

POSTĘPOWANIE U DZIECI I MŁODZIEŻY Z HEMOFILIĄ A LUB B: REKOMENDACJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII I HEMATOLOGII DZIECIĘCEJ

MANAGEMENT OF CHILDREN WITH HEMOPHILIA A OR B: RECOMMENDATIONS OF THE POLISH SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGY AND HEMATOLOGY

Paweł Łaguna¹, Wojciech Młynarski², Tomasz Urański³,
Andrzej Kołtan⁴, Jan Styczyński⁴, Tomasz Szczepański⁵

¹ Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³ Klinika Pediatrii, Hemato-Onkologii i Gastroenterologii Dziecięcej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁴ Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁵ Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Hemofilia to choroba należąca do wrodzonych, osoczowych skaz krwotocznych. Przedstawione w niniejszej publikacji standardy postępowania u dzieci chorych na hemofilię A i B stanowią aktualne rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, zaadaptowane do polskich warunków na podstawie standardów *World Federation of Hemophilia* (WFH).

Słowa kluczowe: postępowanie, standardy, hemofilia A i B, dzieci

ABSTRACT

Hemophilia is a disease that belongs to inherited plasma bleeding disorders. The standards of management in children with hemophilia A and B presented in this publication are the current recommendations of the Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology, adapted to the Polish conditions based on the WFH (World Federation of Hemophilia) standards.

Key words: diagnostics, standards, hemophilia A and B, children

METODYKA

Rekomendacje opracowane pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej przygotowano na podstawie aktualnych wytycznych międzynarodowych.

WPROWADZENIE

Hemofilia to choroba należąca do wrodzonych, osoczowych skaz krwotocznych. W zależności od rodzaju defektu genu czynnika krzepnięcia wyróżnia się hemofilię A, charakteryzującą się zmniejszeniem albo brakiem aktywności czynnika VIII (cz. VIII) (defekt genu *F8*, MIM 306700), oraz hemofilię B, będącą wynikiem niedoboru albo braku aktywności

osoczowego czynnika IX (cz. IX) (defekt genu *F9*, MIM 306900) [1, 2]. Inne typy hemofilii, hemofilia C (wrodzony niedobór XI czynnika krzepnięcia), parahemofilia (wrodzony niedobór V czynnika krzepnięcia) i hemofilia nabyta, nie stanowią przedmiotu niniejszego opracowania.

Występowanie hemofilii w różnych populacjach na świecie jest stałe, niezależne od rasy. Łączna częstość występowania hemofilii A i B w Polsce wynosi 1 : 12 300 mieszkańców, hemofilii A 1 : 10 000 męskich urodzeń, natomiast hemofilia B jest 7-krotnie rzadsza [3, 4].

U kobiet zachorowania na hemofilię (aktywność cz. VIII lub cz. IX < 40% normy) są rzadkie; w takich przypadkach stwierdza się mutacje genów *F8* lub *F9* w obu chromosomach X albo mutacje w jednym chromosomie i brak aktywności genu w drugim chromosomie X. Kobiety, u których jeden chromosom X zawiera zmutowany gen, określa się jako nosicielki hemofilii, gdy aktywność czynnika w osoczu nie jest obniżona lub gdy nie prezentują one objawów skazy krwotocznej.

Obecnie przesiewowym testem w diagnostyce hemofilii jest oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time* – APTT). Jego wydłużenie, przy prawidłowym czasie protrombinowym i prawidłowym czasie trombinowym, jest wskazaniem do pogłębienia diagnostyki w kierunku wrodzonych zaburzeń krzepnięcia, w tym w kierunku hemofilii. Oznaczenie aktywności czynników VIII i IX pozwala na ustalenie ostatecznego rozpoznania. Norma aktywności czynników krzepnięcia mieści się w przedziale 0,5-1,5 j.m./ml osocza (50-150%) [5].

DIAGNOSTYKA HEMOFILII U NOWORODKA

U wszystkich noworodków płci męskiej urodzonych przez nosicielki hemofilii należy pobrać krew pępowinową w celu wczesnej oceny aktywności czynników krzepnięcia [6]. Na ogół u zdrowych noworodków i wcześniaków aktywność czynnika VIII przy urodzeniu mieści się w zakresie normalnym dla dorosłych lub może być nieznacznie podwyższona. U wszystkich noworodków aktywność czynnika IX jest znacznie obniżona w porównaniu z wartością charakteryzującą zdrowych dorosłych, stąd zalecenie, by w przypadkach podejrzenia hemofilii B powtórzyć badania po 3-6 miesiącach.

Każdy noworodek płci męskiej chory na hemofilię powinien mieć wykonywane badanie ultrasonograficzne (USG) przeziemiączkowe oraz USG jamy brzusznej. Domięśniowe podanie witaminy K należy

wstrzymać do czasu wykluczenia hemofilii lub witaminę K należy podać doustnie, jeśli rozpoznanie hemofilii jest opóźnione lub potwierdzone.

Nie powinno się opóźniać szczepień [przeciw gruźlicy (*Bacillus Calmette-Guerin* – BCG), przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B)] z powodu podejrzenia hemofilii i w wypadku podejrzenia albo potwierdzenia hemofilii należy podać je podskórnie z uciesnieniem miejsca wkłucia przez co najmniej 10 min.

Kobieta jest na pewno nosicielką hemofilii, gdy:

- jest córką chorego na hemofilię,
- urodziła co najmniej dwóch chorych synów,
- ma syna chorego, a w rodzinie jest inny krewny cierpiący na hemofilię.

Natomiast za potencjalną nosicielkę uważa się:

- córkę nosicielki hemofilii,
- siostrę chorego mężczyzny,
- matkę jednego chorego syna, z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku hemofilii [6].

POSTACIE KLINICZNE HEMOFILII

W zależności od stopnia niedoboru osoczowego czynnika krzepnięcia wyróżnia się trzy postacie hemofilii [6]:

- postać ciężką, gdy aktywność czynnika VIII/IX wynosi poniżej 1% normy,
- postać umiarkowaną, gdy aktywność czynnika VIII/IX wynosi od 1% do 5% normy,
- postać łagodną, gdy aktywność czynnika VIII/IX wynosi od 5% do 50% normy.

OBRAZ KLINICZNY HEMOFILII

Hemofilia ujawnia się tym wcześniej, im niższa jest aktywność czynnika krzepnięcia krwi (choć moment wystąpienia pierwszego krwawienia może być związany z wieloma innymi, zupełnie przypadkowymi okolicznościami) [7, 8]. Często pierwszym objawem choroby jest krwawienie do mięśnia po podaniu szczepionki przeciwko HBV lub domięśniowej podaży witaminy K w pierwszej dobie życia noworodka oraz po nakłuciu pięty. W kolejnych miesiącach życia obserwuje się u dziecka łatwość siniaczenia się. Ząbkowanie u dziecka z hemofilią może się wiązać z poważnym krwawieniem ze śluzówek jamy ustnej [9].

