

# WSTĘP



Szanowni Państwo,

wspólnie z organizatorami Kampanii Jeden Krok. Wielkie Możliwości, mam przyjemność złożyć na Państwa ręce, wytyczne zawierające kluczowe zasady opieki nad pacjentem z hemofilią. Do tej pory, dokument opracowany przez Światową Federację Hemofilii (WFH), dostępny był jedynie w wersji anglojęzycznej. Aby ułatwić pracę polskim lekarzom i zaopatrzyć naszych pacjentów w dodatkowe źródło wiedzy, przygotowaliśmy tłumaczenie I rozdziału oryginalnych wytycznych WFH z 2020 r., w opracowaniu którym miałem zaszczyt uczestniczyć.

Hemofilia jest rzadko występującą chorobą, stosunkowo trudną do zdiagnozowania i nie najłatwiejszą do leczenia. Z myślą o wszystkich medykach, którzy w swojej praktyce spotykają pacjentów z hemofilią – lekarzach hematologach, lekarzach rodzinnych, lekarzach dentytach, ratownikach medycznych – przywołujemy zasady, których celem jest zapewnienie opieki opartej na aktualnej wiedzy i najlepszych praktykach w zakresie diagnostyki i leczenia hemofilii zgodnie z wytycznymi przygotowanymi przez międzynarodowy panel ekspertów Światowej Federacji Hemofilii (WFH). Obejmują one podstawowe pojęcia, wymagania i priorytety w zakresie świadczenia i zarządzania opieką nad chorymi na hemofilię, które łącznie stanowią ramy dla wdrażania i rozwijania programów leczenia hemofilii.

Mamy wielką nadzieję, że przedłożone zasady okażą się pomocne i przyczynią się do poprawy standardów opieki nad chorymi na hemofilię. Pamiętajmy jednak, że nie zastąpią one medycznej porady specjalistycznej.

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga

# ROZDZIAŁ 1: Zasady opieki

Alok Srivastava<sup>1</sup> • Gerard Dolan<sup>2</sup> • Lisa Bagley<sup>3</sup> • Margareth C. Ozelo<sup>4</sup> • Emna Gouider<sup>5</sup> • Debbie Hum<sup>6</sup> • Steven W. Pipe<sup>7</sup> • Bradley Rayner<sup>8</sup> • Alison Street<sup>9</sup> • Glenn F. Pierce<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Oddział Hematologii, Christian Medical College, Vellore, Indie

<sup>2</sup> Szpital Guy's and St Thomas', NHS Foundation Trust, Londyn, Wlk. Brytania

<sup>3</sup> Londyn, Wlk. Brytania

<sup>4</sup> INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, Uniwersytet w Campinas, Campinas, SP, Brazylia

<sup>5</sup> Szkoła Medyczna, Uniwersytet Tunis El Manar, Centrum Hemofilii, Szpital Aziza Othmana, Tunis, Tunezja

<sup>6</sup> Światowa Federacja Hemofilii, Montreal, QC, Kanada

<sup>7</sup> Wydziały Pediatrii i Patologii, Uniwersytet Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

<sup>8</sup> Cape Town, Republika Południowej Afryki

<sup>9</sup> Uniwersytet Monash, Melbourne, Wiktoria, Australia

## WSTĘP

- Celem zasad opieki jest zapewnienie globalnych wytycznych opartych na aktualnej wiedzy i najlepszych praktykach w zakresie diagnostyki i leczenia hemofilii zgodnie z wytycznymi panelu Światowej Federacji Hemofilii (WFH). Obejmują one podstawowe pojęcia, wymagania i priorytety w zakresie świadczenia i zarządzania opieką nad chorymi na hemofilię, które łącznie stanowią ramy dla wdrażania i rozwijania programów leczenia hemofilii.
- Zasady opierają się na oryginalnych założeniach określonych przez WFH i Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 1990 r.<sup>1</sup> oraz na zaktualizowanych wytycznych i zaleceniach opracowanych wspólnie przez WFH, WHO i Międzynarodowe Towarzystwo ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH) w 2002 r.<sup>2</sup>
- Zasady te łączą podstawowe elementy zintegrowanej opieki zdrowotnej<sup>3</sup> i podstawowej opieki zdrowotnej, a w tym: zaspokajanie potrzeb zdrowotnych ludzi przez całe życie poprzez kompleksową profilaktykę, leczenie, rehabilitację i opiekę paliatywną; uwzględnianie szerszych uwarunkowań zdrowotnych poprzez wielosektorową politykę i działania, które angażują zainteresowane strony i umożliwiają społecznościom lokalnym wzmocnienie podstawowej opieki zdrowotnej; oraz umożliwienie jednostkom, rodzinom i społecznościom przejęcia odpowiedzialności za własne zdrowie<sup>4</sup>.
- Ponadto są one zgodne z modelem opieki przewlekłej, który kładzie nacisk na potrzebę odejścia od ostrej, epizodycznej i reaktywnej opieki na rzecz opieki obejmującej podejście podłużne, zapobiegawcze, środowiskowe i zintegrowane<sup>5</sup>.

- Zasady opieki mogą być nie tylko stosowane podczas opieki klinicznej, ale mogą też służyć jako wspólny fundament dla organizacji pacjentów, świadczeniodawców, administratorów służby zdrowia i decydentów; to z kolei umożliwia lepszą dyskusję i współpracę przy podejmowaniu decyzji dotyczących alokacji środków na programy leczenia hemofilii i priorytetów w zakresie najlepszych możliwych standardów w ramach dostępnych zasobów.
- Zasady te mają na celu zdefiniowanie „idealnej opieki” nad pacjentami z hemofilią, aby zagwarantować im dostęp do odpowiednich i trwałych usług medycznych wysokiej jakości. Należy jednak pamiętać, że to od priorytetów i możliwości danego kraju zależy, co może być zastosowane w praktyce.

## 1.1 | ZASADA 1:

### Ogólnokrajowa koordynacja i świadczenie opieki nad pacjentami z hemofilią

- Skoordynowany program opieki nad chorymi na hemofilię, zarządzany przez wyznaczoną agencję i zintegrowany z istniejącym systemem opieki zdrowotnej, poprawia wyniki leczenia chorych na hemofilię<sup>2,6-8</sup>.
- Optymalna opieka nad chorymi na hemofilię w ramach takiego programu wymaga następujących kluczowych elementów<sup>2</sup>:
  - kompleksowa opieka nad chorymi na hemofilię, świadczona przez multidyscyplinarny zespół specjalistów;
  - krajowa lub regionalna sieć ośrodków leczenia hemofilii;

- krajowy rejestr pacjentów z hemofilią;
- sprawne procesy nabywania i dystrybucji bezpiecznych i skutecznych terapii, w szczególności koncentratów czynników krzepnięcia (CFC) i innych rodzajów środków hemostatycznych;
- sprawiedliwy dostęp do tych usług i produktów leczniczych<sup>9</sup>; oraz
- uznanie zróżnicowania społeczno-ekonomicznego i kulturowego w obrębie danej społeczności, regionu lub kraju.

