ITI. ITI je uspešna v približno 60–80 % (210–212). Pred začetkom ITI bolnik ne sme prejemati FVIII, da se titer inhibitorjev zniža in da se prepreči stalen anamnestični dvig inhibitorjev (213). Uspešnost ITI je večja, če titer inhibitorjev pred začetkom nikoli ni bil večji od 200 BE/ml (213,214). Uspešnost ni večja, če je titer inhibitorjev pred začetkom ITI pod 10 BE/ml (213–217). Pri takojšnji uvedbi ITI se ne glede na titer inhibitorjev namreč skrajša obdobje nagnjenja k pogostejšim krvavitvam in dolgo živeče plazmatke se še ne naselijo v telesu (217).

Slabši uspeh je, če inhibitorji med ITI presežejo titer 250 BE/ml (218), in če se ITI prekine (219). Na uspeh pomembno vpliva tudi pojavljanje krvavitev med ITI (211).

Protokoli ITI. Optimalni režim glede izbire vrste faktorja in odmerkov še ni soglasno sprejet. Jasno je, da pri visoko odzivnih inhibitorjih režim dajanja faktorja VIII v odmerku 100 IE/kg/12 ur pripelje do tolerance prej in povzroča manj krvavitev (218). Pri bolnikih z zelo slabo napovedjo izida ima uporaba plazemskega FVIII, ki vsebuje tudi VWF, boljši uspeh (211,220). Pri titru inhibitorjev, ki nikoli ne presežejo 5 BE/ml, je uspešno redno dajanje nižjih odmerkov FVIII (25–50 IE/kg 3-krat tedensko ali vsak drugi dan) (221).

Definicija uspešnosti. ITI je uspešna, ko se titer inhibitorjev zniža $< 0,6$ BE/ml, ko se doseže *recovery* ≥ 80 % (predefinirana referenčna vrednost 1,5 %/IE/kg v ≤ 1 uri po dajanju FVIII) in ko je razpolovni čas FVIII ≥ 7 ur (222).

Imunosupresivno zdravljenje. Imunosupresivno zdravilo se doda pri neuspešni klasični ITI (npr. Rituximab v standardnih odmerkih) (223–227).

Za ITI pri lahki in srednji HA glej pod poglavje 5.2.

4.2.4. Imunska toleranca pri hemofiliji B

ITI, kot je opisana pri HA z inhibitorji, je pri HB slabo uspešna. Pojavi se lahko anafilaktična reakcija ali nefrotski sindrom. Najboljši uspehi se dosežejo z dodatnim imunosupresivnim zdravljenjem (178).

4.3. S krvjo prenosljive okužbe in obravnava okuženih pri specialistu infektologu

Pred uvedbo varnejših plazemskih koagulacijskih faktorjev, izdelanih iz testirane plazme, ki je od konca 80. let dodatno vsaj z eno metodo tudi virusno inaktivirana, so se posamezni bolniki s težko hemofilijo A/B tudi v Sloveniji okužili z virusom HIV, redki z virusom HBV in z virusom HCV večina, ki je do tedaj prejemale virusno neaktivirani plazemski koagulacijski faktor. Danes so ob sodobnem zdravljenju vse tri okužbe obvladljive. Okužba s HCV se lahko povsem pozdravi v več kot 95 %.

4.3.1. Okužbe z virusom hepatitisa C (HCV).

Testiranje na okužbo HCV. Vsi bolniki, ki so prejemale plazemske koagulacijske faktorje VIII/IX, ki niso bili pregledani na virus HCV in virusno inaktivirani vsaj z enim učinkovitim postopkom, se morajo testirati vsaj enkrat s presejalnim testom anti-HCV. Če je test anti-HCV pozitiven, se opravi še potrditveno testiranje s testom HCV RNA. Kolikor je še ta test pozitiven, je treba bolnike čim prej napotiti k specialistu infektologu za nadaljnjo obravnavo.

Opredelitev okužbe. HCV okužba se opredeli z genotipizacijo HCV, določijo plazemske viremije (HCV RNA kvantitativno), variante IL28B ter z opredelitvijo prizadetosti jeter (laboratorijski

jetrni testi, UZ trebuha, prehodna elastografija jeter – Fibroscan®).

Zdravljenje hepatitisa C. Priporočeno je zdravljenje z učinkovinami, ki neposredno delujejo na virus v različnih kombinacijah (zaviralci proteaze, polimeraze in NS5A) z ribavirinom ali brez njega. Zdravljenje je peroralno in traja običajno 12 tednov, pri zelo napredovali jetrni bolezni lahko 24 tednov. Zdravljenje je učinkovito pri več kot 95 % zdravljenih in nima pomembnih neželenih učinkov. Previdnost je potrebna pri morebitnem medsebojnem učinkovanju s temeljnimi zdravili, ki jih bolnik redno prejema. Potrebno je pozorno spremljanje viremije glede morebitnega razvoja odpornosti virusa na predpisana zdravila (228). Hepatitis C je ozdravljiva bolezen. Ozdravitev je potrjena, če še 12 tednov po zaključku zdravljenja v krvi ni zaznati HCV RNA. Po ozdravitvi je možna ponovna okužba s HCV, če je bolnik izpostavljen kakršnemu koli tveganju zanj. Ozdravljeni bolniki z napredovalo obliko bolezni (stadij fibroze F3 in F4 po točkovniku METAVIR) morajo biti po zaključku uspešnega zdravljenja še nadalje pod rednim nadzorom infektologa zaradi minimalne možnosti nastanka zapletov (primarni jetrnocelični karcinom).

4.3.2. Okužbe z virusom hepatitisa B (HBV).

Testiranje na okužbo s HBV. Vsi bolniki, ki so prejeli plazemske koagulacijske faktorje VIII/IX, ki niso bili pregledani na virus HBV in virusno inaktivirani z vsaj enim učinkovitim postopkom, se morajo vsaj enkrat testirati na okužbo s HBV. Vse osebe v Sloveniji, rojene po letu 1992, so cepljene proti okužbi s HBV v okviru nacionalnega programa obveznega cepljenja otrok, zato je potrebno preveriti le odzivnost na

cepljenje (anti-HBs). Če je anti-HBs < 10 IE/ml, je potrebno cepljenje proti okužbi s HBV (229). Rojeni pred letom 1992 in vsi še necepljeni morajo biti testirani na HBsAg, anti-HBc in anti-HBs. Če so vsi serumski označevalci negativni, je priporočeno cepljenje proti okužbi s HBV (230). HBsAg pozitivne bolnike je potrebno čim prej napotiti k infektologu za nadaljnjo obravnavo.

Oprelitev okužbe s HBV. Določi se plazemska viremija (HBV DNA kvantitativno), prisotnost HBeAg, po potrebi se izvede genotipizacija virusa, opredeli se prizadetost jeter (laboratorijski jetrni testi, UZ trebuha, prehodna elastografija s Fibroscan®).

Nadaljnja obravnava kronično okuženih s HBV. Po nacionalnih smernicah je potrebno kronične nosilce HBsAg redno spremljati, bolnike s kroničnim hepatitisom B pa zdraviti z ustreznimi zdravili (nukleotidnimi ali nukleozidnimi analogi oz. interferonom), kar sodi v domeno specialista za obravnavo virusnih hepatitisov (231,232).

4.3.3. Okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV).

Načela oskrbe. Bolniki s hemofilijo in okužbo z retrovirusom HIV, pridobljeno s plazemskimi koagulacijskimi faktorji do leta 1986, ko so se v Sloveniji še uporabljali koagulacijski faktorji iz plazme, netestirane na HIV, in brez virusne inaktivacije, se zdravijo po enakih načelih, kot veljajo za osebe brez hemofilije (233,234).

Zdravila. Vsa zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje oseb, okuženih s HIV, so primerna tudi za zdravljenje s HIV okuženih oseb s hemofilijo (235-237). Pojavljajo se novejša zdravila, ki so učinkovitejša, bolj prijazna do bolnikov (jemlje se manj enot zdravil), imajo manj kratkoročnih/dolgoročnih nežele-

nih učinkov in manj součinkov z drugimi zdravili. Okužba s HIV je kronična, a obvladljiva bolezen. Zdravila je treba jemati doživljenjsko, vsak dan, če se le da ob isti uri.

Stranski učinki dolgotrajne uporabe protiretrovirusnih zdravil. Lahko se pojavijo motnje v delovanju srca/ožilja, jeter, ledvic in kosti ter motnje v presnovi glukoze in maščob. Tovrstni zapleti se obravnavajo enako kot pri neokuženi populaciji, le dislipidemija včasih potrebuje prilagojeno (bolj intenzivno) obravnavo (238). Mineralna kostna gostota je pri osebah s hemofilijo pogosto zmanjšana že zaradi ponavljajočih se krvavitev v sklepe in zato zmanjšane telesne dejavnosti (239). Pojavnost osteopenije/osteoporoze še pospešijo sam virus HIV, staranje populacije oseb, okužene s HIV in nekatera protiretrovirusna zdravila, kot so tenofovir in zaviralci virusnega encima proteaze (240).

Priporočilo 4

IA

Zaplete v sklepih, mišicah in kosteh pogosto lahko preprečimo z uvedbo posameznemu bolniku prilagojenega zgodnjega profilaktičnega zdravljenja.

Pojav inhibitorjev, protiteles, ki zavirajo delovanje koagulacijskega faktorja, ki ga bolnik dobi v veno, je danes najresnejši zaplet zdravljenja hemofilije.

Ob uporabi varnih koagulacijskih faktorjev iz plazme ali rekombinantnih koagulacijskih faktorjev, se nove okužbe z virusi HBV, HCV in HIV ne pojavijo več. Okužbe iz preteklosti pa so s sodobnim zdravljenjem obvladljive.

5. Hemofilija lahke in srednje stopnje

Definiciji lahke in srednje stopnje hemofilije sta navedeni v poglavju 1.1.

5.1. Zdravljenje bolnikov z lahko in srednjo stopnjo hemofilije brez inhibitorjev

Pri zdravljenju krvavitev in preprečevanju krvavitev ob operacijah ali invazivnih posegih je priporočena ciljna hemostatska aktivnost FVIII/FIX, enaka kot pri hemofiliji A težke stopnje (Tabela 7). Če se bolnik z lahko HA dobro odziva na DDAVP (glej podpoglavje 3.2), je zdravilo izbire DDAVP in dodatek traneksamične kisline (glej podpoglavje 3.3) (178,241).

Samo z uporabo DDAVP pa ne moremo vedno zagotoviti priporočene ciljne hemostatske aktivnosti FVIII v daljšem obdobju. V teh primerih je potrebno, tako kot običajno pri srednji stopnji HA, uporabiti koagulacijski faktor VIII. V okoliščinah, ko se zdravljenju s FVIII pri bolniku z lahko hemofilijo A ni mogoče izogniti, se priporoča kombinacija obeh zdravil na način, da se zagotovi ustrezna hemostatska aktivnost FVIII ob čim manjši količini uporabljenega FVIII (242).

5.2. Inhibitorji pri lahki in srednji stopnji hemofilije

Pri lahki oz. srednji HA se inhibitorji pojavijo pri 3–13 % bolnikov (212). Tveganje za pojav inhibitorjev se poveča ob intenzivnem nadomestnem zdravljenju s FVIII več kot 5 zaporednih dni (241). Inhibitorji se sicer pri večini pojavijo v prvih 50 ED, vendar pojavnost narašča z dodatnim številom ED za FVIII. Inhibitorji pri že zdravljenih

bolnikih se pojavijo 3-krat pogosteje pri bolnikih z lahko oz. srednjo hemofilijo v primerjavi z bolniki s težko stopnjo hemofilije (90). V mednarodni študiji INSIGHT, ki je raziskovala vpliv imunogenetskih dejavnikov in dejavnikov terapije na pojavljanje inhibitorjev pri lahki in srednji stopnji hemofilije A (1.112 bolnikov s FVIII:C od 2–40 %), so ugotovili, da je tveganje za inhibitorje 6,7 % pri 50 ED in 13,3 % pri 100 ED ob sočasno prisotni visokorizični mutaciji (Tabela 10) (243). V veliki študiji, ki je zajela 231 bolnikov z lahko hemofilijo A, se nadomestno zdravljenje s kontinuirano infuzijo ni izkazalo kot dejavnik tveganja za pojav inhibitorjev (259). Inhibitorji se pri lahki HB pojavijo izjemno redko (244).

Klinična slika. Pojav inhibitorjev lahko stopnjo hemofilije spremeni v težko, če inhibitorji nevtralizirajo tudi aktivnost endogenega faktorja. Tedaj ima bolnik podobne težave kot bolnik s težko hemofilijo oz. se krvavitve pojavljajo spontano (245–247). Lahko so tudi podobne kot pri bolniku s pridobljeno hemofilijo.