Krwawienia do stawów i mięśni są najbardziej charakterystycznymi objawami hemofilii. Znacznie rzadziej występują krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (najczęstsza przyczyna zgonu),

układu moczowego, przewodu pokarmowego, układu oddechowego.

Pierwsze krwawienie do stawu pojawia się zwykle ok. 1. r.ż., kiedy chłopiec zaczyna chodzić [10, 11]. Najczęściej występują krwawienia do dużych i średnich stawów: kolanowych, łokciowych, skokowych [12-17]. Objawem krwawienia do stawu jest narastający, silny ból (u starszych chłopców poprzedzony mrowieniem), po czym pojawia się obrzęk, zwiększone ucieplenie, ograniczenie ruchomości i przykurcz zgięciowy. Krew pozostająca w jamie stawowej powoduje zmiany błony maziowej o typie przewlekłego zapalenia barwnikowego kosmkowo-guzkowego. Przy pierwszym krwawieniu krew wchłania się całkowicie, nie pozostawiając znaczących zmian w stawie. Niestety, konsekwencją pierwszego krwawienia może być również nawracanie krwawień do tego samego stawu (staw docelowy, *target joint*), co pociąga za sobą narastanie zmian destrukcyjnych.

POSTĘPOWANIE Z PACJENTEM CHORYM NA HEMOFILIĘ

Obecnie według zaleceń zarówno polskich, jak i zagranicznych podstawową metodą postępowania w hemofilii jest kompleksowa opieka obejmująca wielodyscyplinarne działania zapewniające rozpoznanie i leczenie samej choroby oraz jej powikłań. Wielodyscyplinarną, kompleksową opiekę nad dziećmi chorymi na hemofilię prowadzi w Polsce 15 ośrodków leczenia wrodzonych skaz krwotocznych, zlokalizowanych najczęściej przy klinikach hematologii i onkologii dziecięcej. Kompleksowa opieka ma na celu nie tylko zmniejszenie śmiertelności i częstości występowania powikłań, lecz także utrzymanie zdrowia fizycznego i psychicznego dzięki pomocy psychologicznej, co składa się na dobrą jakość życia chorych na hemofilię [18-20].

W opublikowanych przez *World Federation of Hemophilia* (WFH) w 2020 r. zaleceniach dotyczących roli ośrodków leczenia hemofilii głównie podkreślono następujące priorytety [21]:

- zapobieganie krwawieniom i uszkodzeniom stawów,
- natychmiastowe leczenie epizodów krwawienia, w tym fizjoterapię i rehabilitację po krwawieniach do stawów, utrzymanie odpowiedniej kondycji fizycznej,
- leczenie bólu,
- profilaktykę wystąpienia inhibitora brakującego czynnika krzepnięcia – a w razie wystąpienia jego eradykację,
- regularną opiekę stomatologiczną,

- ocenę jakości życia oraz wsparcie psychospołeczne,
- ciągłą edukację i wsparcie dla pacjentów i opiekunów.

Poniżej przedstawiono standardy postępowania z dzieckiem chorym na hemofilię dostosowane do polskich warunków przez Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej.

PODSTAWY OPIEKI NAD DZIEĆMI Z WRODZONYMI OSOCZOWYMI SKAZAMI KRWOTOCZNYMI

Podstawowym elementem opieki nad dziećmi z hemofilią A lub B w profilaktyce i w leczeniu krwawień jest uzupełnianie niedoboru brakującego czynnika krzepnięcia [22, 23]. Ogólne zasady postępowania substytucyjnego sprowadzają się do:

- wyboru odpowiedniego preparatu,
- ustalenia właściwej dawki, tak aby po przetoczeniu aktywność brakującego czynnika w osoczu biorcy wzrosła do granic zapewniających hemostazę,
- powtarzania przetoczeń w odpowiednich odstępach czasu.

OGÓLNE ZASADY POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W HEMOFILII A I B

Obecnie w postępowaniu substytucyjnym w hemofilii A lub B stosowane są głównie koncentraty rekombinowanego lub osoczopochodnego czynnika VIII lub IX, preparaty omijające, takie jak aPCC i rFVIIa, oraz emicizumab. W ciężkiej postaci hemofilii postępowaniem z wyboru jest profilaktyczne, czyli regularne, długoterminowe podawanie czynnika w celu zapobiegania krwawieniom.

W roku 2020 WFH wprowadziło nową definicję profilaktyki, określając ją jako systematyczne podawanie chorym z hemofilią leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom, aby prowadząc aktywne życie, mogli oni osiągnąć jakość życia porównywalną z jakością życia ludzi zdrowych [6].

Według aktualnego programu NFZ rozróżnia się pierwotną i wtórną profilaktykę krwawień. Pierwotną profilaktyką krwawień dotyczy dzieci z nowym rozpoznaniem ciężkiej postaci hemofilii A lub B wcześniej nieleczonych czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. r.ż. Wtórny profilaktykę krwawień prowadzi się u dzieci chorych na hemofilię A lub B od 1. dnia ży-

cia do ukończenia 18. r.ż., po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów [24].

SZCZEGÓŁOWE ZASADY POSTĘPOWANIA SUBSTYTUCYJNEGO W ZALEŻNOŚCI OD POSTACI I TYPU W HEMOFILII A LUB B

Postępowanie u dzieci z ciężką postacią hemofilii A

Standardem postępowania w tej grupie pacjentów jest spersonalizowana profilaktyka oparta na wyniku indywidualnej analizy farmakokinetyki czynnika krzepnięcia stosowanego u danego pacjenta. Ten sposób postępowania pozwala na zrealizowanie podstawowego celu profilaktyki, którym jest umożliwienie chorym na hemofilię prowadzenia zdrowego trybu życia i aktywności fizycznej o jakości porównywalnej z ludźmi zdrowymi [6, 25]. W Polsce ramy takiego postępowania wyznacza Terapeutyczny Program Lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia „Profilaktyka krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B” – załącznik B.15 [25].

Program zezwala w profilaktyce pierwotnej i wtórnej na stosowanie dawki do 700 j./kg m.c./28 dni w zależności od wyników indywidualnej analizy farmakokinetyki brakującego czynnika krzepnięcia oraz od aktualnej aktywności ruchowej chorego dziecka. Ocena indywidualnych parametrów farmakokinetycznych (*pharmacokinetics* – PK) pacjenta jest wspierana przez dostępne aplikacje komputerowe, pozwalające na obliczenie parametrów PK oraz predykcję zmian aktywności czynników krzepnięcia w osoczu poszczególnych pacjentów. Przykładami takich aplikacji mogą być WAPPS-Hemo czy myPKFiT [26, 27].

Należy pamiętać, że w przypadku wystąpienia krwawienia u pacjenta w trakcie profilaktyki interwencyjnie należy stosować ten sam preparat VIII czynnika krzepnięcia co w profilaktyce.