## Kompleksowa opieka nad chorymi na hemofilię

- Należy stworzyć ośrodki leczenia oparte na modelu wielodyscyplinarnej opieki kompleksowej, aby zapewnić chorym na hemofilię dostęp specjalizacji klinicznych i odpowiednich usług laboratoryjnych<sup>6</sup>.

## Sieć ośrodków leczenia hemofilii

- Opieka nad chorymi na hemofilię jest najlepiej świadczona w wyznaczonych ośrodkach diagnostyki i leczenia hemofilii z jasno określonymi protokołami leczenia, standardami opieki oraz działaniami w zakresie jakości i audytu<sup>2</sup>.
- Szpitale świadczące opiekę kliniczną nad pacjentami z hemofilią i powiązanymi zaburzeniami są zachęcane do ubiegania się o nadanie im przez lokalne władze ds. zdrowia statusu ośrodka leczenia hemofilii (HTC) lub ośrodka kompleksowej opieki nad chorymi na hemofilię (HCCC)<sup>6,9</sup> (patrz tabela 1-1).
- Takie ośrodki mogą również spełniać potrzeby pacjentów z innymi wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia krwi.

## Krajowy rejestr chorych

- W każdym kraju powinien być dostępny krajowy rejestr pacjentów z hemofilią, z ustandaryzowanym gromadzeniem danych przez wszystkie ośrodki leczenia hemofilii i scentralizowaną administracją. Ewentualnie, dane te mogą być przekazywane do międzynarodowego rejestru<sup>10-13</sup>.
- Światowy Rejestr Zaburzeń Krzepnięcia Krwi WFH (WBDR) udostępnia platformę internetową dla sieci ośrodków hemofilii na całym świecie, która pozwala na zbieranie jednolitych i standaryzowanych danych w celu śledzenia leczenia pacjentów, monitorowania wyników leczenia i kierowania praktyką kliniczną<sup>13</sup>. WBDR może

być używany jako rejestr pacjentów dla niektórych lub wszystkich ośrodków leczenia hemofilii w danym kraju.

- Rejestry pacjentów służą do gromadzenia dokładnych danych na temat chorych na hemofilię, ich leczenia i wyników, w tym nasilenia choroby, rodzaju leczenia, epizodów krwawienia, zdarzeń niepożądanych, stanu stawów, inhibitorów, chorób współistniejących i jakości życia.
- Dane z rejestrów umożliwiają analizę standardów opieki i mogą być wykorzystywane jako narzędzie do audytu usług klinicznych i laboratoryjnych; to z kolei może wspierać rozwój lepszej jakości opieki i ułatwiać planowanie i alokację zasobów<sup>6</sup>.
- Rejestry pacjentów mogą pomóc w lepszym zrozumieniu różnic w leczeniu hemofilii; opisać wzorce opieki, w tym adekwatność i rozbieżności w świadczeniu opieki i jej jakości; wskazywać czynniki, które wpływają na rokowanie i jakość życia; oraz dostarczać dowody na wykorzystanie zasobów<sup>14</sup>.
- Należy odpowiednio zadbać o prywatność danych, poufność i poszanowanie praw człowieka<sup>10</sup> zgodnie z przepisami krajowymi i najlepszymi praktykami etycznymi<sup>6</sup>.
- Ważne jest upewnienie się, że pacjent / rodzic lub opiekun prawny (w przypadku nieletnich) rozumie cel prowadzenia takiego rejestru oraz udziela świadomej zgody na gromadzenie i udostępnianie danych związanych z opieką nad pacjentem<sup>10,15</sup>.

## Krajowe lub regionalne zaopatrzenie w leki stosowane w leczeniu hemofilii

- Stała dostępność koncentratów czynników krzepnięcia w wystarczających ilościach, jest silnie skorelowana z lepszymi wynikami leczenia chorych na hemofilię<sup>16</sup>. Aby zapewnić takim pacjentom dostęp do bezpiecznych i skutecznych koncentratów czynników krzepnięcia oraz innych środków hemostatycznych, należy ustawić system zaopatrzenia i dystrybucji leków na hemofilię (krajowy lub regionalny)<sup>2</sup>.
- Leczenie hemofilii opiera się na podstawowych lekach ratujących życie, które są stosunkowo kosztowne w porównaniu z lekami na inne schorzenia.

- Ustanowienie krajowego systemu przetargów lub współpraca w ramach wielonarodowego systemu zakupu koncentratów czynników krzepnięcia może pomóc w zapewnieniu optymalnych produktów w osiągalnej cenie<sup>17</sup>.
- W procesie podejmowania decyzji o takich przetargach przez instytucję zamawiającą (zazwyczaj Ministerstwo Zdrowia lub inną instytucję ochrony zdrowia) powinni uczestniczyć zarówno specjaliści w zakresie hemofilii, jak i przedstawiciele pacjentów<sup>9</sup>.
- W wytycznych WFH dotyczących krajowych przetargów na zakup koncentratów czynników krzepnięcia (ang. *Guide to National Tenders for the Purchase of Clotting Factor Concentrates*) opisano systemy przetargów i zamówień na całym świecie i wyjaśniono, jak stworzyć krajowy system zamówień i przeprowadzać przetargi<sup>17</sup>.

## 1.2 | ZASADA 2:

### Dostęp do bezpiecznych koncentratów czynników krzepnięcia, innych środków hemostatycznych i terapii leczniczych

#### Bezpieczne i skuteczne koncentraty czynników krzepnięcia

- Chorzy na hemofilię muszą mieć dostęp do bezpiecznego leczenia charakteryzującego się optymalną skutecznością w zapobieganiu krwawieniom i leczeniu krwawień spontanicznych, przełomowych lub związanych z urazami. Dla wielu z nich oznacza to leczenie określonymi koncentratami czynników krzepnięcia lub innymi środkami hemostatycznymi.
- Koncentraty uzyskane z osocza po inaktywacji wirusów, koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia oraz inne środki hemostatyczne mogą być stosowane w leczeniu krwawień i profilaktyce u chorych z hemofilią<sup>16</sup>.
- Profilaktyka jest standardem postępowania u pacjentów z ciężką hemofilią, a także u niektórych pacjentów z umiarkowaną hemofilią lub u osób z innymi wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia krwi, które są związane z fenotypem ciężkich krwawień i (lub) wysokim ryzykiem samoistnych, zagrażających życiu krwawień.
- Epizodyczne przetaczanie koncentratów czynników krzepnięcia nie powinno być uznawane za długoterminową opcję leczenia hemofilii, ponieważ nie zmienia jej naturalnego przebiegu

samoistnych krwawień i związanych z nimi powikłań<sup>18,19</sup>.