Zdravljenje. Bolnik z lahko HA in inhibitorji mora imeti preverjeno odzivnost na DDAVP. Če je odgovor ustrezen, se uporabi za zdravljenje krvavitve DDAVP in traneksamično kislino (podglavji 3.2 in 3.3). Pomembno je, da se terapiji s FVIII izognemo. Če DDAVP ne

učinkuje, sta primerno zdravilo rFVIIa oz. FEIBA.

Pri bolnikih z lahko oz. srednjo stopnjo HA je ITI manj uspešna kot pri težki HA (248). Če se pri bolniku pojavljajo krvavitve, značilne za bolnika s pridobljeno hemofilijo, je smiselno poizkusiti imunosupresivno zdravljenje (178), lahko samo z rituximabom v običajnih odmerkih (249–252).

Priporočilo 5

IB

Pri zdravljenju krvavitve in preprečevanju krvavitve ob operacijah ali invazivnih posegih je priporočena ciljna hemostatska raven FVIII/FIX enaka kot pri HA težke stopnje. Če se bolnik z lahko hemofilijo A dobro odziva na DDAVP, je zdravilo izbire DDAVP in dodatek traneksamične kisline.

Tveganje za pojav inhibitorjev je povečano ob intenzivnem nadomestnem zdravljenju s FVIII več kot 5 zaporednih dni. Inhibitorji se pri večini pojavijo v prvih 50 dneh nadomestnega zdravljenja, vendar pojavnost inhibitorjev narašča z dodatnim številom dni, ko je bolnik izpostavljen nadomestnemu zdravljenju.

Tabela 10: Mutacije, povezane s povečanim tveganjem za pojav inhibitorjev – drugačnosmiselne (*angl. missense*) mutacije v domeni A2 težke verige in v domeni A3, C1 in C2 lahke verige FVIII (243).

p.Leu412Phe	p.Phe1775Val	p.Phe2101Cys	p.Trp2229Cys
p.Arg531Cys	p.Arg1781Gly	p.Tyr2105Cys	p.Val2232Ala
p.Arg593Cys	p.Pro1854Leu	p.Arg2150His,	p.His2309Asp
p.Asn618Ser	p.Arg1997Trp	p.Arg2159Cys	p.Ter2333Cys
p.Pro1761Gln	p.Asp2074Gly	p.Glu2228Asp	

6. Prenašalke hemofilije

Prenašalke vedno prenašajo enako stopnjo hemofilije, kot je prisotna v družini.

Obvezne prenašalke hemofilije so vse hčerke hemofilika, matere enega hemofilika z vsaj enim hemofilikom v sorodstvu, matere enega hemofilika in vsaj ene znane prenašalke hemofilije v družini ter matere z dvema ali več sinovi s hemofilijo (253).

Možne prenašalke hemofilije so vse hčerke prenašalk, matere enega sina s hemofilijo in brez hemofilika ali prenašalke v družini ter sestre, matere, stare matere, materine stare matere, tete, nečakinje in sestrične prenašalk (253).

Ženske s hemofilijo imajo aktivnost FVIII/IX, ki je nižja od 40 % (253).

Simptomatska prenašalka je prenašalka z aktivnostjo FVIII 40–60 % in nagnjenostjo k čezmernim krvavitvam (253).

Kdaj testirati? Težko je določiti, kdaj je najprimernejši čas za testiranje deklic. Pri obveznih in možnih prenašalkah je potrebno določiti aktivnost FVIII/IX pred možnim invazivnim postopkom ali pred prvo nosečnostjo oz. ob znakih nagnjenja k čezmerni krvavitvi, sicer pa okrog 10. leta oz. po dogovoru prej. Pri možnih prenašalkah je potrebno napraviti tudi genetsko testiranje (glej podpoglavje 2.5). Med nosečnostjo (po 3. mesecu prične aktivnost FVIII rasti in je do konca nosečnosti normalna), med dojenjem in jemanjem kontracepcijskih tablet so rezultati aktivnosti FVIII višji. Pri prenašalki HB se med nosečnostjo FIX pomembno ne spremeni (44,254).

Aktivnost FVIII/IX. Pri prenašalkah znaša povprečna aktivnost faktorja VIII/IX približno 50 % aktivnosti zdrave populacije (44). Zaradi naključne inaktivacije kromosomov X (t. i. lionizacije) pa je

razpon aktivnosti FVIII/IX pri prenašalkah od < 1 pa do 150 % (255).

Krvavitve. Prenašalke z aktivnostjo FVIII/IX < 40 % imajo krvavitve, podobne tistim pri lahkih hemofilikih, in specifične krvavitve za ženske (menoragija, krvavitve po porodu) (253). Prenašalke z aktivnostjo faktorja 40–60 % imajo lahko večje nagnjenje h krvavitvam (256,257). Celo prenašalke z normalno aktivnostjo FVIII imajo več krvavitev v primerjavi s populacijo žensk, ki hemofilije ne prenašajo (258).

Zdravljenje krvavitev. Pri prenašalkah HA je zelo uporaben DDAVP, če je dokazano učinkovit (glej poglavje 3.2). Glede uporabe koagulacijskih faktorjev VIII/IX veljajo enaka načela kot za hemofilike lahke stopnje. Pri menoragiji, manjših operacijah, posegih v ustni votlini je učinkovita TK (Tabela 6). Pri obvladovanju menoragij pomagajo tudi hormonski kontraceptivi (253).

Načrtovanje nosečnosti. Prenašalki HA oz. HB z znano mutacijo v sodelovanju z ginekologi lahko ponudimo možnost oploditve s postopkom *in vitro* fertilizacije zaradi možnosti izbire spola. Predimplantacijska genetska diagnostika ugotavlja že znano mutacijo *F8* pri prenašalki v oplojeni jajčni celici pred vsaditvijo zarodka (259).

6.1. Nosečnost in porod

Nosečnost. Uspešno vodenje nosečnosti in poroda zahteva timski pristop strokovnjakov za celostno oskrbo nosečnice, prenašalke hemofilije. Sodelovanje in dobra komunikacija med porodničarjem, hematologom, babico, pediatrom, neonatologom in specialistom za medicinsko genetiko je zelo pomembna za uspešen zaključek nosečnosti pri prenašalkah hemofilije.

Smiselno je svetovanje oz. pogovor o nosečnosti, še preden se ženska oz. par

odloči za nosečnost. Na t.i. predkonceptijskem svetovanju par seznanimo s prenašanjem hemofilije na potomce, možnostjo prenatalne diagnostike, ukrepanja (nadaljevanje ali prekinitev nosečnosti), z zapleti v nosečnosti in pri porodu. Par seznanimo, da se večina nosečnosti konča uspešno. Par lahko že pred zanositvijo razmisli, ali bi želel prenatalno diagnostiko ob zanositvi. Po potrebi jim lahko ponudimo tudi svetovanje kliničnega psihologa.

Obravnava v nosečnosti je odvisna od odnosa para do hemofilije in do prekinitve nosečnosti. Partnerja vedno poučimo o možnih postopkih, ki so na voljo, in o tveganjih, tudi če sta bila o vsem seznanjena že pred zanositvijo. Ugotavljanje hemofilije pred rojstvom ponudimo, če bi partnerja izbrala prekinitev nosečnosti v primeru, da bi pri plodu dokazali hemofilijo. Opravimo pa jo lahko tudi z namenom, da se družina pripravi na rojstvo otroka s hemofilijo. Osnovna metoda prenatalne diagnostike je biopsija horionskih resic (glej poglavje 2.5). Možno jo je narediti med 10. in 14. tednom gestacije (260-263), vendar se ne priporoča pred 11. tednom gestacije zaradi večjega tveganja za nepravilnosti pri plodu (264). Amniocentezo opravljamo po 16. tednu nosečnosti kadarkoli (253,261,265). Iz materiala, ki ga dobimo z biopsijo horionskih resic, ali z amniocentezo lahko zanesljivo ugotovimo spol ploda, hemofilijo in kromosomske nepravilnosti. Pri obeh postopkih obstaja majhno tveganje, da pride zaradi posega do splava (265).

Spol ploda pa se lahko ugotovi z veliko zanesljivostjo že pred rojstvom tudi neinvazivno, s sodobnimi genetskimi metodami v serumu matere od 9. tedna (266,267) ali z UZ preiskavo od 11. tedna nosečnosti naprej; diagnoza spola z UZ postane zanesljiva šele po 16. tednu nosečnosti (268).

Porodničar in hematolog pripravita pisni načrt za vodenje nosečnosti in poroda, katerega izvod mora imeti nosečnica pri sebi. Predvidena zdravila za preprečevanje krvavitve morajo biti na voljo v času kakršnega koli invazivnega postopka (npr. biopsije resic ali amniocenteze) ter v času poroda v skladu z načrtom obravnave.

Če je pri prenašalki aktivnost FVIII/IX < 50 %, je potrebno pred invazivnimi postopki, kot so biopsija horionskih resic, amniocenteza ali splav, zvišati aktivnost z rekombinantnim FVIII/IX ali z DDAVP (če je test pri konkretni prenašalki HA dokazal učinkovitost) (glej poglavje 3.2).

Med 28. in 32. tednom nosečnosti določimo pri nosečnici, prenašalki hemofilije A/B, aktivnost FVIII/IX. Če je aktivnost FVIII/IX višja od 50 %, sta varna tako vaginalni porod kot carski rez. V primeru, da je aktivnost FVIII/IX nižja od 50 %, hematolog pripravi pisna navodila za ginekologa in anesteziologa za dvig FVIII/IX v hemostatsko območje v času poroda. DDAVP je zdravilo izbire, če je nosečnica, prenašalka hemofilije A, nanj odzivna (glej poglavje 3.2), sicer naj prejme rekombinantni FVIII oz. IX.

Nosečnicam priporočamo, naj v primeru kakršnih koli krvavitev takoj poiščejo zdravniško pomoč. Ob krvavitvah je potrebno opraviti določitev FVIII oz. FIX ter ustrezno ukrepati. Pri vseh nosečnicah iščemo znake za anemijo, ki jo zdravimo z dodajanjem železa.

Porod. V drugem in tretjem trimesečju je aktivnost FVIII pri prenašalkah HA največkrat normalna, pri prenašalkah HB pa je podobna kot pred nosečnostjo. Načrtuje se vedno vaginalni porod, razen če zanj obstajajo porodniške kontraindikacije. Če ima prenašalka aktivnost faktorja v zadnjem trimesečju nižjo od 50 %, je potrebno ob porodu zdravljenje z DDAVP (le pri na DDAVP

odzivnih prenašalkah HA, poglavje 3.2) ali nadomestno zdravljenje s koagulacijskimi faktorji. Pri uporabi DDAVP je potrebno poskrbeti, da pri nosečnici ne pride do preobremenitve s tekočino (le 1 liter v prvih 24 urah) (44) in da je odmerk preračunan na TT nosečnice pred začetkom nosečnosti (72).

Priporočamo, da prenašalke hemofilije rodijo v terciarnem centru, kjer imajo izkušnje s tovrstnimi porodi, so stalno prisotni usposobljeni zdravstveni timi za obladovanje zapletov pri porodnici in novorojenčku ter obstaja možnost 24-urnih laboratorijskih preiskav, tudi testa za ugotavljanje hemofilije pri novorojenčku. Danes so v Sloveniji ti pogoji izpolnjeni samo v UKC Ljubljana.

Med porodom je treba posebno skrb nameniti preprečevanju krvavitev, zlasti poporodne krvavitve. Nujno je aktivno vodenje tretje porodne dobe in strogo upoštevanje priporočil za preprečevanje porodnih krvavitev. V primerih ugotovljene aktivnosti FVIII/IX < 50 %, je treba pred porodom zvišati aktivnost z DDAVP (če je test pri prenašalki HA dokazal učinkovitost, glej podpoglavje 3.2) ali z rekombinantnim FVIII/IX.

Pri plodu s hemofilijo lahko pride med porodom do krvavitev med invazivnim nadzorom ploda z elektrodami (direktna kardio-tokometrija), po jemanju krvi iz skalpa (pH-metrija ploda), ob težkem porodu oz. težki ekstrakciji ploda, zlasti pri porodu z vakuumsko ekstrakcijo ali forcepsom (269). Teh posegov se, če vemo, da ima plod hemofilijo ali pri sumu na hemofilijo pri plodu, med porodom izogibamo. Če pričakujemo zaplete med porodom, če porod traja dolgo ali če pride do nenapredovanja poroda, se odločimo za porod s carskim rezom (270-272).

Po porodu. Pri prenašalki HA je vedno potreben nadzor koncentracije aktivnosti FVIII, če je bila ta pred nosečno-

stjo < 50 %, ker po porodu hitro upade. Aktivnost FVIII/IX je potrebno vzdrževati nad 50 % npr. z DDAVP (če je test pri prenašalki HA dokazal učinkovitost, glej podpoglavje 3.2) ali z rekombinantnim koncentratom FVIII/IX še 3 dni v primeru nezapletenega vaginalnega poroda in vsaj 5 dni v primeru carskega reza (44,273,274). Po porodu obstaja še 6 tednov nevarnost velike poporodne krvavitve, na kar je treba porodnice in svojce opozoriti (253).