Postępowanie u dzieci z umiarkowaną i łagodną postacią hemofilii A

Standardem postępowania jest leczenie krwawień na żądanie. Prowadzenie profilaktyki krwawień możliwe jest także u chorych z umiarkowaną postacią hemofilii A, ale wyłącznie w szczególnych przypadkach i za zgodą Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w „Programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.

Postępowanie u dzieci z ciężką postacią hemofilii B

Standardem postępowania u dzieci jest profilaktyka, którą określa Terapeutyczny Program Lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia „Profilaktyka krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B” – załącznik B.15 [25]. Program zezwala na stosowanie zarówno osoczopochodnego, jak i rekombinowanego IX czynnika krzepnięcia w profilaktyce pierwotnej w dawce 100-480 j./kg m.c./28 dni, a w profilaktyce wtórnej 200-700 j./kg m.c./28 dni. W leczeniu krwawień u pacjentów objętych profilaktyką należy stosować ten sam preparat IX czynnika krzepnięcia co w profilaktyce. W hemofilii B rekomendowana jest także profilaktyka zgodnie z indywidualną charakterystyką farmakokinetyczną pacjenta.

Postępowanie u dzieci z umiarkowaną i łagodną postacią hemofilii B

Standardem postępowania u dzieci z umiarkowaną i łagodną postacią hemofilii B jest leczenie krwawień na żądanie. Prowadzenie profilaktyki jest możliwe jedynie w szczególnych przypadkach pacjentów z umiarkowaną hemofilią B, wyłącznie za zgodą Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w „Programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, w dawkach tam zamieszczonych.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKACH KRWAWIEŃ U DZIECI CHORYCH NA HEMOFILIĘ A LUB HEMOFILIĘ B

Dawki brakującego osoczowego czynnika krzepnięcia zalecane w razie wystąpienia krwawień lub jako osłona do zabiegu operacyjnego przedstawiono w tabeli I.

Zasady dawkowania czynników osoczowych u dzieci chorych na hemofilię A lub B

Na podstawie doświadczeń w stosowaniu koncentratów czynników stwierdzono, że u pacjentów z hemofilią A po przetoczeniu 1 jednostki czynnika VIII na 1 kg m.c. aktywność VIII:C zwiększa się przeciętnie o 2% normy. Przy obliczaniu dawki można się posłużyć więc wzorem [28]:

$$\text{Dawka czynnika VIII (liczba jednostek czynnika VIII)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost aktywności cz. VIII (\% normy)} \times 0,5.$$

Tabela I. Dawki czynnika VIII i czynnika IX w leczeniu substytucyjnym dzieci chorych na ciężką postać hemofilii A lub B [28]

Table I. Factor VIII and factor IX doses in the replacement therapy of children with severe haemophilia A or B [28]

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika [% normy]		Dawka koncentratu czynnika [j./kg m.c.]		Czas leczenia [dni]
	Czynnik VIII	Czynnik IX	Czynnik VIII	Czynnik IX	
Krwawienia do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-lędźwiowego, krwawienia z nosa, z dziąseł)	40-60	40-60	20-30	40-60	1-2, jeśli efekt zbyt słaby, zwiększyć dawki i przedłużyć leczenie
Mięsień biodrowo-lędźwiowy					
początkowo	80-100	60-80	40-50	60-80	1-2
następnie	30-60	20-60	15-30	30-60	3-5, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka
Ośrodkowy układ nerwowy i głowa					
początkowo	80-100	60-80	40-50	60-80	1-7
następnie	50	30	25	30	8-21, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka
Krwawienia do dna jamy ustnej i szyi					
początkowo	80-100	60-80	40-50	60-80	1-6
następnie	50	30	25	30	7-14
Krwawienie z przewodu pokarmowego					
początkowo	80-100	60-80	40-50	60-80	1-6
następnie	50	30	25	30	7-14
Istotny klinicznie krwiomocz	50	40	25	40	3-4
Głębokie zranienie	50	40	25	40	5-7
Operacje chirurgiczne					
przed operacją	80-100	60-80	40-50	60-80	
po operacji	60-80	40-60	30-40	40-60	1-3
	40-60	30-50	20-30	30-50	4-6
	30-50	20-40	15-25	20-40	7-14
Ekstrakcje zębów	50	40	25	40	jednorazowo przed zabiegiem

W leczeniu dzieci chorych na hemofilię B należy stosować wyższe dawki, ponieważ obowiązuje zasada, że 1 jednostka czynnika IX podana na 1 kg m.c. podnosi aktywność tego czynnika w osoczu przeciętnie o 1% normy [28]. Wzór na obliczenie dawki koncentratu przedstawia się następująco:

$$\text{Dawka czynnika IX (liczba jednostek czynnika IX)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądana aktywność cz. IX (\% normy)}.$$

Należy pamiętać, że ta formuła odnosi się do obliczania dawki osoczopochodnego IX czynnika krzepnięcia. W wypadku stosowania koncentratów rekombinowanego czynnika IX tak obliczoną dawkę należy pomnożyć przez zależny od wieku chorego i stosowanego preparatu współczynnik, który przedstawiono w tabeli II.

Tabela II. Wartości wskaźników odzysku przyrostowego dostępnych w Polsce preparatów rekombinowanego czynnika IX [29]

Table II. Incremental recovery rates of recombinant factor IX formulations available in Poland [29]

Wiek chorego [lat]	BeneFIX [j.m./kg]	Rixubis [j.m./kg]
< 12	1,4	1,4
≥ 12	1,3	1,1

Profilaktyka za pomocą czynników krzepnięcia o wydłużonym czasie półtrwania

W profilaktyce z zastosowaniem SHL (*standard half-life*) trzeba pamiętać, że najmłodszy chorzy z hemofilią A wymagają wstrzyknięć dożylnych koncentratu nawet co drugi dzień, a z hemofilią B 2 razy w tygodniu, co daje 104-183 podań rocznie i pozwala na stałe utrzymanie aktywności niedoborowego czynnika

> 1-2%. Tym samym dla pacjentów bardzo istotny jest dostęp do naczyń obwodowych, co szczególnie u najmłodszych i ich opiekunów jest bardzo obciążające. Leczenie to może się wiązać z poczuciem utraty wolności, niezależności i ograniczenia istotnych aktywności, co wpływa na niską ocenę jakości życia uwarunkowaną stanem zdrowia (*health-related quality of life* – HRQoL). Należy więc zwrócić uwagę, czy nadmierne obciążenie leczeniem nie prowadzi do pomijania podań koncentratów i do ograniczenia przestrzegania zaleceń, co może skutkować krwawieniami przebijającymi i uszkodzeniem narządu ruchu.

Odpowiedzią na te niedogodności było wytworzenie koncentratów o wydłużonym czasie półtrwania (*extended plasma half-life products* – EHL). Jest to grupa preparatów rekombinowanych czynników krzepnięcia (*recombinant clotting factor* – rCF), których czas półtrwania ($T_{1/2}$) wydłużono co najmniej 1,3-krotnie w porównaniu z koncentratami standardowymi (*standard half-life product* – SHL) [29, 30].