- Należy uważnie przeanalizować przewodnik WFH dotyczący oceny koncentratów czynników krzepnięcia (*Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates*) i uwzględnić go w procedurach przetargowych na zaopatrzenie w leki stosowane w leczeniu hemofilii<sup>16</sup>.
- W internetowym rejestrze koncentratów czynników krzepnięcia WFH wymieniono wszystkie obecnie dostępne koncentraty uzyskane z osocza i koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia wraz ze szczegółowymi informacjami na ich temat<sup>20</sup>.

### Nowe terapie i potencjalne metody leczenia

- Nowe terapie wraz z opracowywanymi innymi sposobami podawania (np. wstrzyknięcia podskórne) mogą pozwolić na przezwycięzenie ograniczeń standardowego leczenia zastępczego koncentratami czynników krzepnięcia (tj. konieczność podawania dożylnego, krótki okres półtrwania, ryzyko powstawania inhibitorów). Te nowe terapie charakteryzują się znacznie lepszymi profilami farmakokinetycznymi (PK), przy bardzo niskim obciążeniu związanym z podawaniem (np. dawkowanie nawet raz w miesiącu); dlatego mogą one pomóc w zmniejszeniu obciążenia związanego z leczeniem i zwiększeniu stopnia przestrzegania zaleceń.
- Terapie genowe hemofilii znacząco się rozwinęły. Rejestracja nastąpi prawdopodobnie w najbliższej przyszłości. W kilku badaniach klinicznych z udziałem osób z hemofilią A i B wykazano dotychczas skuteczność wraz z korzystnym profilem bezpieczeństwa<sup>21,22</sup>.
- Dzięki terapii genowej niektórzy chorzy na hemofilię mogliby uzyskać lepsze wyniki i poprawić swoją jakość życia. Będzie to wymagało oceny poprzez długoterminową obserwację w ramach badań klinicznych i rejestrów.
- Biorąc pod uwagę ciągłe postępy zmieniające krajobraz leczenia hemofilii, ważne jest ustanowienie systemów stałego monitorowania rozwoju nowych, genowych terapii i udostępnianie ich po zatwierdzeniu przez organy regulacyjne.

**TABELA 1-1**

Rola ośrodków kompleksowej opieki nad chorymi na hemofilię i ośrodków leczenia hemofilii<sup>6</sup>

OŚRODEK KOMPLEKSOWEJ OPIEKI NAD CHORYMI NA HEMOFILIĘ (HCCC)	OŚRODEK LECZENIA HEMOFILII (HTC)
Całodobowe świadczenie opieki przez doświadczony personel	Całodobowe świadczenie odpowiedniej opieki hematologicznej
Świadczenie opieki w zakresie inhibitorów oraz tolerancji immunologicznej	Prowadzenie opieki w zakresie inhibitorów oraz tolerancji immunologicznej we współpracy z ośrodkami kompleksowej opieki nad chorymi na hemofilię
Zapewnianie bezpiecznych i skutecznych koncentratów czynników krzepnięcia i innych środków hemostatycznych	Zapewnianie bezpiecznych i skutecznych koncentratów czynników krzepnięcia i innych środków hemostatycznych
Zapewnienie opieki środowiskowej, w tym odbywanie wizyt w szkole i wizyt domowych	Zapewnienie dostępu do personelu pielęgniarskiego, usług fizykoterapeutycznych, pracowników socjalnych oraz usług położniczych i ginekologicznych
Oferowanie całodobowych usług laboratoryjnych	Zapewnienie wstępnego doradztwa genetycznego, po którym następuje skierowanie do ośrodka kompleksowej opieki nad chorymi na hemofilię w celu uzyskania pełnej oceny
Zapewnienie dostępu do szpitalnego personelu pielęgniarskiego, usług fizykoterapeutycznych, pracowników socjalnych, usług stomatologicznych, usług położniczych i ginekologicznych oraz wsparcia psychologicznego	Zapewnienie dostępu do opieki w zakresie zakażenia wirusem HIV i wirusowego zapalenia wątroby typu C, w razie potrzeby za pośrednictwem ośrodka kompleksowej opieki nad chorymi na hemofilię
Świadczenie opieki w zakresie zakażenia wirusem HIV i wirusowego zapalenia wątroby typu C	Oferowanie regularnych kontroli i leczenia domowego we współpracy z ośrodkiem kompleksowej opieki nad chorymi na hemofilię
Zapewnianie dostępu do laboratorium genetycznego i poradnictwa genetycznego	Zapewnianie profilaktyki we współpracy z ośrodkami kompleksowej opieki nad chorymi na hemofilię
Zapewnianie leczenia domowego	Prowadzenie rzetelnej dokumentacji
Prowadzenie rzetelnej dokumentacji	Prowadzenie edukacji medycznej
Podjęcie edukacji medycznej	Współpraca z innymi ośrodkami leczenia hemofilii w zakresie badań i wymiany najlepszych praktyk
Rozpoczynanie badań naukowych i uczestnictwo w nich	

Skróty: **CFC** – koncentrat czynników krzepnięcia; **HCCC** – ośrodek kompleksowej opieki nad chorymi na hemofilię; **HIV** – ludzki wirus niedoboru odporności; **HTC** – ośrodek leczenia hemofilii.

### 1.3 | ZASADA 3:

## Usługi laboratoryjne i diagnostyka genetyczna hemofilii

### Diagnostyka i badania laboratoryjne

- Diagnostyka i leczenie hemofilii wymagają dostępu do placówek laboratoryjnych wyposażonych w odpowiednie środki i ekspertyzy do dokładnego wykonywania oznaczeń czynników i innych testów krzepnięcia.
- Badania przesiewowe i testy w kierunku rozwoju inhibitorów są niezbędne w każdym kompleksowym programie leczenia hemofilii, po to aby możliwe było zapewnienie leczenia i eliminacji inhibitorów<sup>23</sup>. Jednakże w większości ośrodków na całym świecie nie ma możliwości przeprowadzania testów na obecność inhibitorów.
- W wielu krajach o ograniczonych zasobach, ośrodki i szpitale nie dysponują odpowiednimi technologiami i możliwościami diagnostyki hemofilii. Dlatego też priorytetowe znaczenie w tych krajach mają rozwój lub ulepszenie istniejących i zapewniających odpowiednią jakość laboratoriów, w których można wykonywać badania krzepliwości krwi<sup>8</sup>.
- Laboratoria wykonujące badania krzepliwości krwi muszą dysponować dobrze wyszkolonym personelem laboratoryjnym i odpowiednimi zasobami, w tym odpowiednimi i łatwo dostępnymi odczynnikami.
- W idealnej sytuacji laboratoria powinny przeprowadzać badania krzepliwości krwi i czynników krzepnięcia przez całą dobę oraz być w stanie wykonać oznaczenia inhibitorów w odpowiednim czasie<sup>6</sup>.
- Niezbędna jest dobra komunikacja pomiędzy laboratorium a zespołem klinicznym zlecającym badania, aby zapewnić, że przeprowadzane są odpowiednie testy, a ich wyniki są prawidłowo analizowane i właściwie interpretowane<sup>24</sup>.
- Wszystkie laboratoria wykonujące badania krzepliwości krwi powinny posiadać programy zapewniania jakości oraz podlegać zewnętrznej ocenie jakości.