6.2. Plod ženskega spola – možna prenašalka

Plodovi ženskega spola so obvezne ali možne prenašalke. Pri njih niso potrebni posebni ukrepi med porodom, vseeno pa svetujemo izogibanje posegom, ki povečajo tveganje za krvavitve (275), saj ima lahko prenašalka v izjemnih primerih zaradi ekstremne lionizacije kromosoma X izraziteje znižano aktivnost FVIII/IX. V primeru travmatskega poroda in pred invazivnimi postopki po rojstvu se določi aktivnost FVIII/FIX pri novorojenki takoj, sicer pa opredelimo, ali so deklince prenašalke, najkasneje v času pričetka pubertete okrog 10. leta ali prej na željo staršev. Pred tem obdobjem določimo aktivnost FVIII/IX pri deklicah vedno v primeru operativnega posega ali težav s krvavitvami, saj normalna aktivnost FVIII/IX, še ne izključuje prenašalstva hemofilije.

6.3. Plod s hemofilijo

Pri vsaki nosečnosti prenašalke HA oz. HB obstaja 50-odstotno tveganje, da ima plod moškega spola hemofilijo. Dokler se ne dokaže drugače, se postopa, kakor da plod ima hemofilijo. O možnih nevarnostih in potrebnem ukrepanju je potrebno seznaniti vse osebe, ki sodeluje pri porodu, ter se o tem pogovoriti

s starši pred porodom. Priporočamo, da prenašalke hemofilije rodijo v terciarnem centru (glej poglavje 6.1).

Laboratorijske preiskave po rojstvu.

Po rojstvu je potrebno odvzeti vzorec krvi iz popkovnice (oz. iz periferne vene, če iz popkovnice ni možno) za določitev aktivnosti FVIII/FIX. Če odgovorni porodničar in hematolog menita, da zadostuje npr. sredi noči le izvedba presejalnega testa APTČ (Tabela 11), se določi FVIII/IX kasneje, takoj, ko je mogoče.

Aktivnost FVIII/FIX se določi, če presejalni test APTČ pri novorojenčku brez družinske anamneze za motnjo strjevanja krvi in brez laboratorijskih znakov DIK pokaže podaljšane vrednosti glede na referenčne vrednosti za to starost (Tabela 11). To še posebej velja, ko se pojavi pomembna ali nenavadna »spontana«
krvavitev, npr. subgalealna krvavitev, velik kefalhematom, nenavaden vzorec podkožnih krvavitev, podaljšana krvavitev po venepunkciji, krvavitev po injekciji vitamina K ali po posegih.

Aktivnosti FVIII so pri zdravem novorojenčku in tudi pri nedonošenčku po rojstvu znotraj referenčnih vrednosti za odraslo dobo ali nekoliko višje (Tabela

11) (276,277). Tako je mogoče večino primerov HA opredeliti takoj po rojstvu. Izjema je lahka oblika HA, pri kateri so aktivnosti FVIII na spodnji meji normalnega območja. Tedaj je potrebno aktivnost FVIII ponovno določiti v starosti 6 mesecev, prej pa pred kirurškim ali invazivnim posegom.

Aktivnost FIX je ob rojstvu fiziološko znižana, še izraziteje nizka je pri nedonošenčku (Tabela 11) (277-279). Zato je potrebno aktivnost FIX pri nejasnih rezultatih ponovno določiti v starosti 3-6 mesecev.

Vitamin K. Do prejetja izvidov aktivnosti FVIII oz. IX naj novorojenček z možno ali znano hemofilijo ne prejme vitamina K v mišico, temveč peroralno (275). Višji odmerek in/ali več tedenskih odmerkov poveča učinkovitost oralne profilakse (280,281). Če bi izjemoma novorojenček prejel injekcijo vitamina K v mišico, je nato potreben 5- do 10-minutni pritisk na mesto vboda (282).

Pogovor s starši. Če rezultati preiskav pokažejo, da ima novorojenček hemofilijo, naj to staršem sporoči izkušeno osebje, če je le možno pediater hematolog Nacionalnega centra za hemofilijo. S

Tabela 11: Orientacijske referenčne vrednosti APTČ, aktivnosti FVIII in FIX glede na gestacijsko starost novorojenčka, pri dojenčkih in odraslih.

test	Nedonošenček (30. – 36. teden GS) [#] (1 dan)	Donošen novorojenček (1 dan) [#]	Donošen novorojenček (5 dni) [#]	Donošen novorojenček (6 mesecev) [#]	Odrasli ^{\$}
APTČ (s)	53,6 * (27,5–79,4)	42,9 * (31,3–54,5)	42,6 * (25,4–59,8)	35,5 (28,1–42,9)	23–36
FVIII (%)	111 (50–213)	100 (50–178)	88 (50–154)	73* (50–109)	50–150
FIX (%)	35 * (19–65)	53 * (15–91)	53 * (15–91)	86 * (36–136)	65–150

GS – gestacijska starost; APTČ – aktivirani parcialni tromboplastinski čas; FVIII – faktor VIII; FIX – faktor IX
povzeto po Andrew (276), \$ povzeto po proizvajalcu opreme/reagenta, v uporabi v laboratorijih Interne klinike in Pediatrične klinike, UKC Ljubljana.

Vrednosti so izražene kot srednja vrednost in/ali referenčni interval, ki zajema 95 % zdrave populacije. Vse vrednosti se med laboratoriji lahko razlikujejo, ker so odvisne od vrste uporabljenega reagenta in tehnologije.

* vrednosti se statistično pomembno razlikujejo od tistih pri odraslih.

starši naj se pogovori tudi o možnih zapletih bolezni v obdobju novorojenčka in dojenčka pred odpustom iz porodnišnice.

Možni zapleti in navodila za ukrepanje ob odpustu iz porodnišnice. Odvzemi krvi, ki so potrebni v okviru neonatalnih presejalnih testov in drugih potrebnih analiz krvi, naj se opravijo previdno. Po venepunkciji je potreben 5-minutni lokalni pritisk na mesto vboda, da se prepreči nastanek hematoma (50).

Krvavitve v neonatalnem obdobju se pri novorojenčku s hemofilijo neredko pojavijo po odpustu iz porodnišnice, zato je o možnih krvavitvah, vključno o intrakranialni krvavitvi (IKK), potrebno poučiti starše in izbranega pediatra.

Ob odpustu naj starši prejmejo navodila o znakih in ukrepanju pri pomembnih krvavitvah ter datum prvega pregleda novorojenčka v hematološki ambulanti.

Stanje novorojenčka naj najmanj 7 dni dnevno po telefonu skrbno spremlja osebje NCH, pogostejši naj bodo tudi obiski patronažne sestre. Starše je potrebno poučiti glede znakov IKK, ki so slabo hranjenje, razdražljivost, apatija, napeta mečava, konvulzije, bledica ipd.

V primeru geografske oddaljenosti novorojenčka od bolnišnice je smiselno staršem izročiti izbrani koagulacijski faktor za ukrepanje pri nujnih stanjih.

Klinična slika krvavitev. Vzorec krvavitev je pri novorojenčku drugačen od značilnih predvsem sklepnih krvavitev in krvavitev v mišico pri večjih otrocih in odraslih s hemofilijo. Večina krvavitev je iatrogenih – hematoma ali čezmerne krvavitve po venepunkciji, odvzemu krvi iz pete ali po vbrizgavanju vitamina K v mišico. Značilne so tudi čezmerne krvavitve po operaciji, poporodni kefalhematom in subgalealni hematoma ter IKK (283). Pri IKK novorojenček največkrat utrpi subduralno krvavitev, ki

se najpogosteje pojavi v starosti 4–5 dni. Klinični znaki so lahko dramatični ali pa subtilni in nespecifični. Dejavniki tveganja za IKK in tudi krvavitev zunaj lobanje sta sicer odsvetovani inštrumentalni porod in stopnja hemofilije (284), možni dejavniki tveganja pa je tudi prezgodnji porod (285).

UZ in/ali MR slikanje glave. UZ glave naj se opravi pri vseh novorojenčkih s hemofilijo brez kakršnih koli simptomov 4. ali 5. dan po rojstvu (tj. pred odpustom iz porodnišnice, če je odpust predviden 4.–5. dan, oz. 4.–5. dan po rojstvu ambulantno) (284).

MR slikanje glave je potrebno opraviti:

- pri novorojenčkih, ki imajo za IKK specifične oz. sumljive simptome;
- pri novorojenčkih z dokumentirano krvavitvijo zunaj lobanje;
- pri potencialno travmatskem porodu in podaljšanemu drugemu porodni dobi (za več kot 1 uro);
- pri nedonošenčkih po skrbni presoji neonatologa in hematologa.

Če ta preiskava ni možna, opravimo CT glave kljub normalnemu izvidu UZ glave, saj UZ preiskava ne zazna subduralnega hematoma (275).

Ob močnem kliničnem sumu na IKK ali druge vrste krvavitev naj novorojenček prejme rekombinantni koagulacijski FVIII/IX še pred potrditvijo diagnoze (275).

Zdravljenje krvavitev. Zdravljenje pomembne akutne krvavitve naj vedno poteka *urgentno po posvetu s pediatrom hematologom*. Novorojenček naj prejme rekombinantni FVIII/FIX (275). Zaradi morebitnega povečanega tveganja za razvoj inhibitorjev pri HA se lahko uporabi plazemski FVIII, in sicer na podlagi podatkov randomizirane prospektivne študije o manjši pojavnosti inhibitorjev pri uporabi plazemskih koagulacijskih

faktorjev (187,188), čeprav stališča niso enotna (20,96).

Odmerjanje FVIII/FIX temelji na odmerjanju za večje otroke in odrasle, ker ni ustreznih farmakokinetičnih podatkov za novorojenčke (106). Novorojenčki, posebno še nedonošenčki, potrebujejo večje odmerke FVIII/FIX, saj imajo nižji *recovery* FVIII/FIX in povečan očistek FVIII (30,31); zato je potreben skrben nadzor aktivnosti FVIII/IX (286,287).

Kadar pa se pri novorojenčku postavi sum na hemofilijo zaradi hemoragične diateze in podaljšane vrednosti APTČ v odsotnosti družinske anamneze, lahko do pridobitve izvidov aktivnosti FVIII/FIX ob morebitni aktivni krvavitvi prejme virusno inaktivirano svežo zmrznjeno plazmo (275).

Priporočilo 6

IA

Prenašalke z aktivnostjo FVIII/IX < 40 % imajo lahko krvavitve, podobne tistim pri bolnikih z lahko stopnjo hemofilije, in za ženske specifične krvavitve, kot so menoragija in čezmerne ter daljše krvavitve po porodu.

V drugem in tretjem trimesečju nosečnosti je aktivnost FVIII tudi pri prenašalkah hemofilije A, ki imajo znižano aktivnost FVIII, največkrat normalna, pri prenašalkah hemofilije B pa ostaja na podobni ravni kot pred nosečnostjo. Pri aktivnosti FVIII, ki je nižja od 50 %, je potrebno ob porodu prenašalke hemofilije A zdraviti z DDAVP, če je prenašalka na DDAVP odzivna. Odmerek DDAVP je potrebno izračunati na telesno težo pred nosečnostjo in preprečiti obremenitev z vodo, sicer pa zdraviti s koagulacijskimi faktorji VIII. Prenašalke hemofilije B je potrebno zdraviti s koagulacijskimi

faktorji IX po enakih načelih kot za bolnike s hemofilijo lahke stopnje.

Ob pričakovanem morebitnem rojstvu dečka s hemofilijo mora biti porod izveden na čim manj travmatičen način. Takoj po porodu je potrebno odvzeti kri iz popkovnice za določitev faktorja VIII oz. IX in s tem še isti dan potrditi ali izključiti diagnozo hemofilije.

Zato se porod načrtuje in izvaja izključno v porodnišnici v Ljubljani, ki je povezana z NCH.

7. Cepljenje oseb s hemofilijo

Za vse bolnike se priporoča rutinsko cepljenje po standardnih programih cepljenja pri izbranem pediatru oz. družinskem zdravniku.