Modyfikacje cząsteczek rCF polegają na:

- fuzji z fragmentem Fc immunoglobuliny: efmoroctocog alfa, efrenonacog alfa,
- fuzji z rekombinowaną albuminą: albutreptonacog alfa,
- pegylacji (podłączeniu cząsteczki polietyloglikanu – PEG): ruriococog alfa pegol, danococog alfa pegol, turocog alfa pegol, nonacog beta pegol,
- przekształceniu dwułańcuchowej molekuly w jednołańcuchową – lonococog alfa.

Pozwoliło to wydłużyć $T_{1/2}$ koncentratów czynników VIII (FVIII) i IX (FIX) odpowiednio 1,3-1,7-krotnie oraz 4,3-5,3-krotnie, dzięki czemu w profilaktyce chorzy na hemofilię A mogą otrzymywać czynnik 2 razy w tygodniu, a w hemofilii B nawet raz na 7-14 dni [31, 32]. Szczegółową charakterystykę dostępnych obecnie preparatów EHL przedstawiono w tabeli III.

W opublikowanych badaniach klinicznych oraz doświadczeniach z codziennej praktyki udowodniono podobną skuteczność rekombinowanych czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu w zapobieganiu i leczeniu krwawień oraz profilaktyce okołozabiegowej, a także bezpieczeństwo EHL w porównaniu z dłuższymi stosowanymi SHL. Warto jednak zaznaczyć, że Europejska Agencja Leków nie dopuściła do stosowania u dzieci < 12. r.ż. wszystkich pegylowanych preparatów o wydłużonym czasie półtrwania obecnie zarejestrowanych dla dorosłych.

Wykazano też ich skuteczność w leczeniu profilaktycznym, w którym preparaty EHL-FVIII umożliwiają zmniejszenie rocznej liczby wstrzyknięć o 30%, a u chorych na hemofilię B może to być nawet 60%.

Co więcej, minimalne aktywności niedoborowego czynnika przed kolejnym podaniem (*trough level*) są wyższe i wynoszą odpowiednio 2-3% i 5-10% [31, 32].

W międzynarodowym konsensusie Iorio i wsp. dla większości pacjentów zalecają aktywności minimalne 1-3% [34]. Wyższe minimalne aktywności niedoborowego czynnika (3-5%) sugerowane są dla chorych ze stawami docelowymi lub artropatią, osób aktywnych fizycznie (a takie są wszystkie dzieci i nastolatki) oraz krwawiących przy niższych aktywnościach czynnika. Intensywną aktywność fizyczną przy leczeniu EHF-FVIII powinno się podejmować przy aktywnościach nie niższych niż 15% [34]. Zastosowanie EHF w profilaktyce u dzieci może zatem poprawić jej efektywność, przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz HRQoL pacjentów z hemofilią A lub B.

Przechodząc z profilaktyki SHL na profilaktykę EHL, zazwyczaj zmniejsza się częstość dawkowania czynnika VIII z 3 do 2 razy w tygodniu, a w przypadku FIX z 2 razy w tygodniu do jednego podania na 7-10 dni. Bardziej zindywidualizowaną terapię umożliwiają badania farmakokinetyczne oparte na modelach populacyjnych (WAPPS-Hemo, MyPKFiT), które pozwalają oszacować dawkę koncentratu i częstość jego podania niezbędną do osiągnięcia pożądanego *trough level* [6, 26, 27, 31, 32].

Najnowsza wersja wytycznych WFH zaleca pacjentom z ciężkim fenotypem hemofilii A i B profilaktykę koncentratami czynnika krzepnięcia (SHL lub EHL) według ich indywidualnych potrzeb i stylu życia, w dawkach i odstępach między dawkami, które pozwalają na wystarczającą aktywność niedoborowego czynnika przez cały czas, aby zapobiec wylewom krwi do stawów oraz krwawieniom samoistnym i przełamującym [6]. Ostatnio opracowano też minimalne i idealne aktywności czynników krzepnięcia potrzebne podczas uprawiania różnych aktywności fizycznych przez chorych na hemofilię w zależności od stanu ich stawów [35]. Autorzy zalecają, aby podczas ćwiczeń o niskim ryzyku (np. ćwiczenia w wodzie, *nordic walking*, rower stacjonarny) aktywność czynnika nie była niższa niż 7%, a najlepiej, żeby wynosiła 8,5-11% (odpowiednio u chorych bez artropatii i z artropatią). *Trough level* dla sportów o wysokim ryzyku (np. sporty kontaktowe, wspinaczka skałkowa, hulajnoga elektryczna) nie powinien być niższy niż 38-47%, a najlepiej, by był bliski 52-64% odpowiednio u pacjentów bez uszkodzenia stawów i z uszkodzeniem stawów [35].

Pełna realizacja nowo zdefiniowanych celów leczenia profilaktycznego EHL, z uwagi na wydłużony czas półtrwania oraz wyższe *trough level*, stanowi bardzo dobry wybór, choć jak dotychczas niedostępny dla polskich dzieci.

Tabela III. Podstawowe informacje dotyczące zarejestrowanych i będących w toku badań klinicznych koncentratów czynników krzepnięcia o wydłużonym czasie półtrwania na podstawie charakterystyk produktów leczniczych i piśmiennictwa [33]

Table III. Information on registered and on-going clinical trials of extended half-life coagulation factor concentrates based on product characteristics and literature [33]

Nazwa z badań klinicznych/ międzynarodowa/handlowa	Technologia otrzymywania	Linia ko- mórkowa	T _{1/2} dzieci (dorośli) [h]	Dawkowanie w profilakty- ce [j.m./kg]	Rejestracja u dzieci
rFVIII-Fc efmoroctocog alfa Eloctate/Elocta	fuzja cząsteczki rFVIII pozbawionej domeny B z fragmentem Fc IgG1	nerka embrionu ludzkiego	12,3-16 (19)	50 co 3-5 dni	PTP
BAX 855 rurioctog alfa pegol Adynovi/Advate	losowa pegylacja pełnołań- cuchowej cząsteczk rFVIII	jajnik chomi- ka chińskie- go	11,8-13,4 (14,7)	40-50 co 3-4 dni	od 12. r.ż.
BAY94-9027 damoctocog alfa pegol Jivi	dołączenie cząsteczki PEG do domeny C cząsteczki rF8 pozbawionej domeny B	jajnik chomi- ka chińskie- go	16,8 (17,4)	30-40 2 razy w tyg. 45-60 j. co 5 dni	od 12. r.ż.
N8-GP turoctocog alfa pegol Esperoct	dołączenie cząsteczki PEG do domeny C cząsteczki rFVIII ze zmodyfikowaną domeną B	jajnik chomi- ka chińskie- go	13,6-15,8 (19,9)	50 co 4 dni	od 12. r.ż.
rFVIII-Fc-VWF-XTEN (BIVV001) efanesoctocog alfa	fuzja cząsteczki rFVIII bez domeny B z podwójnym fragmentem Fc, domeną D'D3 czynnika von Wille- branda i 2 polipeptydów XTEN®	brak danych	(37,3)	w toku zaawansowa- nych badań klinicznych	
rFIX-Fc eftrenonacog alfa Alprolix	fuzja cząsteczki rFIX z frag- mentem Fc IgG1	nerka embrionu ludzkiego	66,5-82,2 (77,6)	50-60 co 7 dni 100 co 10 dni	PTP
rFIX-FP albutrepenomacog alfa Idelvion	fuzja cząsteczki rFIX z re- kombinowaną albuminą	jajnik chomi- ka chińskie- go	86,2-88,8 (95,3)	35-50 co 7 dni	PTP
N9-GP nanocog beta Rebinyn/Refixia	dołączenie cząsteczki PEG do domeny C cząsteczki rFIX	jajnik chomi- ka chińskie- go	103 115	40 co 7 dni	> 12. r.ż.