### Badania genetyczne w kierunku hemofilii

- Badania genetyczne w kierunku hemofilii pozwalają na określenie biologii choroby, ustalenie rozpoznania w trudnych przypadkach, przewidywania ryzyka rozwoju inhibitorów i zapewnie-

nia diagnostyki prenatalnej, jeżeli jest to konieczne. W miarę możliwości wszystkim pacjentom z hemofilią należy oferować analizę genotypu<sup>9</sup>.

- Za pomocą testów genetycznych nie zawsze udaje się zidentyfikować wariant leżący u podstaw fenotypu. Należy zawsze podkreślić tę możliwość, udzielając poradnictwa genetycznego choremu na hemofilię skierowanemu na badania genetyczne.
- Możliwość omówienia wyników analizy genetycznej przez zaangażowane zespoły kliniczne i laboratoryjne jest istotnym aspektem diagnostyki genetycznej.
- Postępy w zakresie molekularnych technologii genetycznych są rutynowo włączane w wielu laboratoriach diagnostyki genetycznej. Pełne badanie przesiewowe genu F8 lub F9 wykonuje się za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) i sekwencjonowania metodą Sangera lub sekwencjonowania nowej generacji<sup>25-29</sup>. Metody te są coraz szerzej stosowane w skali międzynarodowej. Podejście i zastosowanie określonej techniki zależą od dostępnej wiedzy technicznej i zasobów. Poradnictwo genetyczne musi obejmować wyczerpujące omówienie możliwości przypadkowych wyników w genach innych niż F8 lub F9, w zależności od metod stosowanych do oceny.

### 1.4 | Zasada 4:

## Edukacja i szkolenie w zakresie opieki nad pacjentami z hemofilią

### Rekrutacja lekarzy specjalistów

- Ponieważ hemofilia jest rzadkim schorzeniem, w którym dostępność specjalistycznej opieki jest krytycznym czynnikiem wpływającym na obciążenie chorobą<sup>30</sup>, rekrutacja i szkolenie lekarzy specjalistów w zakresie jej leczenia mają kluczowe znaczenie dla ustanowienia, utrzymania i rozwijania standardów opieki w celu zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności wśród chorych na hemofilię w krajach o wystarczających zasobach oraz tych o ograniczonych zasobach.
- Zachęcenie lekarzy, hematologów i naukowców zajmujących się zakrzepicą i hemostazą do leczenia hemofilii jest niezbędna dla zapewnienia stałej, wysokiej jakości opieki medycznej. Dodatkowo należy prowadzić rekrutację specjalistów laboratoryjnych, pielęgniarek, fizyoterapeutów, terapeutów zajęciowych i innych specjalistów zajmujących się układem mięśniowo-szkieletowo-

wym (np. chirurgów ortopedów, reumatologów, fizjoterapeutów), stomatologów i psychologów. Wszyscy stanowią integralną część wielodyscyplinarnej, kompleksowej opieki nad chorymi na hemofilię i wymagają ciągłego specjalistycznego kształcenia i rozwoju w celu prowadzenia praktyki w tej dziedzinie.

- Ważna jest również edukacja w zakresie hemofilii innych specjalistów potrzebnych do pomocy w rozwiązywaniu specyficznych problemów medycznych i zdrowotnych, które mogą pojawić się u niektórych pacjentów.
- Ewentualny mentoring i programy stypendialne są cennymi i skutecznymi środkami pozwalającymi na zachęcenie nowych pracowników służby zdrowia do zajęcia się hemofilią.
- Skoordynowane podejście do rozwoju wiedzy klinicznej w hemofilii (tj. ciągła edukacja, szkolenia i programy stypendialne) oparte na lokalnych, regionalnych i (lub) krajowych potrzebach i priorytetach będą podstawą do utrzymania i poprawy standardów opieki.
- Współpraca między ośrodkami hemofilii w krajach o ograniczonych zasobach i tych o wystarczających zasobach oraz wsparcie ze strony uznanych gremiów eksperckich to skuteczne sposoby poszerzania wiedzy na temat hemofilii, rozwijania kompetencji i standardów opieki<sup>9</sup>.
- WFH działa w wielu krajach na całym świecie, wspomagając rozwój lokalnych, regionalnych i krajowych możliwości w zakresie diagnostyki laboratoryjnej i leczenia hemofilii poprzez program partnerstwa medycznego, program pomocy humanitarnej<sup>31</sup>, wielodyscyplinarną edukację i warsztaty szkoleniowe dla pracowników służby zdrowia<sup>32</sup>.

## 1.5 | Zasada 5: Badania kliniczne i epidemiologiczne

- Oparte na dowodach badania dotyczące hemofilii są bardzo potrzebne – utrudnia je mała liczebność populacji pacjentów.
- Ponieważ większość aspektów klinicznego leczenia hemofilii ma charakter empiryczny i brakuje dowodów na wysokim poziomie, potrzebne są dobrze zaprojektowane badania, które pozwolą na uzyskanie dowodów niezbędnych do oceny obecnych praktyk<sup>9</sup>. Wspólny podstawowy schemat, taki jak Międzynarodowa klasyfikacja funkcjonowania, niepełnosprawności i zdrowia

(ang. *International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF*), gwarantuje, że wszystkie dyscypliny będą połączone tym samym modelem.

- Biorąc pod uwagę różnice pod względem priorytetowych praktyk na świecie, ważne jest promowanie badań klinicznych o znaczeniu lokalnym.
- Standaryzacja oceny wyników pozwoli na przeprowadzanie miarodajnych porównań między badaniami<sup>33</sup>.
- Do priorytetowych obszarów badań klinicznych w zakresie hemofilii należą: optymalizacja terapii zastępczej czynnikami krzepnięcia, lepsze zrozumienie i zapobieganie powstawaniu inhibitorów oraz gromadzenie danych klinicznych dotyczących dostępnych metod leczenia hemofilii i praktyk klinicznych – nowszych terapii (takich jak koncentraty czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania), środków hemostatycznych innych niż czynniki oraz ewentualnych terapii genowych.
- Rejestry pacjentów oraz krajowa i międzynarodowa współpraca między ośrodkami to skuteczne sposoby gromadzenia danych w celu osiągnięcia wymaganej wielkości próby do prowadzenia badań klinicznych nad rzadkimi zaburzeniami, takimi jak hemofilia.
- Światowy Rejestr Zaburzeń Krzepnięcia Krwi WFH pozwala badaczom odpowiedzieć na ważne pytania dotyczące opieki nad pacjentami, porównać poziom opieki w poszczególnych krajach i wykorzystać dowody w celu działania na rzecz lepszej opieki nad pacjentami z hemofilią<sup>13</sup>.