Način cepljenja in ukrepi ob cepljenju. Vsa cepiva moramo pri osebah z motnjami strjevanja krvi vbrizgavati zgolj *subkutano in to z najtanjšo možno iglo* (25–27 G) (1). Subkutano cepljenje za zaščito pred okužbo z virusom hepatitisa B (HBV) je enako učinkovito kot vbrizgavanje v mišico (288). Če pa bi bilo cepljenje v mišico res nujno, sme hemofilik prejeti cepivo kmalu po ustreznem odmerku koagulacijskega faktorja VIII/IX (289). Pred takim cepljenjem na predvideno mesto cepljenja za 5 minut položimo obkladek iz ledu (1). Po cepljenju vsaj 15 minut sorazmerno močno pritiskamo s prsti na vbodno mesto (290). V obdobju prvih 50–75 aplikacij koagulacijskega faktorja, ko je tveganje za nastanek inhibitorjev največje, naj se cepljenja ne izvede na isti dan, kot je predvideno nadomestno zdravljenje s faktorjem VIII/IX (95).

Cepljenja proti okužbi z virusi hepatitisa. Bolniki, ki še niso bili okuženi z

virusom hepatitis B (anti-HBc negativni), naj se *cepijo* proti HBV po shemi 0, 1, 6. En do dva meseca po 3. odmerku cepiva je potrebno preveriti odzivnost na cepljenje (230) in ob titru anti-HBs < 10 IE/ml dati še en odmerek cepiva. Če je mesec dni po tem odmerku titer še vedno < 10 IE/ml, se nadaljuje cepljenje po shemi 0 (že prejeti odmerek), 1, 2, 12. Če po 12 mesecih ne dosežemo zaščitnega titra, cepimo z dvema odmerkoma kombiniranega cepiva proti hepatitisoma A in B hkrati, a na dve ločeni mesti (229). Če je bolnik odziven na bazično cepljenje (anti-HBs > 10 IE/ml), je potrebno redno sledenje imunskega odziva in pri kritičnem znižanju anti-HBs (< 10 IE/ml) ponovno cepiti z enkratnim spodbujevalnim odmerkom. Bolniki, ki še niso bili okuženi z *virusom hepatitis A* (IgG anti-HAV negativni) in prejemajo koagulacijske faktorje iz plazme ali so okuženi z *virusom hepatitis C* (HCV RNA pozitivni) in/ali *virusom hepatitis B* (HBsAg pozitivni), naj se *cepijo proti HAV*. Če bolnik še ni bil okužen z virusoma hepatitis A in B (IgG anti-HAV negativen in anti-HBc negativen), se cepi s *kombiniranim cepivom proti hepatitisoma A in B* (Twinrix®).

Cepiva proti okužbi s HCV ni na voljo.

Cepljenje pri osebah, okuženih s HIV. Cepljenje z živimi cepivi je kontraindicirano. Priporoča se dodatno cepljenje proti pnevmokoku in letno cepljenje proti virusu gripe. Cepljenje proti okužbi s HAV in HBV je pri osebah, okuženih s HIV, lahko slabše učinkovito. V primeru, da bi bilo potrebno dodatno cepljenje zaradi potovanja v tujino, posebnih omejitev ni (razen prepoved živih vakcin).

Priporočilo 7

1A

Za vse bolnike se priporoča rutinsko cepljenje po standardnih programih

cepljenja pri izbranem pediatru oz. družinskem zdravniku. Vsa cepiva moramo pri osebah z motnjami strjevanja krvi vbrizgavati zgolj subkutano in to z najtanjšo možno iglo (25–27 G).

8. Pridružene kronične bolezni v starosti in hemofilija

Boljša razpoložljivost nadomestnih koagulacijskih faktorjev je znatno izboljšala oskrbo hemofilikov v zadnjih desetletjih in podaljšala pričakovano življenjsko dobo, ki je sedaj že primerljiva z zdravo populacijo (1,291–293).

S tem se je pojavila jasna verjetnost za razvoj kroničnih zapletov, povezanih tako s krvavitvami zaradi hemofilije na eni strani, kot tudi drugih bolezni, povezanih s starostjo. To so bolezni srca in ožilja, rak, sladkorna bolezen, kronična ledvična bolezen in drugo. Zdravljenje teh bolezni mnogokrat povečuje tveganje za krvavitve. Priporočila za tovrstno zdravljenje ob vse več izkušnjah, še nastajajo (1,291–296).

8.1. Kronični zapleti, povezani s hemofilijo in staranjem

Kronična hemofilna artropatija (glej podpoglavje 4.1.3) je najpogostejši zaplet starajoče se populacije hemofilikov (1,291–294).

V zadnjem času se velika pozornost posveča tudi odkrivanju in zdravljenju osteoporoze, ki naj bi bila pri bolnikih s hemofilijo pogostejša kot pri ostali populaciji (297) (glej še podpoglavji 4.1.3 in 4.3.3).

Zdravljenje s plazemskimi koncentraciji manjkajočega koagulacijskega faktorja je v 80. in 90. letih prejšnjega stoletja pri številnih bolnikih povzročilo okužbo s HIV in HCV (glej poglavje 4.3).

8.2. Kronične bolezni, povezane s staranjem

V osnovi velja *splošno pravilo* – vse bolezni, povezane s starostjo, zdravimo enako kot pri bolnikih brez hemofilije. Bolnika po potrebi zaščitimo z manjkajočim koagulacijskim faktorjem. Odmerek je odvisen od vrste bolezni in nagnjenosti h krvavitvi ob diagnosticiranju ali zdravljenju. Vedno je potrebno obvestiti hematologa NCH in se dogovoriti, kje bo potekal diagnostični postopek in zdravljenje. Kadar je potrebno spremljanje aktivnosti manjkajočega koagulacijskega faktorja, moramo bolnika premestiti v Nacionalni center za hemofilijo, najbolje v enoto na KOH, UKC Ljubljana.

Kardiovaskularne bolezni (KVB)

Podatki o prevalenci kardiovaskularnih bolezni pri bolnikih s hemofilijo so si nasprotujoči. Nekateri avtorji opisujejo varovalni učinek hemofilije za pojavnost KVB, drugi pa celo poslabšanje dejavnikov tveganja in večjo smrtnost za KVB. Ker je zasnova raziskav in populacije bolnikov različna, je medsebojna primerjava težka.

Večina raziskav kaže, da imajo bolniki s hemofilijo podobno stopnjo ateroskleroze kot osebe brez hemofilije (292,297).

Arterijska tromboza. Pojavnost in smrtnost zaradi arterijskih tromboz je po podatkih manjša pri bolnikih s hemofilijo. Možna razlaga je manjša tvorba trombina pri hemofiliji.

Venske tromboze (VT) so manj pogoste pri bolnikih s hemofilijo. Glavna dejavnika tveganja sta zdravljenje s koncentratom protrombinskega kompleksa (FEIBA®) in aktiviranim rekombinantnim faktorjem VII (NovoSeven®). Ortopedski posegi predstavljajo veliko tveganje za globoke venske tromboze pri splošni populaciji, pri bolnikih s hemofilijo je nevarnost tromboemboličnih kom-

plicacij ob ortopedskem posegu tudi brez tromboprolifilakse majhna.

Dejavniki tveganja za KVB pri hemofiliji. Metabolni sindrom je pogostejši, zlasti zaradi debelosti in telesne neaktivnosti, arterijska hipertenzija je po podatkih pogostejša kot v splošni populaciji, hiperlipidemija je manj pogosta, kar povezujejo s HCV okužbo, ki je povezana z manjšo ravni holesterola. Prevalenca sladkorne bolezni ni povsem jasna, zdi pa se, da je pogostejša pri hemofiliji, kar ustreza tudi metabolnemu sindromu.

Spremljanje dejavnikov tveganja začnemo v zgodnji odrasli dobi. Redno je potrebno slediti: krvni tlak, holesterol, indeks telesne mase in krvni sladkor. Ukrepamo s svetovanjem o prehrani, redni telesni dejavnosti ali fizioterapiji ter prenehanju kajenja. Uvedemo statine in Aspirin®, če je potrebno.

Akutni koronarni sindrom in koronarna revaskularizacija. Antikoagulantno zdravljenje (nizkomolekularni heparin, standardni heparin) in zdravljenje z zaviralci IIb/IIIa se lahko izpelje, če je bolnik na profilaksi z manjkajočim koagulacijskim faktorjem. Med invazivnimi postopki ni popolnega konsenza glede vzdrževanja ravni aktivnosti manjkajočega faktorja, ki naj bi bila > 30 % ali še višja (30–60 % ali celo > 80 %). Po naših izkušnjah je vzdrževanje med postopkom intervencije > 70 % bolj varno. Večina centrov uporablja arterijski žilni pristop preko radialne arterije, če je tehnično možno. Če je potrebna vstavev opornice (*angl.* stent) v koronarno arterijo, imajo neprevlečene (t.i. »bare-metal«) opornice prednost pred prevlečenimi z zdravili (t.i. »drug-eluting«), ker je pri prvih potreba po dvotirni antiagregacijski terapiji po posegu krajša (4 tedne v primerjavi s 3–12 meseci). Kirurška revaskularizacija miokarda z obodom (t.i. »bypass«) ima sicer prednost pred perkutano koronarno intervencijo za-

radi potrebe po dvojni antiagregacijski terapiji v drugem primeru. Ob dvojnem antiagregacijskem zdravljenju naj bi bila spodnja meja aktivnosti manjkajočega faktorja > 30 % (298).

Zdravljenje atrijske fibrilacije je odvisno od razmerja dejavnikov tveganja za krvavitev in trombozo. Potrebna je individualna obravnava in sodelovanje kardiologa ter hematologa pri odločitvi o pričetku antikoagulantnega zdravljenja, dajanju Aspirina® ali odločitvi, da bolnik ne jemlje ničesar. Jemanje Aspirina® naj bi bilo varno pri lahki hemofiliji oz. aktivnosti FVIII ali IX nad 5 %, jemanje kumarinov pa pri aktivnosti FVIII ali IX nad 30 % (298), čeprav imajo nekateri centri tudi dobre izkušnje z nižjimi tarčnimi ravnmi faktorja VIII ali IX (295,299).

Vstavev umetne srčne zaklopke. Kadar je pri bolniku potrebna vstavev umetne srčne zaklopke, imajo prednost biološke zaklopke pred mehaničnimi, saj pri prvih ni potrebno antikoagulantno zdravljenje (297).

Rak

Najpogostejše opisane rakave bolezni pri osebah s hemofilijo so hepatocelularni karcinom in ne-hodgkinovi limfomi. Opisani so še karcinom prostate, pljučni karcinom in druge solidne vrste raka. Bolniki so po dosedanjih izkušnjah imeli običajne diagnostične postopke in so prejeli standardno zdravljenje. Pri zdravljenjih, ki povzročajo trombocitopenijo, je potrebno profilaktično nadomestno zdravljenje z manjkajočim faktorjem strjevanja krvi (291–294).

Kronična ledvična bolezen

Pri bolnikih s hemofilijo je večja incidenca kronične ledvične bolezni kot pri primerljivi populaciji brez hemofilije. Verjetno gre za posledico okužbe s HIV, HCV, arterijsko hipertenzijo in zdravlje-

nja s hepatotoksičnimi zdravili. Kadar bolniki potrebujejo dializno zdravljenje, so možnosti naslednje: peritonealna dializa, hemodializa brez heparina in presaditev ledvice (291–294).

Sladkorna bolezen

Zdi se, da je prevalenca sladkorne bolezni pogostejša pri bolnikih s hemofilijo. Redno spremljanje krvnega sladkorja je pomembno, zlasti pri bolnikih s hemofilijo, ki so predebeli. Kadar bolniki potrebujejo zdravljenje z inzulinom pod kožo, le-to običajno poteka brez zapletov s krvavitvami (291–294).

Priporočilo 8

I B

Ob dobri celostni oskrbi bolnikov s hemofilijo je danes njihova pričakovana življenjska doba primerljiva z zdravo populacijo. Tako je nastopila tudi možnost razvoja kroničnih zapletov, povezanih s hemofilnimi krvavitvami, in drugih bolezni, povezanih s starostjo, kot so bolezni srca in ožilja, rak, sladkorna bolezen, kronična ledvična bolezen in drugo.

Vse bolezni, povezane s starostjo, zdravimo enako kot pri bolnikih brez hemofilije, vendar le ob tesnem sodelovanju ustreznega specialista s hematologom NCH.

9. Obvladovanje bolečine pri hemofiliji

Pri obravnavi bolnika s hemofilijo je potrebno vedeti, katera zdravila so primerna za obvladovanje bolečine.

Akutna bolečina. Pri akutni krvavitvi v sklep ali mišico čim prej dajanje ustreznega odmerka faktorja VIII/IX (Tabela 7) ustavi krvavitev in zmanjša oz. prepreči bolečino. **Kronična bolečina** je

stalna oz. pogosta pri bolnikih s hemofilno artropatijo (glej poglavje 4.1.3).

Konservativno zdravljenje brez zdravil je t.i. postopek RICE: počitek sklepa (imobilizacija) v položaju, ki je za bolnika najugodnejši (*angl.* R-rest, počitek), namestitev ledu v bombažni vrečki (ne neposredno na kožo) za 20 minut (*angl.* I-ice, led), kompresijsko povijanje, ki ne sme povzročiti neugodja (*angl.* C-compression, stiskanje), in dvig uda (*angl.* E-elevation, dvig) (167,300).