Skróty: PEG – polietyloglikan; PTP (*previously treated patients*) – pacjenci uprzednio leczeni rFVIII – rekombinowany aktywowany czynnik VIII.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE W ŁAGODNEJ POSTACI HEMOFILII A

W łagodnej postaci hemofilii A zamiast substytucji koncentratami czynników zaleca się podawanie 1-dezamino-8-D-arginino-wazopresyny (*1-deamino-8-D-arginine vasopressin* –DDAVP). Jest to syntetyczny analog naturalnego hormonu arginino-wazopresyny. Stwierdzono, że po zastosowaniu DDAVP dochodzi do wzrostu aktywności czynnika VIII oraz czynnika von Willebranda przez pobudzenie receptorów wazopresynowych typu 2 (V2) w szlaku zależnym od cAMP (cykliczny adenozyńmonofosforan). DDAVP powoduje uwalnianie zmagazynowanych w śródbłonku naczyniowym obu tych czynników (obserwuje się 2-6-krotny wzrost ich aktywności

w osoczu). Lek ten podaje się w dawce 0,3 µg/kg m.c., rozcieńczony w 50-100 ml 0,9% NaCl, we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 min [36]. Desmopresyna w postaci donosowej (spray) jest obecnie niedostępna, warto jednak pamiętać, że dawka jednorazowa dla dzieci to 150 µg, a dla dorosłych 300 µg.

LECZENIE POWIKŁAŃ HEMOFILII

Synowektomia radioizotopowa

U niektórych dzieci pomimo profilaktyki dostosowanej do ich trybu życia i zgodnej z możliwościami, które stwarza Terapeutyczny Program Lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia „Profilaktyka krwawień

u dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B^o – załącznik B.15, dochodzi do nawracających wylewów do stawów, co powoduje stopniowe narastanie artropatii hemofilowej [25]. U tych dzieci możliwe jest wykonanie synowektomii, czyli usunięcie lub destrukcja przerośniętej błony maziowej [37]. Ta metoda leczenia wykorzystywana jest w leczeniu wtórnej artropatii rozwijającej się w następstwie wylewów krwi u chorych z ciężkimi postaciami osoczowych skaz krwotocznych [38-40]. W zależności od zastosowanej metody usunięcia przerośniętej, zmienionej zapalnie błony maziowej synowektomię można podzielić na: otwartą chirurgiczną, artroskopową, radioizotopową i chemiczną. Obecnie grupa ekspertów rekomenduje wykonanie radiosynowektomii, co jest zgodne z zaleceniami WFH [6].

Wskazania do radiosynowektomii

Siła wskazań do wykonania radiosynowektomii zależy od częstości krwawień, stanu błony maziowej i zaawansowania zmian artropatycznych. Fernandez Palazzi zaproponował oparcie wskazań do zabiegu na 4-stopniowej skali zmian stawowych [41].

- I stadium – przejściowe zapalenie błony maziowej, krwawienia niepozostawiające trwałych uszkodzeń stawu, radiosynowektomia jest wskazana, jeśli w okresie 6 miesięcy dochodzi do co najmniej 3 krwawień do jednego stawu.
- II stadium – przewlekłe zapalenie błony maziowej z jej trwałym przerostem i ograniczeniem zakresu ruchów, radiosynowektomia jest w tych przypadkach leczeniem z wyboru.
- III stadium – przewlekła artropatia z zanikami mięśniowymi i zaburzeniem osi kończyny, radiosynowektomia jest leczeniem wspomagającym.
- IV stadium – zeszywnienie stawu, radiosynowektomia jest przeciwwskazana.

Należy podkreślić, że leczenie nawrotowych krwawień dostawowych (3 wylewy w ciągu 6 miesięcy), których nie udaje się kontrolować leczeniem substytucyjnym, powinno się rozpocząć od wykonania radiosynowektomii. Jeśli po zabiegu nie dochodzi do znacznego zmniejszenia częstości krwawień, wskazane jest jego powtórne wykonanie po 3 miesiącach. W przypadku nawracających krwawień po 3 zabiegach radiosynowektomii należy zakwalifikować pacjenta do synowektomii artroskopowej.

Wytworzenie inhibitora czynnika VIII/IX jako powikłanie leczenia hemofilii

Inhibitory czynnika VIII lub IX są przeciwciałami należącymi głównie do immunoglobulin klasy IgG (IgG4), hamującymi działanie czynnika VIII lub IX przez blokowanie aktywnych domen czynników [42]. Pojawienie się inhibitora skierowanego przeciwko osoczowemu czynnikowi krzepnięcia neutralizuje podawany leczniczo czynnik.

Inhibitor wykrywa się, wykorzystując czynnościową metodę Bethesda. Metoda ta, w modyfikacji Nijmegen, pozwala na stwierdzenie obecności przeciwciał oddziałujących z funkcjonalnymi domenami czynnika VIII lub IX. Osocze prawidłowe jest inkubowane z osoczem badanym w 37°C przez 2 godz., po czym mierzy się resztkową aktywność czynnika VIII lub IX w mieszaninie. Miano inhibitora określane jest w jednostkach Bethesda. Jedna jednostka Bethesda oznacza ilość przeciwciał, która inaktywuje 50% czynnika VIII lub IX [43].

Inhibitor czynnika VIII pojawia się u 15-30% pacjentów z ciężką postacią hemofilii A i zdecydowanie rzadziej, bo u 0,9-7% pacjentów z łagodną lub umiarkowaną hemofilią A. U pacjentów z hemofilią B częstość występowania inhibitora czynnika IX jest niska i dotyczy 1,5-3% chorych [44, 45].

Na wytworzenie inhibitora mają wpływ czynniki genetyczne i zewnętrzne. Do czynników genetycznych wpływających na wytworzenie inhibitora należą przede wszystkim rodzaj mutacji genu czynnika F8 lub F9. Mutacjami wysokiego ryzyka wystąpienia inhibitora są duże delecje i mutacje punktowe typu zmiany ramki odczytu i typu *nonsense*, a w przypadku genu F8 także inwersje w intronie 22 [46].