## 1.6 | Zasada 6:

### Doraźna opieka i opieka w nagłych wypadkach w przypadku krwawień

- W sytuacjach krytycznych chorzy na hemofilię potrzebują natychmiastowego dostępu do leków i leczenia ratunkowego oraz do opieki specjalistycznej na szpitalnych oddziałach ratunkowych<sup>6</sup>. Brak doświadczenia i wiedzy w zakresie opieki nad pacjentami z hemofilią wśród personelu medycznego, szczególnie na oddziałach ratunkowych, może prowadzić do poważnych powikłań związanych z leczeniem<sup>8,34</sup>.
- Dlatego tak ważne jest stworzenie systemów, które byłyby dostępne przez całą dobę, dotyczących postępowania w ostrych, zagrażających życiu powikłaniom hemofilii<sup>9</sup>.

- Ośrodki leczenia powinny opracować protokoły opieki doraźnej nad chorymi na hemofilię, w tym z zastosowaniem inhibitorów, które obejmują leczenie poważnych, ostrych powikłań, takich jak krwotok śródczaszkowy i inne rodzaje poważnych krwotoków wewnętrznych i urazów<sup>8</sup>.
- Chorzy na hemofilię nie powinni czekać na izbie przyjęć. Należy ich od razu zbadać, nawet w przypadku mniej poważnych powikłań, które mogą się pogorszyć w trakcie oczekiwania. Konieczna jest szybka interwencja<sup>8</sup>.
- Lekarze pierwszego kontaktu i personel ośrodka leczenia hemofilii powinni być przygotowani do niesienia pomocy w nagłych przypadkach i bezzwłocznie udzielać porad i specjalistycznego wsparcia<sup>6</sup>.
- Wykorzystanie krajowych, internetowych baz danych lub WBDR do gromadzenia danych dotyczących leczenia i stanu zdrowia pacjentów pozwala na ich lepsze krótko- i długofalowe leczenie, a za pomocą cyfrowych urządzeń mobilnych chorzy mogą rejestrować krwawienia i przekazywać informacje ośrodkowi leczenia hemofilii w czasie rzeczywistym<sup>8</sup>.

## 1.7 | Zasada 7:

### Multidyscyplinarna opieka nad pacjentem z hemofilią

- Optymalna opieka nad chorymi z hemofilią, w szczególności tymi cierpiącymi na jej ciężką postać, obejmuje leczenie i kompleksową opiekę świadczone przez multidyscyplinarny zespół specjalistów.
- Do priorytetowych elementów leczenia i opieki, których celem jest zapewnienie najlepszych wyników i jakości życia u pacjentów z hemofilią należą<sup>6,8</sup>:
  - zapobieganie krwawieniom i uszkodzeniom stawów;
  - szybkie leczenie epizodów krwawienia, w tym kontynuacja fizykoterapii i rehabilitacji;
  - odpowiednia opieka w nagłych wypadkach;
  - odpowiednie leczenie bólu;
  - kontrola powikłań mięśniowo-szkieletowych i rozwoju inhibitorów;
  - leczenie chorób współistniejących;
  - regularna ocena psychologiczna i wsparcie w razie potrzeby; oraz
  - ciągła edukacja w zakresie leczenia i samoopieki dla osób żyjących z hemofilią i ich rodzin.

### Samodzielna opieka i usamodzielnienie pacjentów

- Samodzielna opieka, tj. zdolność do codziennego dbania o własne zdrowie<sup>5</sup>, ma kluczowe znaczenie w przypadku hemofilii. Chorzy na hemofilię muszą potrafić kontrolować objawy krwawienia, aby zachować swoje zdrowie, integralność stawów i niezależność funkcjonalną<sup>2</sup>. Samodzielna kontrola pozwala ograniczyć do minimum krótko- i długoterminowe konsekwencje choroby i może pomóc zapewnić poczucie normalności i kontroli<sup>35</sup>.
- Do głównych elementów samodzielnej opieki w przebiegu hemofilii należą<sup>35</sup>:
  - rozpoznawanie krwawień;
  - prowadzenie rejestru krwawień i leczenia;
  - samodzielne podawanie koncentratów czynników krzepnięcia lub innych środków hemostatycznych;
  - samodzielna opieka (tj. odżywianie i sprawność fizyczna) oraz kontrola leków (tj. prowadzenie dokumentacji, kontynuowanie leczenia, właściwe przechowywanie, odtwarzanie i podawanie leków);
  - leczenie bólu;
  - zarządzanie ryzykiem; oraz
  - udział w raportowaniu i dokumentowaniu wyników.
- Organizacje działające na rzecz pacjentów odegrały ważną rolę w rozwoju opieki nad chorymi na hemofilię na całym świecie. Dlatego należy zachęcać i wspierać takie organizacje, aby zajmowały się tymi aspektami opieki, które nie są objęte systemem opieki zdrowotnej, w tym usamodzielnianiem pacjentów i współpracą z innymi agencjami, żeby ulepszyć opiekę nad chorymi.

### Zmiana z opieki pediatrycznej na leczenie osób dorosłych

- Zmiana z opieki pediatrycznej na leczenie osób dorosłych, podczas której młodzież i młodzi dorośli z hemofilią stopniowo przejmują odpowiedzialność za własne zdrowie i leczenie, może być wyzwaniem dla pacjentów i ich rodzin<sup>36</sup>.
- Przestrzeganie zasad leczenia jest kluczowym wyzwaniem w dwóch momentach przejściowych: kiedy młode osoby chorujące na hemofilię zaczynają samodzielnie sobie podawać wlewy oraz kiedy wyprowadzają się z domu i przejmują pełną odpowiedzialność za samodzielną opiekę<sup>37</sup>.



- Kompleksowa opieka nad chorymi na hemofilię powinna w związku z tym obejmować: świadome podejście do zmiany sposobu opieki, która rozpoczyna się we wczesnym okresie dojrzewania<sup>38</sup>, wsparcie poczucia własnej skuteczności młodych ludzi i kształtowanie w nich umiejętności związanych z samodzielną opieką, w tym radzenia sobie w sytuacjach społecznych<sup>37</sup>.
- Osoby świadczące opiekę medyczną nad dziećmi i osobami dorosłymi muszą uwzględniać indywidualne potrzeby pacjentów i ich rodzin, żeby zapewnić bezproblemową zmianę i najlepszą możliwą opiekę w tym czasie<sup>36</sup>.
- Zaangażowanie nastolatków i ich opiekunów na wczesnym etapie daje czas na akceptację i lepsze zrozumienie przejścia z pediatrycznego modelu opieki do modelu opieki nad dorosłymi, a także związanego z tym ponownego przydziału obowiązków w zakresie kontroli własnego zdrowia i podejmowania decyzji dotyczących leczenia<sup>39</sup>.