Zdravila za lajšanje bolečine. Pogostejša uporaba zdravil za lajšanje bolečine lahko zmanjša funkcijske omejitve, ki jih povzročata kronična sklepna bolečina (301-303). Zdravila ne smejo vplivati na strjevanje krvi. Zato pripravki, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino (npr. Aspirin®, Acetilsalicilna kislina Krka®) in večinoma tudi nesteroidni antirevmatiki (npr. Brufen®, Diverin®, Bonifen®, Ibuprofen®), niso primerni. Za uporabo Metamizol Stada® in Analgin® zdravila veljajo standardna opozorila.

Najboljši pristop je postopno uvajanje zdravil za lajšanje bolečin (Tabela 12). Za močno izraženo bolečino so lahko potrebni centralno delujoči opiat morfinj (naravna učinkovina) oz. opioidi (sintetične učinkovine) (304). Uporabljajo

se kratkodelujoči (Sevredol®, tablete) in dolgodelujoči (MST®, tablete) morfin, kratkodelujoči piritramid (Dipidolor®, intravenska oblika), dolgodelujoči oksikodon (Oxycontin® tablete, Oksikodon Lek® tablete), hidromorfon (Palladone SR® kapsule, Journista® tablete). Pri bolniku s kronično bolečino, ki potrebuje dolgotrajno zdravljenje s centralno delujočimi opioidi je potreben posvet s specialistom za zdravljenje bolečine.

Postopki ob zmanjševanju bolečine. Bolnik mora takoj, ko se bolečina zmanjšuje, ob ustrezni nadomestni terapiji pričeti izvajati vaje za krepitev mišic ob prizadetem sklepu. To prepreči nadaljnje krvavitve in bolečino. Pomagajo tudi različne prilagoditve položaja sklepa in hoje. Bolečina, ki onemogoča normalno življenje, je lahko indikacija za operacijo.

Bolečina po operaciji. Bolečino obravnava anesteziolog v sodelovanju s hematologom. V začetku so primerni morfinski ali drugi narkotični analgetiki intravensko, nato opioidni pripravki za jemanje skozi usta. Ko bolečina popušča, se lahko uporabi paracetamol (1).

Glede ukinjanja in ponovne uporabe navedenih zdravil veljajo splošno sprejeta priporočila. Potrebna je previdnost uporabe COX-2 inhibitorjev pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom in nepravilnim delovanjem ledvic.

Tabela 12: Zdravljenje bolečine pri bolnikih s hemofilijo (1).

1	Paracetamol* v odmerku 10 do 15 mg/kg TT vsakih 6 do 8 ur, če je neučinkovit ↓
2	COX-2 inhibitor (npr. celecoxib (Celebrex®), meloxicam (Movalis®) zmanjša vnetje v sklepu in lajša bolečino pri kronični artropatiji ALI Paracetamol in kodein** (3- do 4-krat dnevno) ALI Paracetamol in tramadol# (3- do 4-krat dnevno)
3	Morfij##: kombinacija morfija s počasnim in hitrim sproščanjem.

TT – telesna teža; COX-2 – inhibitor ciklooksigenaze 2; * Daleron®, Lekadol®, Calpol®, Paracetamol®, Panadol®; ** v Sloveniji ni registrirano; # Doreta®, Tramadol/paracetamol Teva®, Zaldiar®, ## glej odstavek Zdravila za lajšanje bolečine.

Priporočilo 9

IB

Zdravila za lajšanje bolečine ne smejo vplivati na strjevanje krvi. Akutno bolečino zmanjša oz. prepreči redno profilaktično zdravljenje. Pri kronični bolečini pa poleg ustreznih zdravil po prilagojeni WHO lestvici za bolečino, bolečino zmanjša tudi fizioterapevtska obravnava.

10. Fizioterapija

Za normalen živčno mišični razvoj in za dobro telesno sposobnost se pri hemofiliku spodbuja telesno dejavnost, ki pa ne sme povzročati krvavitev.

Bolnik s hemofilijo potrebuje dobro moč mišic in koordinacijo, dobro splošno telesno sposobnost, primerno telesno težo in pozitivno samopodobo. Vse to koordinira fizioterapevt, ki mora biti član multidisciplinarnega tima celostne oskrbe bolnikov s hemofilijo. Za oceno stanja sklepov in mišic ter za pridobitev nasvetov o pravilni telesni dejavnosti mora fizioterapevt bolnike s hemofilijo občasno obravnavati.

Po akutni krvavitvi se priporoča postopno povečano aktivnost, ker se tako zmanjša pojavljanje ponovne krvavitve. Pri hemofiliku z že okvarjenim sklepom so primerni fizioterapevtski postopki ob nadomestnem zdravljenju s koagulacijskimi faktorji zato, da se sklep vrne v stanje pred krvavitvijo in se prepreči nastanek novih krvavitev. Zato je med rehabilitacijo sklepov potrebna trajnejša redna obravnava pri izkušenem fizioterapevtu in/ali fiziatru (99,174).

Za oceno in načrtovanje nadaljnje fizioterapevtske obravnave je izredno pomembno klinično ocenjevanje sklepov (*angl.* joint clinical score) s pomočjo točkovnika WFH (*angl.* World Federation of Hemophilia) (glej dodatek D2) oz. t. i. točkovnika Gilbert (305) in s točkovnikom HJHS (*angl.* Haemophilia Joint Health Score) (glej dodatek D3) (306,307).

Točkovnik WFH ne odkrije zgodnjih znakov bolezni v sklepu (306,307). Oblikovali so ga za odrasle in otroke s hemofilijo, ki imajo že okvarjene sklepe. V kolenih, gležnjih in komolcih WFH točkovnik oceni pojavljanje krvavitev, bolečino, oteklino, obseg giba, fleksijsko

kontrakturo, atrofijo mišic, krepitacije, deformacijo osi v kolenu oz. gležnju, nestabilnost sklepa (glej dodatek D2).

Točkovnik HJHS je optimalen za otroke stare 4–18 let ter za bolnike na profilaktičnem zdravljenju s koagulacijskim faktorjem. Pri komolcih, kolenih in gležnjih ocenjuje oteklino, trajanje otekline, mišično atrofijo, bolečino, krepitacije, fleksijo, ekstenzijo, moč po Danielsu in Worthinghamsu ter hojo po ravnem in po stopnicah, tek, skakanje po eni nogi (glej dodatek D3).

Točkovnika WFH in HJHS optimalno uporabljajo fizioterapevti z izkušnjami pri bolnikih s hemofilijo, ki obvladajo večino antropometrične ocene mišic, gibljivosti sklepov (goniometrija), drže telesa in hoje. Za izvajanje točkovnika HJHS priporočajo priučitev te metode s prijavo na spletni povezavi www.ipsg.ca.

Točkovnik za ocenjevanje funkcionalne neodvisnosti FISH (*angl.* Functional Independence Score for Haemophilia) ocenjuje morebitne težave pri jedi in vsakodnevni negi, pri sedenju, čepenju, gibanju (hoja po ravnem, hoja po 12–24 stopnicah, tek).

Natančna navodila za izvajanje vseh treh točkovnikov so dostopna na spletnih povezavah <http://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/> in na <https://www.wfh.org/en/u-crf> (dostopano 16.5.2017).

Priporočilo 10

I B

Fizioterapevt z izkušnjami pri bolnikih s hemofilijo je nujno potreben član multidisciplinarne celostne oskrbe. S pomočjo točkovnikov za ocenjevanje stanja sklepov in funkcionalne neodvisnosti fizioterapevt oceni spremembe v sklepih in opravilno sposobnost bolnika.

11. Zahvala

Zahvaljujemo se za pregled dokumenta doc. dr. Dušanu Andoljšku, dr. med., spec. intern. hematol., prof. dr. Janezu Breclju, dr. med., spec. ortoped. za

pregled ustreznih poglavij in dragocene pripombe in Polonci Mali, dr. med., spec. pediatrije in spec. transf. med. za vsa koristna opozorila.

Literatura

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1–47.
2. Benedik-Dolničar M. Zdravljenje bolnikov s hemofilijo. *Obz Zdr Nege*. 1998;32(3/4):97–105.
3. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J*. 1979;1(6161):469–70.
4. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(3):560.
5. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, Berg HM van den, Srivastava A, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935–9.
6. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361–74.
7. Giangrande P, Seitz R, Behr-Gross ME, Berger K, Hilger A, Klein H, et al. Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia*. 2014;20(3):322–5.
8. Benedik Dolničar M. Bolnik s hemofilijo v Sloveniji: od leta 1967 do danes. *Zdrav Vestn*. 2015;48(5):383–91.
9. Anžej Doma S, Preložnik Zupan I, Andoljšek D, Benedik Dolničar M. Staranje bolnikov s hudo obliko hemofilije: zapleti in pridružene bolezni. *Zdrav Vestn Supl*. 2012;81:153–60.
10. CLSI. Collection, transport, and processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline—Fifth Edition. CLSI document H21-A5. Vol.28 No. 5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
11. Moort I van, Cnossen I, Maat M de. Measurement of factor VIII for the diagnosis of haemophilia A. In: *Haemophilia. Clinical and Laboratory aspects. Special Issue 5*. ECAT Foundation; 2015. p. 19–21.
12. Farrugia A. Globalisation and blood safety. *Blood Rev*. 2009;23(3):123–8.
13. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia*. 2008;14(4):671–84.
14. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood*. 2012;119(18):4108–14.
15. MASAC Recommendation Regarding the Use of Recombinant Clotting Factor Products with Respect to Pathogen Transmission. National Hemophilia Foundation. 2014 [cited 2017 May 7]. Available from: <https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/MASAC-Recommendation-Regarding-the-Use-of-Recombinant-Clotting-Factor-Products-with-Respect-to-Pathogen-Transmission>.
16. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, Keeling D, Mathias M, O'Donnell J, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia*. 2016;22(4):487–98.
17. Iorio A, Puccetti P, Makris M. Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. *Blood*. 2012;120(4):720–7.
18. Matino D, Lillicrap D, Astermark J, Dolan G, Kessler C, Lambert T, et al. Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia*. 2014;20(2):200–6.
19. Santagostino E, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Jiménez-Yuste V, Lambert T, et al. Switching treatments in haemophilia: is there a risk of inhibitor development? *Eur J Haematol*. 2015;94(4):284–9.
20. Gouw SC, Bom JG van der, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013;368(3):231–9.
21. Lee M, Morfini M, Schulman S, Ingerslev J. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors—International Society on Thrombosis and Haemostasis, Inc. ISTH: The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. 2001 [cited 2017 May 8]. Available from: https://www.isth.org/members/group_content_view.asp?group=100348&id=159244.
22. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 Committee for medicinal products for human use (CHMP) Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII

- products. [cited 2017 May 8]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf.
23. Ljung RCR. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2008;140(4):378–84.
 24. Aronstam A, McLellan DS, Wassef M, Mbatha PS. Effect of height and weight on the in vivo recovery of transfused factor VIII C. *J Clin Pathol*. 1982;35(3):289–91.
 25. Ingram GI. Calculating the dose of factor VIII in the management of haemophilia. *Br J Haematol*. 1981;48(2):351–4.
 26. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(11):815–32.
 27. Henrard S, Speybroeck N, Hermans C. Impact of being underweight or overweight on factor VIII dosing in hemophilia A patients. *Haematologica*. 2013;98(9):1481–6.
 28. Ahnström J, Berntorp E, Lindvall K, Björkman S. A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(6):689–97.
 29. Blanchette V, Shapiro AD, Liesner R, Hernandez F, Retzios AD, Schroth P, et al. Characterization of the Pharmacokinetics of rFVIII in Young Pre-School Children with Hemophilia, Including an Analysis of the Influence of Age and Body Weight. *Blood*. 2004;104(11):3084–3084.
 30. Gale RF, Hird MF, Colvin BT. Management of a premature infant with moderate haemophilia A using recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 1998;4(6):850–3.
 31. Kraft KE, Verlaak R, Heijst AFJ van, Nováková I, Brons PPT. Management of haemophilia in three premature infants. *Haemophilia*. 2008;14(2):378–80.
 32. Tarantino MD, Collins PW, Hay CRM, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2004;10(5):428–37.
 33. Morfini M. Pharmacokinetics of factor VIII and factor IX. *Haemophilia*. 2003;9 Suppl 1:94–99; discussion 100.
 34. Gascoigne EW, Dash CH, Harman C, Wilmot D. A retrospective survey on the safety of Replenine, a high-purity factor IX concentrate. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13(3):187–95.
 35. White GC, Beebe A, Nielsen B. Recombinant factor IX. *Thromb Haemost*. 1997;78(1):261–5.
 36. Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, Pasi KJ, Heisel MA, Blanchette VS, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood*. 2005;105(2):518–25.
 37. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S, International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working Group. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(1):2–10.
 38. Ewenstein BM, Joist JH, Shapiro AD, Hofstra TC, Leissinger CA, Seremetis SV, et al. Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. *Transfusion*. 2002;42(2):190–7.
 39. Berntorp E, Björkman S. The pharmacokinetics of clotting factor therapy. *Haemophilia*. 2003;9(4):353–9.
 40. Berntorp E, Andersson NG. Prophylaxis for Hemophilia in the Era of Extended Half-Life Factor VIII/Factor IX Products. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(5):518–25.
 41. Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, Oh M, Spotts G, Schroth P, et al. Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring. *J Thromb Haemost*. 2010;8(4):730–6.
 42. Valentino LA, Pipe SW, Collins PW, Blanchette VS, Berntorp E, Fischer K, et al. Association of peak factor VIII levels and area under the curve with bleeding in patients with haemophilia A on every third day pharmacokinetic-guided prophylaxis. *Haemophilia*. 2016;22(4):514–20.
 43. Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2014;20(5):607–15.
 44. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PHB, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders—review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2006;12(4):301–36.
 45. Björkman S, Oh M, Spotts G, Schroth P, Fritsch S, Ewenstein BM, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. *Blood*. 2012;119(2):612–8.
 46. Iorio A, Keepanasseril A, Foster G, Navarro-Ruan T, McEneny-King A, Edginton AN, et al. Development of a Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia (WAPPS-Hemo): Study Protocol. *JMIR Res Protoc*. 2016;5(4):e239.
 47. Álvarez-Román MT, Fernandez-Bello I, Cortez-Rodríguez H de la, Hernández-Moreno AL, Martín-Salces M, Butta-Coll N, et al. Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFiT(*) in patients with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2017;23(1):e50–4.
 48. Reiniger A, Spotts G, Low-Baselli A. Optimizing prophylaxis: development of an advate PK calculator and dosing medical device based on a bayesian population PK model: Oral Presentations. *Haemophilia*. 2014;20:15.
 49. Suzuki A, Tomono Y, Korth-Bradley JM. Population pharmacokinetic modelling of factor IX activity after administration of recombi-

- nant factor IX in patients with haemophilia B. *Haemophilia*. 2016;22(5):e359–366.
50. Jones P. Looking after the veins. Montreal: World Federation of Hemophilia. 2003;23(2):215–221.
 51. Hathaway WE, Christian MJ, Clarke SL, Hasiba U. Comparison of continuous and intermittent Factor VIII concentrate therapy in hemophilia A. *Am J Hematol*. 1984;17(1):85–8.
 52. Bona RD, Weinstein RA, Weisman SJ, Bartolomeo A, Rickles FR. The use of continuous infusion of factor concentrates in the treatment of hemophilia. *Am J Hematol*. 1989;32(1):8–13.
 53. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horozowski H, Heim M, Varon D. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol*. 1992;82(4):729–34.
 54. Hay CR, Doughty HI, Savidge GF. Continuous infusion of factor VIII for surgery and major bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7 Suppl 1:S15–19.
 55. Batorova A, Holme P, Gringeri A, Richards M, Hermans C, Altisent C, et al. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia*. 2012;18(5):753–9.
 56. Prelog T, Dolničar MB, Kitanovski L. Low-dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Blood Transfus*. 2016;14(5):474–80.
 57. Suzuki N, Hirakawa A, Kishimoto M, Kanematsu T, Ogawa M, Kiyoi H, et al. Retrospective analysis of in vivo recovery and clearance during continuous infusion of recombinant factor VIII products: a single-institution study. *Haemophilia*. 2016.
 58. Auerswald G, Bade A, Haubold K, Overberg D, Masurat S, Moorthi C. No inhibitor development after continuous infusion of factor concentrates in subjects with bleeding disorders undergoing surgery: a prospective study. *Haemophilia*. 2013;19(3):438–44.
 59. Mauser-Bunschoten EP, Den Uijl IEM, Schutgens REG, Roosendaal G, Fischer K. Risk of inhibitor development in mild haemophilia A increases with age. *Haemophilia*. 2012;18(2):263–7.
 60. Benedik Dolničar M. Zdravljenje bolnikov s hemofilijo A z nepretrgano infuzijo koncentrata faktorja VIII. *Zdrav Vestn*. 1995;64(10):591–3.
 61. Armstrong E, Astermark J, Baghaei F, Berntorp E, Brodin E, Clausen N, et al. Nordic Hemophilia guidelines. Nordic Hemophilia Council; 2015.
 62. Suzuki N, Takedani H, Hirakawa A, Ushijima Y, Matsushita T. The features of clearance in recombinant factor IX (BeneFIX®). *Haemophilia*. 2015;21(5):702–7.
 63. Revel-Vilk S, Blanchette VS, Schmutz M, Clark DS, Lillicrap D, Rand ML. In vitro and in vivo stability of diluted recombinant factor VIII for continuous infusion use in haemophilia A. *Haemophilia*. 2010;16(1):72–9.
 64. Parti R, Ardosa J, Yang L, Mankarious S. In vitro stability of recombinant human factor VIII (Recombinate). *Haemophilia*. 2000;6(5):513–22.
 65. Belgaumi AF, Patrick CC, Deitcher SR. Stability and sterility of a recombinant factor VIII concentrate prepared for continuous infusion administration. *Am J Hematol*. 1999;62(1):13–8.
 66. Chowdary P, Dasani H, Jones JA, Loran CM, Eldridge A, Hughes S, et al. Recombinant factor IX (BeneFix) by adjusted continuous infusion: a study of stability, sterility and clinical experience. *Haemophilia*. 2001;7(2):140–5.
 67. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood*. 2005;105(8):3382.
 68. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*. 1997;90(7):2515–21.
 69. Mannucci PM, Bettiga D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol*. 1992;82(1):87–93.
 70. Mannucci PM, Canciani MT, Rota L, Donovan BS. Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with haemophilia A and von Willebrand's disease. *Br J Haematol*. 1981;47(2):283–93.
 71. Castaman G, Tosetto A, Rodeghiero F. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand's disease and different von Willebrand factor mutations. *Haematologica*. 2010;95(6):963–9.
 72. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A systematic review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia*. 2012;18(1):25–33.
 73. Anderson J a. M, Brewer A, Creagh D, Hook S, Mainwaring J, McKernan A, et al. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *Br Dent J*. 2013;215(10):497–504.
 74. Khair K, Baker K, Mathias M, Burgess C, Liesner R. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2007;13(5):548–51.
 75. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med*. 1991;114(7):563–8.
 76. Jiménez-Yuste V, Prim MP, De Diego JI, Villar A, Quintana M, Rabanal I, et al. Otolaryngologic surgery in children with von Willebrand disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(12):1365–8.
 77. Witmer CM, Manno CS, Butler RB, Raffini LJ. The clinical management of hemophilia and head trauma: a survey of current clinical practice among pediatric hematology/oncology physicians. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):406–10.
 78. Mason JA, Robertson JD, McCosker J, Williams BA, Brown SA. Assessment and validation of a defined fluid restriction protocol in the use of subcutaneous desmopressin for children with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22(5):700–5.
 79. Mannucci PM. Problems in hemophilia therapy. *Ric Clin Lab*. 1981;11(4):301–11.
 80. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(7):615–9.
 81. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders. Montreal: World Federation of Hemophilia. [cited 2017 May 9]. Available from: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1131.pdf>.

82. DDAVP–FDA prescribing information, side effects and uses. [cited 2017 May 8]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/ddavp.html>.
83. Gomez García EB, Ruitenbergh A, Madretsma GS, Hintzen RQ. Hyponatraemic coma induced by desmopressin and ibuprofen in a woman with von Willebrand's disease. *Haemophilia*. 2003;9(2):232–4.
84. Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, Toretto A, Santagostino E, Mannucci PM, et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1824–31.
85. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998;339(4):245–53.
86. Hvas A-M, Sørensen HT, Norengaard L, Christiansen K, Ingerslev J, Sørensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2408–14.
87. Tranexamic Acid Injection–FDA prescribing information, side effects and uses. *Drugs.com*. [cited 2017 May 9]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/tranexamic-acid-injection.html>.
88. Ambados F. Preparing tranexamic acid 4.8 % mouthwash. *NPS MedicineWise*. 2003 [cited 2016 Dec 26]. Available from: [/australian-prescriber/articles/preparing-tranexamic-acid-4-8-mouth-wash](http://australian-prescriber/articles/preparing-tranexamic-acid-4-8-mouth-wash).
89. Queale R, Buckley M. After Tooth Extraction Greensburg PA. 2017 [cited 2017 May 19]. Available from: <http://www.westmorelandoms.com/surgical-instructions/tooth-extractions-greensburg.aspx>.
90. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(5):1105–9.
91. Chan MW, Leckie A, Xavier F, Uleryk E, Tadros S, Blanchette V, et al. A systematic review of MR imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*. 2013;19(6):e324–334.
92. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13 Suppl 3:26–31.
93. Mancuso ME, Graca L, Auerswald G, Santagostino E. Haemophilia care in children—benefits of early prophylaxis for inhibitor prevention. *Haemophilia*. 2009;15 Suppl 1:8–14.
94. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*. 2010;16(2):256–62.
95. Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients—long-term follow-up and continuing experience. *Haemophilia*. 2012;18(1):e18–20.
96. Gouw SC, Berg HM van den, Cessie S le, Bom JG van der. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5(7):1383–90.
97. Van Den Berg H. Vaccination are not Increasing the Risk for Inhibitor Development—oral presentation. *Haemophilia*. 2017;23:11–27.
98. Donadel-Claeyssens S, European Paediatric Network for Haemophilia Management. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia*. 2006;12(2):124–7.
99. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383–92.
100. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(1):8–16.
101. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V. The role of selective angiographic embolization of the musculo-skeletal system in haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15(4):864–8.
102. Rukavina A, Kerkhoffs GMMJ, Schneider P, Kuster MS. Recurrent hemarthrosis after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18(7):898–900.
103. Mounasamy V, Dawson C, Cui Q, Mihalko WM, Saleh KJ, Brown T. Popliteal artery pseudoaneurysm following total knee arthroplasty: a case report. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2007;17(3):313–5.
104. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders—experience from one centre. *Haemophilia*. 2003;9(6):721–6.
105. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia*. 2005;11(5):463–7.
106. Rickard KA. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 1995;1 Suppl 1:8–13.
107. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, Altuner Torun Y, Coskun A, Menku A, et al. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(11):1963–6.
108. Zanon E, Iorio A, Rocino A, Artoni A, Santoro R, Tagliaferri A, et al. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia*. 2012;18(1):39–45.
109. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med*. 2010;39(2):158–65.
110. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs*. 1995;21(6):531–538;quiz 538–540.
111. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):360–2.

112. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, Taylor F, Ragni MV, Bontempo FA, et al. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology*. 1985;88(2):515–22.
113. Rodeghiero F. The incidence of renal disease in patients with hemophilia. The international monitor. *Reviews of Current Literature in Hemophilia*. 2004;2004(2):16–7.
114. Benedik-Dolnicar M, Benedik M. Haematuria in patients with haemophilia and its influence on renal function and proteinuria. *Haemophilia*. 2007;13(5):489–92.
115. Post T, Rose B. Urinalysis in the diagnosis of kidney disease–UpToDate. 2016 [cited 2017 May 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/urinalysis-in-the-diagnosis-of-kidney-disease>.
116. Quon DV, Konkle BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(4):683–5.
117. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol*. 2003;70(6):410–2.
118. Escobar MA. Products used to Treat Hemophilia: Dosing. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, Aledort LM, editors. *Textbook of Hemophilia*. Blackwell Publishing Ltd; 2005 [cited 2016 Dec 26]; p. 153–7. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470987124.ch27/summary>.
119. Sells H, Cox R. Undiagnosed macroscopic haematuria revisited: a follow-up of 146 patients. *BJU Int*. 2001;88(1):6–8.
120. Brewer AK, Roebuck EM, Donachie M, Hazard A, Gordon K, Fung D, et al. The dental management of adult patients with haemophilia and other congenital bleeding disorders. *Haemophilia*. 2003;9(6):673–7.
121. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Prevention and management of dental caries in children: dental clinical guidance. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. 2010 [cited 2017 May 10]. Available from: http://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2013/03/SDCEP_PM_Dental_Caries_Full_Guidance1.pdf.
122. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Oral health assessment and review: guidance in brief. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. 2011 [cited 2017 May 10]. Available from: <http://www.sdcep.org.uk/published-guidance/oral-health-assessment/>.
123. Hewson ID, Daly J, Hallett KB, Liberali SA, Scott CLM, Spalle G, et al. Consensus statement by hospital based dentists providing dental treatment for patients with inherited bleeding disorders. *Aust Dent J*. 2011;56(2):221–6.
124. Brewer A. Guidelines for dental treatment of patients with inherited bleeding disorders–On behalf of World Federation of Hemophilia Dental Committee. *Treat Hemoph*. 2006 [cited 2017 May 10]; 2006 (No 40). Available from: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1190.pdf>.
125. Freedman M, Dougall A, White B. An audit of a protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *J Disabili Oral Health*. 2009;2009(10):151–5.
126. Smith G, Dougall A. To audit the success rate of using 4 % articaine as buccal infiltration in order to anaesthetise mandibular molars for restorative dental treatment in patients with a hereditary coagulation disorder. *Haemophilia*. 2010;(16):51.
127. Robertson D, Nusstein J, Reader A, Beck M, McCartney M. The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular posterior teeth. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(8):1104–12.
128. Heiland M, Weber M, Schmelzle R. Life-threatening bleeding after dental extraction in a hemophilia A patient with inhibitors to factor VIII: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(11):1350–3.
129. Dougall A, Fiske J. Access to special care dentistry, part 5. Safety. *Br Dent J*. 2008;205(4):177–90.
130. Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Zerbinati P, Girolami A. Proposal of a standard approach to dental extraction in haemophilia patients. A case-control study with good results. *Haemophilia*. 2000;6(5):533–6.
131. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15(3):639–58.
132. Stajčić Z. The combined local/systemic use of antifibrinolytics in hemophiliacs undergoing dental extractions. *Int J Oral Surg*. 1985;14(4):339–45.
133. Sindet-Pedersen S, Stenbjerg S. Effect of local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1986;44(9):703–7.
134. Sindet-Pedersen S. Distribution of tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol*. 1987;27(12):1005–8.
135. Lee APH, Boyle CA, Savidge GF, Fiske J. Effectiveness in controlling haemorrhage after dental scaling in people with haemophilia by using tranexamic acid mouthwash. *Br Dent J*. 2005;198(1):33–38.
136. Ljung RCR, Knobe K. How to manage invasive procedures in children with haemophilia. *Br J Haematol*. 2012;157(5):519–28.
137. Ak G, Cakir Q, Kazancioglu H, Zulfikar B. The use of a new haemostatic agent: Ankaferd Blood Stopper in haemophiliacs. *Haemophilia*. 2010;16:1–158.
138. Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. Guideline for the management of patients with haemophilia undergoing surgical procedures [cited 2016 Dec 27]. Available from: <http://www.ahcdo.org.au/documents/item/13>.
139. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res*. 2002;108(1):3–13.
140. Ljung R. Central venous catheters in children with haemophilia. *Blood Rev*. 2004;18(2):93–100.
141. Santagostino E, Mancuso ME. Barriers to primary prophylaxis in haemophilic children: the

- issue of the venous access. *Blood Transfus.* 2008;6 Suppl 2:s12–16.
142. Langley AR, Stain AM, Chan A, McLimont M, Chait S, Wu J, et al. Experience with central venous access devices (CVADs) in the Canadian hemophilia primary prophylaxis study (CHPS). *Haemophilia.* 2015;21(4):469–76.
 143. Guillon P, Makhloufi M, Baillie S, Roucoulet C, Dolimier E, Masquelier A-M. Prospective evaluation of venous access difficulty and a near-infrared vein visualizer at four French haemophilia treatment centres. *Haemophilia.* 2015;21(1):21–6.
 144. Santagostino E, Gringeri A, Muća-Perja M, Mannucci PM. A prospective clinical trial of implantable central venous access in children with haemophilia. *Br J Haematol.* 1998;102(5):1224–8.
 145. Kempton CL, White GC. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood.* 2009;113(1):11–7.
 146. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(1):8–16.
 147. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia.* 2007;13 Suppl 2:47–52.
 148. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, Short L, Jankovic N, De Kleijn P, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia.* 2010;16 Suppl 5:136–45.
 149. Gomis M, Querol F, Gallach JE, González LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia.* 2009;15(1):43–54.
 150. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia.* 2006;12(5):514–7.
 151. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, Mukhopadhyay S, Giallalla KM, Curtis SP, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood.* 2006;107(5):1785–90.
 152. Linás A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia.* 2008;14 Suppl 3:177–80.
 153. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop.* 2005;29(5):296–300.
 154. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri MLP, Land MGP, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium-90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia.* 2011;17(1):e211–216.
 155. Kasteren ME van, Nováková IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(7):548–50.
 156. Grmek M, Milcinski M, Fettich J, Benedik-Dolnicar M, Breclj J. Radiosynoviorthesis for treatment of hemophilic hemarthrosis—Slovenian experience. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005;20(3):338–43.
 157. Grmek M, Milcinski M, Fettich J, Breclj J. Radiation exposure of hemophiliacs after radiosynoviorthesis with 186Re colloid. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007;22(3):417–22.
 158. Breclj J, Bole V, Benedik-Dolnicar M, Grmek M. The co effect of prophylaxis and radiosynovectomy on bleeding episodes in haemophilic synovitis. *Haemophilia.* 2008;14(3):513–7.
 159. Doria AS, Lundin B, Miller S, Kilcoyne R, Dunn A, Thomas S, et al. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia.* 2008;14(2):303–14.
 160. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2009;15(5):1168–71.
 161. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino-Canizares J, Stain AM, et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia.* 2007;13(3):293–304.
 162. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia.* 2002;8(3):372–4.
 163. Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92(8):1085–9.
 164. Silva M, Luck JV. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia. *Surgical technique. J Bone Joint Surg Am.* 2008;90 Suppl 2 Pt 2:254–61.
 165. Barg A, Elsner A, Hefti D, Hintermann B. Haemophilic arthropathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series. *Haemophilia.* 2010;16(4):647–55.
 166. Tsailas PG, Wiedel JD. Arthrodesis of the ankle and subtalar joints in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2010;16(5):822–31.
 167. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematoma and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia.* 2009;15(1):253–60.
 168. Rodriguez Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop.* 1995;19(4):255–60.
 169. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: Muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine.* 2002;69(6):556–9.
 170. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia.* 2009;15(2):448–57.
 171. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilic patient. *Haemophilia.* 2002;8(2):104–11.
 172. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, Kumar P, Cherian VM, Viswabandya A, et al. Fracture neck of femur in haemophilia A—experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India. *Haemophilia.* 2007;13(4):391–4.
 173. Mortazavi SMJ, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia.* 2008;14(3):661–4.
 174. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective ortho-

- paedic procedures. *Haemophilia*. 2006;12 Suppl 3:108–12.
175. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(8):786–93.
 176. Verbruggen B, Heerde WL van, Laros-van Gorkom BAP. Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(8):752–9.
 177. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, Kern M, Leggo J, Stain AM, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2003;1(6):1228–36.
 178. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol*. 2013;160(2):153–70.
 179. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, Hooper C, Escobar MA, Cohen AJ, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(10):2224–31.
 180. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, Berg M van den, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost*. 1995;73(2):247–51.
 181. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, Wan Kan S, Giangrande PLF, Collins PW, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977–99. *J Thromb Haemost*. 2004;2(7):1047–54.
 182. Hay CRM, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, et al. Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood*. 2011;117(23):6367–70.
 183. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia*. 2006;12 Suppl 6:15–22.
 184. Moerloose P de, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(3):319–25.
 185. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, Ewing N, Gringeri A, Négrier C, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia*. 2011;17(1):e202–210.
 186. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao AV, Lazerson J. The natural history of factor VIII:C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII:C inhibitors. *Blood*. 1988;71(2):344–8.
 187. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2054–64.
 188. Hay CRM. Thrombosis and recombinant factor VIIa. *J Thromb Haemost*. 2004;2(10):1698–9.
 189. Teitel J, Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, Ewenstein B, Gomperts E, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13(3):256–63.
 190. Shibata M, Nakagawa T, Akioka S, Giddings JC, Kanehiro H, Matsumoto T, et al. Hemostatic treatment using factor VIII concentrates for neutralizing high-responding inhibitors prior to CVAD insertion for immune-tolerance induction therapy. *Clin Appl Thromb*. 2012;18(1):66–71.
 191. Kulkarni R. Comprehensive care of the patient with haemophilia and inhibitors undergoing surgery: practical aspects. *Haemophilia*. 2013;19(1):2–10.
 192. Kasper CK. Treatment of factor VIII inhibitors. *Prog Hemost Thromb*. 1989;9:57–86.
 193. Van Leeuwen EF, Mauser-Bunschoten EP, Van Dijken PJ, Kok AJ, Sjamsoedin-Visser EJ, Sixma JJ. Disappearance of factor VIII:C antibodies in patients with haemophilia A upon frequent administration of factor VIII in intermediate or low dose. *Br J Haematol*. 1986;64(2):291–7.
 194. Ewing N, Escuriola-Ettingshausen C, Kreuz W. Prophylaxis with FEIBA in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia*. 2015;21(3):358–64.
 195. Négrier C, Voisin S, Baghaei F, Numerof R, Novack A, Doralt JE, et al. Global Post-Authorization Safety Surveillance Study: real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate). *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(5):551–6.
 196. Ettingshausen CE, Kreuz W. Early long-term FEIBA prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: A prospective clinical case series. *Haemophilia*. 2010;16(1):90–100.
 197. Rangarajan S, Austin S, Goddard NJ, Négrier C, Rodriguez-Merchan EC, Stephensen D, et al. Consensus recommendations for the use of FEIBA(*) in haemophilia A patients with inhibitors undergoing elective orthopaedic and non-orthopaedic surgery. *Haemophilia*. 2013;19(2):294–303.
 198. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*. 2007;109(2):546–51.
 199. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, Blanchette VS, Collins PW, Dimichele D, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia*. 2006;12 Suppl 6:1–7.
 200. Ingerslev J, Sørensen B. Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review. *Br J Haematol*. 2011;155(2):256–62.

201. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia*. 2004;10 Suppl 2:10–6.
202. Windyga J, Stefanska-Windyga E, Odnoczko E, Baran B, Czubak G. Activated prothrombin complex concentrate in combination with tranexamic acid: a single centre experience for the treatment of mucosal bleeding and dental extraction in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2016;22(5):e465–468.
203. Giangrande PLF, Wilde JT, Madan B, Ludlam CA, Tuddenham EGD, Goddard NJ, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSeven] in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2009;15(2):501–8.
204. Rodriguez-Merchan EC, Rocino A, Ewenstein B, Bartha L, Batorova A, Goudemand J, et al. Consensus perspectives on surgery in haemophilia patients with inhibitors: summary statement. *Haemophilia*. 2004;10 Suppl 2:50–2.
205. Belvini D, Salviato R, Radossi P, Pierobon F, Mori P, Castaldo G, et al. Molecular genotyping of the Italian cohort of patients with hemophilia B. *Haematologica*. 2005;90(5):635–42.
206. Katz J. Prevalence of factor IX inhibitors among patients with haemophilia B: results of a large-scale North American survey. *Haemophilia*. 1996;2(1):28–31.
207. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, Wan Kan S, Giangrande PLF, Collins PW, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977–99. *J Thromb Haemost*. 2004;2(7):1047–54.
208. Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997–2006). *Haemophilia*. 2009;15(5):1027–31.
209. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia*. 2011;17(3):494–9.
210. Rocino A, Cortesi PA, Scalone L, Mantovani LG, Crea R, Gringeri A, et al. Immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors: effectiveness and cost analysis in an European Cohort (The ITER Study). *Haemophilia*. 2016;22(1):96–102.
211. Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Vdovin V, Zozulya N, Plyushch O, Svirin P, et al. First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study. *Haemophilia*. 2016;22(1):87–95.
212. Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9(4):436–63.
213. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia*. 2007;13 Suppl 1:1–22.
214. Kroner BL. Comparison of the international immune tolerance registry and the North American immune tolerance registry. *Vox Sang*. 1999;77 Suppl 1:33–7.
215. Mariani G, Ghirardini A, Bellocco R. Immune tolerance in hemophilia-principal results from the International Registry. Report of the factor VIII and IX Subcommittee. *Thromb Haemost*. 1994;72(1):155–8.
216. Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, Berg HM van den. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood*. 1995;86(3):983–8.
217. Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, Donfield S, Maahs J, Chong Y, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia*. 2015;21(3):365–73.
218. Hay CRM, DiMichele DM, International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335–44.
219. Lenk H. The German National Immune Tolerance Registry, 1997 update. Study Group of German Haemophilia Centres. *Vox Sang*. 1999;77 Suppl 1:28–30.
220. Di Minno G, Coppola A. A role for von Willebrand factor in immune tolerance induction in patients with haemophilia A and inhibitors? *Blood Transfus*. 2011;9 Suppl 2:s14–20.
221. Ter Avest PC, Fischer K, Gouw SC, Van Dijk K, Mauser-Bunschoten EP. Successful low dose immune tolerance induction in severe haemophilia A with inhibitors below 40 Bethesda Units. *Haemophilia*. 2010;16(102):71–9.
222. Brackmann HH, Lenk H, Scharrer I, Auerswald G, Kreuz W. German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies. *Haemophilia*. 1999;5(3):203–6.
223. Mateo J, Badell I, Forner R, Borrell M, Tizzano E, Fontcuberta J. Successful suppression using Rituximab of a factor VIII inhibitor in a boy with severe congenital haemophilia: an example of a significant decrease of treatment costs. *Thromb Haemost*. 2006;95(2):386–7.
224. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand? *Br J Haematol*. 2014;165(5):600–8.
225. Robertson JD, Higgins P, Price J, Dunkley S, Barrese G, Curtin J. Immune tolerance induction using a factor VIII/von Willebrand factor concentrate (BIOSSTATE), with or without immunosuppression, in Australian paediatric severe haemophilia A patients with high titre inhibitors: a multicentre, retrospective study. *Thromb Res*. 2014;134(5):1046–51.
226. Callaghan MU, Fogarty PF. What is the evidence for the use of immunomodulatory agents to eradicate inhibitory antibodies in patients with severe hemophilia a who have previously failed to respond to immune tolerance induction? *Hematology*. 2011;2011(1):405–6.