Wśród czynników zewnętrznych wymienia się dużą intensywność leczenia, stosowanie wysokich dawek czynnika krzepnięcia, współistniejący proces zapalny. Uważa się także, że pewien wpływ na powstanie inhibitora może mieć rodzaj podawanego preparatu (osoczopochodny vs rekombinowany) oraz wiek dziecka w chwili rozpoczęcia leczenia czynnikami krzepnięcia [47].

Na ogół inhibitor czynnika VIII lub IX pojawia się przed 50. dniem podania czynnika (dzień ekspozycji), najczęściej przed 20. dniem ekspozycji. W związku z powyższym Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej zalecają wykonywanie badań przesiewowych w kierunku obecności inhibitora u pacjentów z ciężką postacią hemofilii po każdych 10 dniach ekspozycji na czynnik VIII lub IX oraz co 3 miesiące, aż do osiągnięcia 50. dnia ekspozycji. Między 50. a 150. dniem ekspozycji zaleca się badania miana

inhibitora co 3 miesiące, a po 150. dniu co 6-12 miesięcy [48]. Oznaczenia antykoagulantu należy także wykonać przed każdym zabiegiem chirurgicznym oraz w przypadku nieskuteczności leczenia substytucyjnego z zastosowaniem standardowych dawek koncentratu czynnika VIII lub IX.

Inhibitory czynnika VIII lub IX występujące u chorych na hemofilię dzieli się na przejściowe, czyli takie, które ustępują samoistnie w ciągu 6 miesięcy przy niezmiennym leczeniu, lub inhibitory trwale [45]. Pacjenci z mianem inhibitora wyższym niż 5 j. Bethesda/ml po ekspozycji na czynnik krzepnięcia (lub stale) określani są mianem *high responders* (HR, „dobrze odpowiadający na bodziec antygenowy”). Ci, u których miano inhibitora jest stale niższe niż 5 j. Bethesda/ml oraz historyczna wartość inhibitora nigdy nie była wyższa niż 5 j. Bethesda/ml, określani są mianem „słabo odpowiadających na bodziec antygenowy”, czyli *low responders* (LR) [49, 50].

Mimo że w większości przypadków krwawienia u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem nie występują częściej niż u chorych bez inhibitora, należy pamiętać, że znacznie trudniej je opanować, szczególnie jeśli miano inhibitora jest wysokie.

Stosowanie koncentratów czynników VIII lub IX, nawet w dużych dawkach, jest nieskuteczne u pacjentów z wysokim mianem inhibitora (HR). U tych chorych w razie wystąpienia krwawienia stosowane jest leczenie omijające: zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII (aPCC; FEIBA) oraz rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa: NovoSeven). Koncentraty te aktywują krzepnięcie krwi z pominięciem etapu zależnego od obecności czynników VIII lub IX. Są one stosowane doustnie, najczęściej w następujących dawkach: aPCC 50-100 j./kg m.c. co 8-12 godz., a rFVIIa 90-120 µg/kg m.c. co 2-4 godz. lub 270 µg/kg m.c. w dawce jednorazowej [51-54].

Problemem w monitorowaniu leczenia czynnikami omijającymi jest brak badań oceniających ich działanie (poza niedostępnym w praktyce klinicznej testem generacji trombiny). Co więcej, odpowiedzi pacjentów z inhibitorem na każdy z powyższych preparatów omijających są różne i trudno je przewidzieć, dlatego w razie niepowodzenia leczenia jednym z nich możliwe jest zastosowanie obu preparatów jednocześnie lub sekwencyjnie, jeden po drugim [55].

Wywoływanie tolerancji immunologicznej (ITI)

Doraźnym celem leczenia pacjenta z hemofilią powikłaną inhibitorem czynnika VIII/IX jest zatrzymanie krwawienia, a także ewentualnie zapewnienie mu

hemostazy w trakcie zabiegu chirurgicznego. Celem długofalowym jest eliminacja inhibitora przez indukcję tolerancji immunologicznej (*immunotolerance induction* – ITI), która jest skuteczna u ok. 80% pacjentów z hemofilią A i u ok. 25-30% chorych z hemofilią B.

Obecnie za sukces ITI przyjmuje się niewykrywalne miano inhibitora (< 0,6 jB/ml), odzysk czynnika VIII w osoczu $\geq 66\%$ wartości należytnej, prawidłowy czas półtrwania cz. VIII (≥ 6 godz.) [56]. Osiągnięcie częściowej odpowiedzi na ITI definiuje się jako zmniejszenie miana inhibitora poniżej 5 jB/ml, odzysk czynnika VIII poniżej 66% wartości należytnej, przewidywany czas półtrwania czynnika VIII poniżej 6 godz. od podania oraz brak zwiększenia się miana inhibitora powyżej 5 jB/ml przez 6 miesięcy leczenia krwawień lub 12 miesięcy profilaktyki. Jako niepowodzenie leczenia określa się brak całkowitej lub częściowej skuteczności ITI w ciągu 33 miesięcy lub brak redukcji stężenia inhibitora przynajmniej o 20% w kolejnych badaniach w ciągu każdych 6 miesięcy (pomijając pierwsze 3 miesiące leczenia) [56].

U pacjentów z hemofilią B powikłaną wytwarzaniem inhibitora procedura ITI jest zbliżona do stosowanej u chorych na hemofilię A, ale możliwość wystąpienia powikłań w postaci reakcji anafilaktycznej lub zespołu nerczycowego jest tu wyższa [57, 58].

Profilaktyka lekami omijającymi u pacjentów z hemofilią powikłaną obecnością inhibitora czynnika VIII lub IX

Trwała obecność inhibitora czynnika VIII lub IX nie przekreśla szans pacjenta na prowadzenie u niego profilaktyki krwawień. Można ją prowadzić za pomocą koncentratu aktywowanego kompleksu zespołu protrombiny (aPCC) oraz rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa).

Preparaty te można zalecać u chorych z trwale utrzymującym się inhibitorem, jeśli indukcja tolerancji immunologicznej się nie powiodła, ponadto u tych chorych, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do ITI lub nie wyrazili zgody na ten rodzaj terapii, a także w trakcie ITI, jeśli u pacjentów występują nawracające krwawienia [51-54].

Profilaktykę z zastosowaniem aPCC należy rozpocząć od dawki 50 j./kg m.c. podawanej 3 razy w tygodniu przez okres 12 tygodni. Po tym okresie oceniany jest stan pacjenta w celu modyfikacji schematu leczenia, w zależności od obserwowanej odpowiedzi klinicznej. W wypadku wystąpienia dobrej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie częstości krwawień przynajmniej o 50% i/lub znaczna poprawa jakości

życia) należy kontynuować leczenie i schemat podawania leku przez kolejnych 12 tygodni, a następnie powtórzyć ocenę stanu klinicznego pacjenta.