## 1.8 | Zasada 8: Regularna terapia zastępcza (profilaktyka)

- Standardem opieki nad wszystkimi pacjentami z ciężką hemofilią jest regularna terapia zastępcza (profilaktyka) z zastosowaniem koncentratów czynników krzepnięcia lub innych środków hemostatycznych zapobiegających krwawieniom, rozpoczęta we wczesnym okresie życia (przed ukończeniem 3 roku życia) w celu zapobiegania powikłaniom mięśniowo-szkieletowym związanym z nawracającymi krwawieniami do stawów i mięśni<sup>40</sup>.
- Epizodyczna terapia zastępcza czynnikami krzepnięcia (nazywana też terapią „na żądanie”) nie powinna być dłużej uważana za długoterminową opcję leczenia.
- Wdrożenie domowych programów profilaktyki zwiększa stopień przestrzegania zaleceń i pozwala chorym na hemofilię prowadzić względnie normalne życie. Programom tym powinna towarzyszyć edukacja pacjentów, rodzin i pracowników służby zdrowia na temat korzyści płynących z profilaktyki i znaczenia przestrzegania schematów leczenia<sup>35,37,41</sup>.
- Profilaktyka u małych dzieci może być najlepszym sposobem, żeby zaczęto wdrażać uniwersalną profilaktykę u pacjentów z hemofilią w danym kraju<sup>8</sup>.

## 1.9 | Zasada 9: Leczenie pacjentów z inhibitorami

- U osób z hemofilią A należy wdrożyć systematyczną kontrolę pod kątem występowania inhibitora<sup>23</sup>, zwłaszcza gdy pacjenci są najbardziej zagrożeni podczas pierwszych 20 ekspozycji na koncentrat czynników krzepnięcia (przy czym jedna ekspozycja jest definiowana jako wszystkie koncentraty czynników krzepnięcia podane w ciągu 24 godzin<sup>8,42</sup>), a następnie do 75 ekspozycji<sup>43</sup>.
- Najlepszym sposobem na eliminację inhibitorów jest obecnie indukcja tolerancji immunologicznej (ITI).
- Pacjenci, u których rozwijają się inhibitory, powinni mieć dostęp do ITI oraz odpowiednich środków hemostatycznych w celu kontroli krwawienia, a także do interwencji chirurgicznych, jeśli są potrzebne, w wyspecjalizowanych ośrodkach z odpowiednim doświadczeniem<sup>9,23</sup>.
- Pacjenci bez odpowiedzi na zwiększone dawki czynnika lub ITI powinni mieć dostęp do leków omijających i innych odpowiednich produktów leczniczych<sup>23,40,44</sup>.
- Biorąc pod uwagę koszty i inne ograniczenia obecnych metod leczenia, konieczne są dalsze badania i innowacje w zakresie profilaktyki i leczenia pojawienia się inhibitorów<sup>8</sup>.

## 1.10 | Zasada 10: Leczenie powikłań mięśniowo-szkieletowych

- Zapobieganie i leczenie powikłań układu mięśniowo-szkieletowego u osób z hemofilią jest ważne dla ich zdrowia, samodzielności i jakości życia.
- We wszystkich przypadkach krwawienia z układu mięśniowo-szkieletowego odpowiednie leczenie obejmuje połączenie leczenia zastępczego czynnikiem krzepnięcia i fizjoterapii prowadzonej przez doświadczonego fizjoterapeutę w celu osiągnięcia pełnego powrotu do sprawności<sup>45</sup>.
- Osoby chore na hemofilię powinny mieć również dostęp do specjalistów zajmujących się układem mięśniowo-szkieletowym (tj. fizjoterapeutów, terapeutów zajęciowych, specjalistów medycyny fizykalnej/rehabilitacji, reumatologów, ortopedów i chirurgów ortopedów) z doświadczeniem w leczeniu hemofilii, jak również do rocznych badań układu mięśniowo-szkieletowego.

wego, monitorowania ich wyników oraz środków zapobiegawczych lub naprawczych, w razie takiej potrzeby.

- W przypadku powikłań ze strony układu mięśniowo-szkieletowego konieczne mogą okazać się interwencje chirurgiczne, jeżeli niechirurgiczne sposoby leczenia okażą się być nieskuteczne. Chirurgzy ortopedzi powinni mieć specjalne przeszkolenie w zakresie chirurgicznego leczenia pacjentów z hemofilią.

## 1.11 | Zasada 11:

### Leczenie określonych stanów i chorób współistniejących

- Określone powikłania i problemy związane z leczeniem mogą dotyczyć chorych na hemofilię i ich rodzin na różnych etapach życia. Leczenie tych stanów powinno być włączone do narodowych programów leczenia hemofilii.

### Nosicielstwo hemofilii

- U niektórych nosicielek hemofilii występują krwawienia, w tym krwawienia do stawów podobne do tych u mężczyzn. Ponadto mogą u nich występować problemy charakterystyczne dla kobiet, takie jak przedłużone lub obfite krwawienia miesiączkowe<sup>46-49</sup>. Uważa się, że u nosicielek z objawami pojawia się łagodna lub umiarkowana hemofilia. Dlatego ważne jest włączenie ginekologa do zespołu zajmującego się kompleksową opieką nad nosicielkami.
- Nosicielstwo może mieć istotny wpływ na różne aspekty ich życia i dlatego wymaga specjalistycznej opieki specyficznej dla zagadnień reprodukcyjnych, w tym poradnictwa genetycznego, badań genetycznych, diagnostyki i planowania prenatalnego, badań noworodków oraz poradnictwa psychologicznego.

### Chirurgia i inne procedury inwazyjne

- Operacje i inne procedury inwazyjne stanowią szczególne ryzyko dla pacjentów z hemofilią. Można je jednak wykonywać bezpiecznie przy zapewnieniu odpowiedniego wsparcia laboratoryjnego, starannego planowania przedoperacyjnego, odpowiedniej hemostazy z wystarczającą ilością koncentratów czynników krzepnięcia i innych produktów hemostazy podczas i po operacji oraz optymalnej rekonwalescencji i rehabilitacji pooperacyjnej.

- Dlatego należy w szpitalach i ośrodkach leczenia ustanowić protokoły zapewniające, że chorzy na hemofilię, u których pojawił się inhibitor lub bez inhibitora, mają dostęp do tych usług, w przypadku operacji nagłych i zaplanowanych.