227. DeFrates SR, McDonagh KT, Adams VR. The reversal of inhibitors in congenital hemophilia. *Pharmacotherapy*. 2013;33(2):157–64.
228. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153–94.
229. Sočan M, Tomažič J, Šubelj M, Fafangel M, Trop, Skaza A. Ukrepi ob poškodbi z ostrim predmetom, ki je onesnažen s krvjo ali drugim telesnim izločkom zunaj zdravstva. *Zdrav Vestn*. 2013;(82):535–44.
230. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editor. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 13th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015.
231. Matičič M, Poljak M. Slovenske nacionalne usmeritve za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B pri bolnikih, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje. *Zdrav Vestn*. 2010;(79):599–608.
232. Lampertico P, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, Zoulim F, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
233. Mannucci PM, Gringeri A, Savidge G, Gatenby P, Laurian Y, Pabinger-Fasching I, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of twice-daily zidovudine in asymptomatic haemophiliacs infected with the human immunodeficiency virus type 1. European-Australian Haemophilia Collaborative Study Group. *Br J Haematol*. 1994;86(1):174–9.
234. Ragni MV, Amato DA, LoFaro ML, DeGruttola V, Van Der Horst C, Eyster ME, et al. Randomized study of didanosine monotherapy and combination therapy with zidovudine in hemophilic and nonhemophilic subjects with asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *AIDS Clinical Trial Groups*. *Blood*. 1995;85(9):2337–46.
235. Humphreys EH, Chang LW, Harris J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;16(6):CD006517.
236. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD008651.
237. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD008740.
238. Reust CE. Common adverse effects of antiretroviral therapy for HIV disease. *Am Fam Physician*. 2011;83(12):1443–51.
239. Kempton CL, Antonucci DM, Rodriguez-Merchan EC. Bone health in persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21(5):568–77.
240. Compston J. HIV infection and osteoporosis. *Bonekey Rep*. 2015;4:636.
241. Castaman G, Eckhardt C, Velzen A van, Linari S, Fijnvandraat K. Emerging Issues in Diagnosis, Biology, and Inhibitor Risk in Mild Hemophilia A. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(5):507–12.
242. Aledort LM. Can we prevent inhibitors in mild and moderate factor VIII-deficient patients? *J Thromb Haemost*. 2006;4(4):914.
243. Eckhardt CL, Velzen AS van, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*. 2013;122(11):1954–62.
244. Mauer-Bunschoten EP, Den Uijl IEM, Schutgens REG, Roosendaal G, Fischer K. Risk of inhibitor development in mild haemophilia A increases with age. *Haemophilia*. 2012;18(2):263–7.
245. Fijnvandraat K, Turenhout EA, Brink EN van den, Cate JW ten, Mourik JA van, Peters M, et al. The missense mutation Arg593 → Cys is related to antibody formation in a patient with mild hemophilia A. *Blood*. 1997;89(12):4371–7.
246. Thompson AR, Murphy ME, Liu M, Saenko EL, Healey JE, Lollar P, et al. Loss of tolerance to exogenous and endogenous factor VIII in a mild hemophilia A patient with an Arg593 to Cys mutation. *Blood*. 1997;90(5):1902–10.
247. Jacquemin M, De Maeyer M, D'Oiron R, Lavend'Homme R, Peerlinck K, Saint-Remy J-M. Molecular mechanisms of mild and moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2003;3(3):456–63.
248. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia*. 1998;4(4):558–63.
249. Dunkley S, Kershaw G, Young G, Warburton P, Lindeman R, Matthews S, et al. Rituximab treatment of mild haemophilia A with inhibitors: a proposed treatment protocol. *Haemophilia*. 2006;12(6):663–7.
250. Franchini M, Mengoli C, Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, et al. Immune tolerance with rituximab in congenital haemophilia with inhibitors: a systematic literature review based on individual patients' analysis. *Haemophilia*. 2008;14(5):903–12.
251. Benedik Dolničar MB, Rajič V, Kitanovski L, Debeljak M. Rituximab for the treatment of high titre inhibitors in mild haemophilia A. *Blood Transfus*. 2014;12 Suppl 1:s345–347.
252. Lim MY, Nielsen B, Lee K, Kasthuri RS, Key NS, Ma AD. Rituximab as first-line treatment for the management of adult patients with non-severe hemophilia A and inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2014;12(6):897–901.
253. Carriers and Women with Hemophilia. Montreal: World Federation of Hemophilia. [cited 2017 Jan 4]; 2012. Available from: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1471.pdf>
254. Goldman RD, Blanchette V, Koren G. Hemophilia during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2003;49:1601–3.
255. Mauer Bunchoten Evelin. Symptomatic Carriers of Hemophilia. Montreal: World Federation of Hemophilia. [cited 2017 Jan 4]; 2008;(46). Available from: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1190.pdf>.

256. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AHJT, Amstel HKP van, Bom JG van der, Diemen-Homan JEM van, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52–6.
257. Paroskie A, Oso O, Almassi B, DeBaun MR, Sidonio RF. Both hemophilia health care providers and hemophilia a carriers report that carriers have excessive bleeding. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(4):e224–230.
258. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015;170(2):223–8.
259. Peyvandi F, Garagiola I, Mortarino M. Prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis: novel technologies and state of the art of PGD in different regions of the world. *Haemophilia*. 2011;17 Suppl 1:14–7.
260. Evans MI, Andriole S. Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20(2):164–8.
261. Jauniaux E, Pahal GS, Rodeck CH. What invasive procedure to use in early pregnancy? *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(4):651–62.
262. Tabor A, Alfrevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(1):1–7.
263. Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. *Semin Perinatol*. 2005;29(6):401–4.
264. Olney R, Moore C, Kfourty M, Ericson J, Edmonds L, Botto L. Chorionic Villus Sampling and Amniocentesis: Recommendations for Prenatal Counseling. CDC, MMWR, Recommendations and Reports. 1995 [cited 2017 May 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00038393.htm>.
265. Tul Mandič N, Slavec Jere K. Invazivni intrauterini posegi v nosečnsti. In: Tul Mandič N, editor. *Ultrazvočne preiskave v ginekologiji in perinatologiji*. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino; 2017;p. 183–8.
266. Mortarino M, Garagiola I, Lotta LA, Siboni SM, Semprini AE, Peyvandi F. Non-invasive tool for foetal sex determination in early gestational age. *Haemophilia*. 2011;17(6):952–6.
267. Rijnders RJP, Van Der Luijt RB, Peters EDJ, Goeree JK, Van Der Schoot CE, Ploos Van Amstel JK, et al. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2003;23(13):1042–4.
268. Chi C, Hyett JA, Finning KM, Lee CA, Kadir RA. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach for prenatal diagnosis of haemophilia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2006;113(2):239–42.
269. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chaddock WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates. Causes and management. *Am J Dis Child* 1960. 1989;143(9):1107–10.
270. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(1):56–64.
271. Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2011;17 Suppl 1:20–30.
272. Economou M, Banov L, Ljung R. Perinatal aspects of haemophilia. *Eur J Haematol Suppl*. 2014;76:21–5.
273. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*. 2008;14(2):171–232.
274. Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, Presley R, Shapiro A, Gill J, et al. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. *Haemophilia*. 2009;15(6):1281–90.
275. Chalmers E, Williams M, Brennand J, Liesner R, Collins P, Richards M, et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*. 2011;154(2):208–15.
276. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1990;12(1):95–104.
277. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost*. 2006;95(2):362–72.
278. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987;70(1):165–72.
279. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood*. 1988;72(5):1651–7.
280. Cornelissen M, Kries R von, Loughnan P, Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr*. 1997;156(2):126–30.
281. Hansen KN, Minousis M, Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. *Acta Paediatr*. 2003;92(7):802–5.
282. Price VE, Hawes SA, Chan AK. A practical approach to hemophilia care in children. *Paediatr Child Health*. 2007;12(5):381–3.
283. Richards M, Lavigne Lissalde G, Combescure C, Batorova A, Dolan G, Fischer K, et al. Neonatal bleeding in haemophilia: a European cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156(3):374–82.
284. Kulkarni R, Lusher JM, Henry RC, Kallen DJ. Current practices regarding newborn intracranial haemorrhage and obstetrical care and mode of delivery of pregnant haemophilia carriers: a survey of obstetricians, neonatologists and haematologists in the United States, on behalf of the National Hemophilia Foundation's Medical and Scientific Advisory Council. *Haemophilia*. 1999;5(6):410–5.

285. Bidlingmaier C, Bergmann F, Kurnik K. Haemophilia A in two premature infants. *Eur J Pediatr*. 2005;164(2):70–2.
286. Poon M-C, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully M-F. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Haemost*. 2002;87(3):431–5.
287. Guilcher GMT, Scully M-F, Harvey M, Hand JP. Treatment of intracranial and extracranial haemorrhages in a neonate with severe haemophilia B with recombinant factor IX infusion. *Haemophilia*. 2005;11(4):411–4.
288. Carpenter SL, Soucie JM, Presley RJ, Ragni MV, Wicklund BM, Silvey M, et al. Hepatitis B vaccination is effective by subcutaneous route in children with bleeding disorders: a universal data collection database analysis. *Haemophilia*. 2015;21(1):e39–43.
289. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol*. 2001;112(2):264–74.
290. Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ*. 1990;300(6741):1694–5.
291. Philipp C. The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:191–6.
292. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:41–7.
293. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens REG. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia*. 2009;15(4):853–63.
294. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol*. 2016;53(1):35–9.
295. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kühne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res*. 2014;134 Suppl 1:S48–52.
296. Staritz P, Moerloose P de, Schutgens R, Dolan G, ADVANCE Working Group. Applicability of the European Society of Cardiology guidelines on management of acute coronary syndromes to people with haemophilia—an assessment by the ADVANCE Working Group. *Haemophilia*. 2013;19(6):833–40.
297. Dolan G. The challenge of an ageing haemophilic population. *Haemophilia*. 2010;16 Suppl 5:11–6.
298. Schutgens REG, Tuinenburg A, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP. Anticoagulation therapy in haemophilia. Managing the unknown. *Hamostaseologie*. 2013;33(4):299–304.
299. Schutgens REG, Klamroth R, Pabinger I, Dolan G, ADVANCE working group. Management of atrial fibrillation in people with haemophilia—a consensus view by the ADVANCE Working Group. *Haemophilia*. 2014;20(6):e417–420.
300. Buzzard BM. Physiotherapy for prevention and treatment of chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop*. 1997;(343):42–6.
301. Elander J, Robinson G, Mitchell K, Morris J. An assessment of the relative influence of pain coping, negative thoughts about pain, and pain acceptance on health-related quality of life among people with hemophilia. *Pain*. 2009;145(1–2):169–75.
302. Genderen FR van, Fischer K, Heijnen L, Kleijn P de, Berg HM van den, Helder PJM, et al. Pain and functional limitations in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(2):147–53.
303. Wallny T, Hess L, Seuser A, Zander D, Brackmann HH, Kraft CN. Pain status of patients with severe haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2001;7(5):453–8.
304. Riley RR, Witkop M, Hellman E, Akins S. Assessment and management of pain in haemophilia patients. *Haemophilia*. 2011;17(6):839–45.
305. Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*. 1993;30(3 Suppl 2):3–6.
306. Feldman BM, Funk S, Lundin B, Doria AS, Ljung R, Blanchette V. Musculoskeletal measurement tools from the International Prophylaxis Study Group (IPSG). *Haemophilia*. 2008;14:162–9.
307. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom B-M, Zourikian N, Hilliard P, Net J van der, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res*. 2011;63(2):223–30.