Jeśli odpowiedź na aPCC jest niezadowolająca (tj. zmniejszenie częstości krwawień o mniej niż 50% i/lub brak znaczącej poprawy jakości życia), to należy zwiększyć dawkę preparatu do 85 j./kg m.c. 3 razy w tygodniu (lub co drugi dzień, zależnie od konieczności) przez kolejnych 12 tygodni, po czym ponownie ocenić stan kliniczny pacjenta. Jeżeli zwiększenie dawki okazało się skuteczne (dobra odpowiedź kliniczna zgodnie z powyższymi kryteriami), to kontynuuje się leczenie, nie zmieniając dawki. Jeśli nadal brak jest zadowolającej odpowiedzi, a krwawienia występują u chorego głównie w dni, kiedy aPCC nie jest podawany, należy rozważyć zwiększenie częstości infuzji. Jeżeli mimo zwiększenia dawki i częstości podawania leku nie uzyskuje się pożądanej odpowiedzi klinicznej, należy rozważyć inną strategię leczenia [59].

Profilaktyka lekami niebędącymi czynnikiem krzepnięcia u pacjentów z hemofilią powikłaną obecnością inhibitora czynnika VIII

W 2020 r. w Polsce wprowadzono do profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora nowy lek, niebędący czynnikiem krzepnięcia, emicizumab (Hemlibra®, F. Hoffmann La Roche, Bazylea, Szwajcaria). Emicizumab to rekombinowane monoklonalne, dwuswoiste, humanizowane przeciwciało, które wiążąc aktywny czynnik krzepnięcia IX z czynnikiem krzepnięcia X, przywraca zdolność generowania trombiny w osoczu pozbawionym VIII czynnika krzepnięcia. Lek podaje się podskórnie, w schemacie raz w tygodniu, raz na 2 tygodnie lub raz na 4 tygodnie, jedynie w ramach leczenia profilaktycznego [60-62].

Zgodnie z zapisami Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 emicizumab obecnie jest refundowany w grupie chorych na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem o wysokim mianie. Warunkiem włączenia leczenia jest nieskuteczne leczenie ITI. Zasady kwalifikacji pacjentów do długoterminowej profilaktyki krwawień z zastosowaniem emicizumabu są opisane w Narodowym Programie [25, 63]. Szczegółowy opis zaleceń dotyczących zastosowania emicizumabu w pediatrii znajduje się w oddzielnych rekomendacjach Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów [62] oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej [64].

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE U CHORYCH NA HEMOFILIĘ STOSOWANE PODCZAS KRWAWIENIA

We wszystkich przypadkach krwawień zewnętrznych, krwawienia ze śluzówek jamy ustnej, po ekstrakcjach zębów, krwawienia z nosa itp., w terapii wspomagającej u pacjentów z ciężkimi skazami krwotocznymi stosowane są leki antyfibrynolityczne. Hamując fibrynolizę, leki te utrzymują i stabilizują skrzep. Takim lekiem jest dostępny obecnie na polskim rynku kwas traneksamowy (Exacyl, Sanofi-Aventis). Kwas traneksamowy jest dostępny w postaci ampułki *i.v.* 1 g, tabletki 0,5 g, ampułki do picia 1 g/10 ml. Stosowany jest w dawce 20 mg/kg m.c. co 8 godzin przez 5-7 dni [65-67].

Aby zapewnić miejscową hemostazę, wykorzystuje się m.in. spongostan (głównie przy krwawieniu z nosa), kleje fibrynowe (przy ekstrakcji zęba), żełe płytkowe itp. Klej fibrynowy jest dwuskładnikowym preparatem pochodzenia biologicznego powstałym w wyniku połączenia *ex-tempore* równych objętości koncentratu fibrynogenu i roztworu trombiny [68]. Preparaty te przez utworzenie rusztowania dla formującego się skrzepu doprowadzają do jego wzmocnienia i stabilizacji.

SZCZEPIENIA U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ

Osoby chore na hemofilię powinny otrzymać wszystkie szczepienia obowiązkowe i zalecane dla ich grupy wiekowej (w tym przeciwko COVID-19), chyba że istnieją inne przeciwwskazania medyczne poza hemofilią. W celu redukcji ryzyka krwawienia szczepienie może być wykonane drogą podskórną w dniu podania brakującego czynnika krzepnięcia.

Jeśli drogą podania musi być wstrzyknięcie domięśniowe, należy przed nim podać dawkę koncentratu czynnika krzepnięcia oraz użyć najmniejszej dostępnej igły (rozmiar 25-27). Dodatkowo 5 min przed wstrzyknięciem szczepionki na miejsce wstrzyknięcia należy nałożyć okład z lodu i po iniekcji ucisnąć to miejsce przez co najmniej 10 min, aby zmniejszyć krwawienie i obrzęk.

Nie ma dowodów na to, że szczepienia zwiększają ryzyko wytworzenia się inhibitorów [69].

LECZENIE STOMATOLOGICZNE

W ramach opieki stomatologicznej zaleca się pierwszą wizytę u stomatologa w 6.-12. miesiącu życia. Ważny jest nadzór nad dziećmi przy myciu zębów

do 6. r.ż. Nie zaleca się płukania zębów po szczotkowaniu.

W razie konieczności ekstrakcji zębów musi być ona zawsze poprzedzona podaniem koncentratu czynnika VIII/IX w dawce 25-30 j./kg m.c. 30 min przed zabiegiem. Po ekstrakcji należy podawać leki antyfibrynolityczne przez 7-10 dni (pierwszą dawkę podaje się 2 godz. przed zabiegiem). Wskazane są także zaopatrzenie zębodołu spongostanem oraz dieta płynno-papkowata do zagojenia zębodołu.

W przypadku stomatologicznego leczenia zachowawczego, które nie dotyczy miazgi zęba, nie podaje się rutynowo koncentratów czynnika krzepnięcia [70-72].

REHABILITACJA RUCHOWA I AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA

Rehabilitacja ruchowa jest bardzo istotnym elementem kompleksowej opieki nad dzieckiem chorym na hemofilię. Jej celem jest wzmocnienie masy mięśniowej dziecka, co z jednej strony umożliwia mu aktywność na poziomie dzieci zdrowych, a z drugiej, wzmacniając masę mięśniową, zmniejsza ryzyko wylewu.

Chorym na hemofilię zaleca się uprawianie sportów bezkontaktowych, takich jak pływanie, spacer, jogging, jazda na rowerze, wioślarstwo, żeglarstwo czy tenis stołowy. Sporty wysoce kontaktowe i urazowe, takie jak piłka nożna, hokej, boks i zapasy, oraz sporty związane z dużymi prędkościami, np. narciarstwo, nie są zalecane ze względu na ryzyko wystąpienia urazów zagrażających życiu, chyba że chory otrzymuje profilaktykę dostosowaną do takich rodzajów aktywności i rozumie możliwe zagrożenie.

Przed podjęciem przez pacjenta nowego rodzaju aktywności fizycznej rodzic lub opiekun powinien się skonsultować z lekarzem lub fizjoterapeutą, aby omówić trafność wyboru w kontekście indywidualnych uwarunkowań oraz odpowiedniej profilaktyki [73, 74].