### Leczenie chorób współistniejących

- Wydłużenie średniej długości życia pacjentów z hemofilią doprowadziło do większego zainteresowania zaburzeniami związanymi z wiekiem, chorobami układu krążenia, nadciśnieniem i innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, które są coraz częściej opisywane u dorosłych chorych na hemofilię<sup>50-54</sup>.
- Leczenie chorób współistniejących, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, stanowi jedno z największych wyzwań<sup>50</sup>.
- Chociaż większość dowodów wskazuje, że hemofilia – a przynajmniej jej ciężka postać – częściowo chroni przed zawałem serca, udarem mózgu i żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, mogą w dalszym ciągu występować typowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i powodować chorobę pomimo zaburzeń krzepnięcia krwi<sup>50,55</sup>.
- Chorzy na hemofilię są tak samo lub nawet bardziej narażeni na otyłość, nadciśnienie i cukrzycę niż populacja ogólna<sup>50</sup>.
- Strategie profilaktyczne są potrzebne do identyfikacji pacjentów z hemofilią, które są bardziej narażone na rozwój choroby sercowo-naczyniowej w wieku dorosłym<sup>56</sup>.

### Problemy medyczne związane ze starzeniem się

- W miarę starzenia się, chorzy na hemofilię wymagają edukacji i strategii profilaktycznych w celu zmniejszenia ryzyka i wpływu chorób związanych z wiekiem.
- Zespół zajmujący się hemofilią powinien być zaangażowany w planowanie i koordynację specjalistycznej opieki nad pacjentami z hemofilią oraz chorobami współistniejącymi i wszelkimi powikłaniami związanymi ze starzeniem się, co ułatwi konsultacje i uzgodnienie planu leczenia.
- Starszych pacjentów z hemofilią należy leczyć tak samo jak ich rówieśników w populacji ogólnej, z wyjątkiem koniecznej, dodatkowej korekty zaburzeń homeostazy za pomocą koncentratów czynników krzepnięcia<sup>50</sup>.
- Specjaliści powinni mieć doświadczenie w leczeniu krwawień i znać szczególne potrzeby osób z hemofilią<sup>8</sup>.

## Leczenie zakażeń przenoszonych podczas transfuzji

- Zakażenia przenoszone drogą transfuzji, szczególnie te wywołane przez wirusy ludzkiego niedoboru odporności i zapalenia wątroby typu C, były w przeszłości poważnymi powikłaniami w leczeniu hemofilii.
- Produkty stosowane w terapii zastępczej powinny być dokładnie przebadane i poddane inaktywacji wirusów, żeby uniknąć ryzyka przeniesienia takich zakażeń.

### 1.12 | Zasada 12:

#### Ocena wyników

- W leczeniu hemofilii ocena wyników polega na stosowaniu określonych narzędzi, przeznaczonych do monitorowania przebiegu choroby u danej osoby oraz do pomiaru następstw choroby i jej leczenia (tj. skuteczności terapii hemostatycznej i związanych z nią powikłań)<sup>33</sup>.
- Aby zapewnić ocenę wszystkich następstw zaburzenia, ocena wyników powinna być zgodna z modelem ICF WHO<sup>58,59</sup>.
- Standaryzowana, zwalidowana ocena wyników jest niezbędna, aby możliwe były: leczenie poszczególnych pacjentów, ocena jakości świadczonej opieki – do celów badawczych lub związanych z działaniami na rzecz pacjentów<sup>33</sup>.
- Najważniejszym wskaźnikiem skuteczności terapii hemostatycznej jest częstość krwawień, szczególnie krwawień do stawów i mięśni. Częstość krwawień jest podstawowym parametrem brany pod uwagę podczas podejmowania decyzji o leczeniu, a także jako czynnik predykcyjny długoterminowych wyników leczenia układu mięśniowo-szkieletowego<sup>6</sup>.

- W opiece nad chorymi na hemofilię wpływ krwawienia na układ mięśniowo-szkieletowy i inne układy jest mierzony w kilku domenach, włączając w to budowę i funkcjonowanie ciała oraz aktywność i uczestnictwo. Na wszystkie te domeny mogą mieć wpływ czynniki kontekstualne, w tym środowiskowe, osobiste i ekonomiczne<sup>33</sup>.
- Do oceny stanu stawów i określonych grup mięśni stosuje się wiele narzędzi klinicznych i radiologicznych. Wyniki pomiarów aktywności są zgłaszane przez samych pacjentów lub są poddawane obserwacji<sup>6,60</sup>.
- Stały rozwój narzędzi do pomiarów w hemofilii stwarza możliwość lepszego zrozumienia przez lekarzy i pacjentów charakteru upośledzenia i ograniczeń funkcjonalnych związanych z tą chorobą<sup>8,60</sup>.
- Coraz częściej w ostatnich latach organy służby zdrowia, w tym organy zajmujące się oceną technologii medycznych, opierają się na danych dotyczących wyników zgłaszanych przez pacjentów w celu oceny korzyści płynących z interwencji zdrowotnych<sup>61</sup>.
- Pomimo dostępności wielu narzędzi oceny, nadal nie określono podstawowego wyznacznika wyników w hemofilii. Taki podstawowy zestaw powinien w idealnym przypadku mieć zastosowanie w klinicznych i kulturowych realiach leczenia hemofilii na całym świecie<sup>12,13</sup>.

## PRZYPISY:

1. WHO Hereditary Diseases Programme. Report of a Joint WHO/ WFH Meeting on the Possibilities for the Prevention and Control of Haemophilia, Geneva, 26-28 March 1990. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/60986>. Accessed January 14, 2020.
2. WHO Human Genetics Programme. Delivery of Treatment for Haemophilia: Report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting, London, United Kingdom, 11-13 February 2002. London, UK: World Health Organization; 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67792>. Accessed January 14, 2020.
3. World Health Organization. The World Health Report 2003: Shaping the Future. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. [https://www.who.int/whr/2003/en/whr03\\_en.pdf?ua=1](https://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf?ua=1). Accessed January 14, 2020.
4. Global Conference on Primary Health Care, Global Conference on Primary Health Care: Declaration of Astana. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcpc/declaration.pdf>. Accessed January 14, 2020.
5. WHO Regional Office for Europe, Health Services Delivery Programme. Integrated Care Models: An Overview (Working Document). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. <https://web-prod.who.int/primary-health/conference-phc/declaration>. Accessed January 14, 2020.
6. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008; 14 (2): 361 - 374.
7. Evatt BL, Robillard L. Establishing haemophilia care in developing countries: using data to overcome the barrier of pessimism. *Haemophilia*. 2000; 6 (3): 131 - 134.
8. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018; 24 (3): 366 - 375.
9. Council of Europe, Committee of Ministers. Resolution CM/Res(2017)43 on Principles Concerning Haemophilia Therapies (Replacing Resolution CM/Res(2015)3). Council of Europe, Committee of Ministers: Strasbourg, France; 2017. [https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution\\_cm\\_res\\_2017\\_43\\_on\\_principles\\_concerning\\_haemophilia\\_therapies.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2017_43_on_principles_concerning_haemophilia_therapies.pdf). Accessed November 14, 2019.
10. Evatt B. Guide to Developing a National Patient Registry. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2005. <https://www.wfh.org/publications/files/pdf-1288.pdf>. Accessed November 14, 2019.
11. Keipert C, Hesse J, Haschberger B, et al. The growing number of hemophilia registries: quantity vs. quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 97 (5): 492 - 501.
12. Coffin D, Herr C, O' Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018; 24 (3): e113 - e116.
13. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia website; 2019. <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>. Accessed October 22, 2019.
14. Stoffman J, Andersson NG, Branchford B, et al. Common themes and challenges in hemophilia care: a multinational perspective. *Hematology*. 2019; 24 (1): 39 - 48.
15. European Medicines Agency, Pharmacovigilance and Epidemiology and Regulatory and Science Management Departments. Report on Haemophilia Registries—Workshop 8 June 2018. London, UK: European Medicines Agency; 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-haemophilia-registries-workshop\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-haemophilia-registries-workshop_en.pdf). Accessed April 18, 2020.
16. Farrugia A. Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. <https://www.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>. Accessed November 14, 2019.
17. O' Mahony B. Guide to National Tenders for the Purchase of Clotting Factor Concentrates. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2015. <https://www.wfh.org/publication/files/pdf-1294.pdf>. Accessed October 24, 2019.
18. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage—the MUSFH study. *Haemophilia*. 2017; 23 (4): 538 - 546.
19. van den Berg HM. From treatment to prevention of bleeds: what more evidence do we need? *Haemophilia*. 2017; 23 (4): 494 - 496.
20. World Federation of Hemophilia. WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2019. <https://elearning.wfh.org/resource/online-cfc-registry/>. Accessed September 25, 2019.
21. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, et al. Multiyear follow-up of AAV5- hFVIII- SQ gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020; 382 (1): 29 - 40.
22. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specificity activity factor IX variant. *N Engl J Med*. 2017; 377 (23): 2215 - 2227.
23. Giangrande PLF, Hermans C, O' Mahony B, et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13 (1): 66.
24. Van den Bossche D, Peerlinck K, Jacquemin M. New challenges and best practices for the laboratory monitoring of factor VIII and factor IX replacement. *Int J Lab Hematol*. 2018; 40 (Suppl 1): 21 - 29.
25. Al-Allaf FA, Abduljaleel Z, Bogari NM, et al. Identification of six novel factor VIII gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol*. 2019; 66 (1): 23 - 31.
26. Al-Allaf FA, Taher MM, Abduljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. *J Clin Med Res*. 2017; 9 (4): 317 - 331.
27. Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol*. 2014; 89 (4): 375 - 379.
28. Lyu C, Xue F, Liu X, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia*. 2016; 22 (5): e427 - e434. gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia*. 2016; 22 (5): e427 - e434.
29. Manderstedt E, Nilsson R, Lind-Hallden C, Ljung R, Astermark J, Hallden C. Targeted re-sequencing of F8, F9 and VWF: characterization of Ion Torrent data and clinical implications for mutation screening. *PLoS ONE*. 2019; 14 (4): e0216179.
30. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med*. 2019; 171 (8): 540 - 546.
31. Pierce GF, Haffar A, Ampartzidis G, et al. First-year results of an expanded humanitarian aid programme for haemophilia in resource-constrained countries. *Haemophilia*. 2018; 24 (2): 229 - 235.
32. Giangrande PL, Black C. World Federation of Haemophilia programs in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005; 31 (5): 555 - 560.
33. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017; 23 (1): 11 - 24.
34. Fowler H, Lacey R, Kearney J, Kay-Jones C, Martlew V, Thachil J. Emergency and out of hours care of patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012; 18 (3): e126 - e131.
35. Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015; 18 (5): 1105 - 1113.
36. Breakey VR, Ignas DM, Warias AV, White M, Blanchette VS, Stinson JN. A pilot randomized control trial to evaluate the feasibility of an internet-based self-management and transitional care program for youth with haemophilia. *Haemophilia*. 2014; 20 (6): 784 - 793.
37. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018; 24 (6): 862 - 872.
38. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PH. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia*. 2010; 16 (6): 848 - 857.
39. Crotea SE, Padula M, Quint K, D' Angelo L, Neufeld EJ. Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO-Milestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63 (3): 499 - 503.
40. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood*. 2019; 133 (5): 389 - 398.
41. Schrijvers LH, Schuurmans MJ, Fischer K. Promoting selfmanagement and adherence during prophylaxis: evidence-based recommendations for haemophilia professionals. *Haemophilia*. 2016; 22 (4): 499 - 506.
42. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014; 12 (11): 1935 - 1939.
43. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019; 134 (3): 317 - 320.
44. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017; 377 (9): 809 - 818.
45. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia*. 2010; 16 (Suppl 5): 136 - 145.
46. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF Jr. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015; 170 (2): 223 - 228.
47. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018; 24 (Suppl 6): 29 - 36.
48. Osooli M, Donfield SM, Carlsson KS, et al. Joint comorbidities among Swedish carriers of haemophilia: a register-based cohort study over 22 years. *Haemophilia*. 2019; 25 (5): 845 - 850.
49. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X- chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015; 13 (4): 530 - 539.
50. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res*. 2014; 134 (Suppl 1): S48 - S52.
51. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009; 114 (26): 5256 - 5263.
52. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol*. 2016; 53 (1): 35 - 39.
53. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015: 41 - 47.
54. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22 (5): 402 - 406.
55. Sood SL, Cheng D, Ragni M, et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv*. 2018; 2 (11): 1325 - 1333.
56. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018; 40 (3): 196 - 199.
57. Makris M, Konkle BA. Hepatitis C in haemophilia: time for treatment for all. *Haemophilia*. 2017; 23 (2): 180 - 181.
58. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). World Health Organization; 2001. <https://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed November 5, 2019.
59. Poonnoose PM, Srivastava A. Outcome assessment in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*. 3rd ed. New York, United States: Blackwell Publishing Ltd; 2019: 253 - 261.
60. Konkle BA, Skinner M, Iorio A. Hemophilia trials in the twenty-first century: defining patient important outcomes. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019; 3 (2): 184 - 192.
61. Porter I, Goncalves-Bradley D, Ricci-Cabello I, et al. Framework and guidance for implementing patient-reported outcomes in clinical practice: evidence, challenges and opportunities. *J Comp Eff Res*. 2016; 5 (5): 507 - 519.

Organizator kampanii

**JEDEN KROK  
WIELKIE MOŻLIWOŚCI**

**Roche Polska Sp. z o.o.**  
02-672 Warszawa, ul. Domaniewska 39 B  
tel. (22) 345 18 88, fax (22) 345 18 74  
[www.roche.pl](http://www.roche.pl)



Niniejszy materiał ma charakter wyłącznie informacyjny i nie zastępuje konsultacji z lekarzem.