ROLA DIETY W KOMPLEKSOWEJ OPIECE NAD CHORYM NA HEMOFILIĘ

Nadwaga i otyłość są czynnikami ryzyka krwawień dostawowych. Ze względu na zmniejszenie aktywności ruchowej pacjentów z hemofilią w tej grupie chorych istnieje wysokie ryzyko nadwagi i otyłości. Jednym ze sposobów przeciwdziałania destrukcji stawów oraz zanikowi mięśni są odpowiednie ćwiczenia rehabilitacyjne, ale także utrzymanie właściwej diety, która zapewni chorym optymalne dostarczenie

kalorii oraz zachowanie masy mięśniowej na odpowiednim poziomie [75-77].

Tworząc dietę dla pacjenta z hemofilią, należy dbać o to, by kwasy tłuszczowe nie przekraczały 30% podaży energetycznej, nasycone kwasy tłuszczowe 10% całkowitej podaży energii u osób bez zaburzeń lipidowych, a u osób z dyslipidemią nasycone kwasy tłuszczowe należy ograniczyć maksymalnie do 7%. Węglowodany złożone powinny stanowić nawet 55% całej podaży energetycznej. Wśród nich powinny dominować cukry złożone, a cukry proste nie powinny przekraczać 10% podaży energetycznej. Ogólnie zaleca się, aby spożycie białka u chłopców 10-15-letnich z hemofilią wynosiło 0,84 g/kg m.c./dobę [78].

PORTY ŻYLNIE W LECZENIU CHORYCH NA HEMOFILIĘ

Intensyfikacja leczenia chorych na hemofilię ma także swe negatywne skutki, czego wyrazem są problemy z dostępem do naczyń obwodowych (duża częstość wkłuć). W związku z powyższym istotną opcją jest zakładanie dożylnych cewników centralnych (typu Port-A-Cath) u dzieci z ciężkimi osoczowymi skazami krwotocznymi [79, 80]. Zabieg implantacji cewnika centralnego powinien wykonać doświadczony zespół medyczny. Utrzymywanie cewnika centralnego sprzyja wystąpieniu wielu powikłań, takich jak zakażenie, niedrożność, zakrzepica [81].

Podawanie czynnika w większości przypadków odbywa się w warunkach domowych. Bardzo istotne jest szkolenie rodziców i opiekunów w zakresie prawidłowej obsługi cewnika centralnego w warunkach aseptyki i antyseptyki, z oceną drożności. Dopuszczenie do samodzielnego podawania czynnika powinno się odbyć po prawidłowym samodzielnym podaniu leku przez rodziców lub opiekunów w warunkach szpitalnych.

LECZENIE BÓLU

Podstawowym objawem krwawienia do stawu jest ostry i przewlekły ból. Najczęściej używanym lekiem w zwalczaniu bólu jest paracetamol. Przy braku skuteczności można stosować paracetamol z kodeiną 3-4 razy na dobę lub paracetamol z tramadolem 3-4 razy na dobę. Przy braku satysfakcjonującego efektu powyższych leków stosuje się paracetamol ze słabym opioidem, a jeśli nadal brak poprawy, wskazane jest zastosowanie silnego opioidu, podawanego zawsze w warunkach szpitalnych. Dzieciom poniżej 12. r.ż. nie należy podawać kodeiny [82, 83].

OPIEKA PSYCHOLOGICZNA

Każda choroba przewlekła, w tym także hemofilia, wiąże się z różnego rodzaju obciążeniami fizycznymi i psychicznymi, które utrudniają dziecku nie tylko realizację jego podstawowych potrzeb fizjologicznych, emocjonalnych, w tym poczucia bezpieczeństwa, miłości, przynależności, lecz także potrzeb wyższych, czyli osiągnięć, uznania, akceptacji, samorealizacji [84]. Monitorowanie stanu psychicznego dziecka chorego na hemofilię jest więc bardzo istotne. Choroba przewlekła wpływa na aktywność dziecka w szkole i w domu, na relacje z dorosłymi i relacje rówieśnicze [85]. Dziecko jako pacjent różni się znacząco od dorosłego chorego. Ma inne potrzeby rozwojowe, inne zdolności i mechanizmy regulowania emocji oraz inne możliwości radzenia sobie ze stresem. Doświadczenia i przeżycia dziecka silnie oddziałują na jego kształtujący się jeszcze bardzo dynamicznie obraz siebie oraz na jego formującą się osobowość.

Każde dziecko, które choruje na hemofilię, jest szczególnie narażone i podatne na urazy psychicz-

ne. Jako osoba często uzależniona od opieki rodziców i otoczenia dziecko w swej niesamodzielności może doświadczać poczucia bezradności, osamotnienia i lęku. Dziecko z hemofilią jest hospitalizowane od najmłodszych lat życia, a tym samym bardzo wcześnie w swoim rozwoju doświadcza wielu trudnych emocji: bólu, lęku i cierpienia, zmagając się z brakiem poczucia bezpieczeństwa i tęsknotą. Lęk, który mu towarzyszy, jest dla dziecka uczuciem bardzo przykrym. Jest on wyrazem jego poczucia zagrożenia, napięcia, niepokoju i bezradności. Intensywność tych uczuć często przekracza psychiczne możliwości poradzenia sobie z nimi [86-88]. Bardzo ważna jest zatem dostępność opieki psychologicznej, co zapewnia prawidłową, kompleksową opiekę nad chorym na hemofilię. Kompleksowa opieka nad dzieckiem chorym na hemofilię sprowadza się nie tylko do profilaktyki krwawień, większej dostępności do efektywnego leczenia substytucyjnego pozwalającego na minimalizowanie bólu, ale także ma na celu poprawę jakości życia dzieci chorych na hemofilię, która powinna być zbliżona do jakości życia dzieci zdrowych.

PIŚMIENNICTWO

- White G.C., Rosendaal F., Aledorf I.M. i wsp.: On behalf of factor VIII and factor IX Subcommittee. Definitions in haemophilia. Recommendations of the Scientific Subcommittee on Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 560.
- Online Mendelian Inheritance in Man: Entry 306700 – Hemophilia. <https://omim.org/entry/306700> [data dostępu: 02.02.2020].
- Windyga J., Łopaciuk S., Stefańska E.: Hemofilia i pokrewne skazy krwotoczne w Polsce. *Pol Arch Med Wew* 2004; 112: 1197-1202.
- Iorio A., Stonebraker J.S., Chambost H. i wsp.: Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a metaanalytic approach using national registries. *Ann Intern Med* 2019; 171 (8): 540-546.
- Windyga J.: Diagnostyka laboratoryjna zaburzeń hemostazy. [W:] B. Mariańska, J. Fabijańska-Mitek, J. Windyga (red.): *Badania laboratoryjne w hematologii*. Podręcznik dla słuchaczy studiów medycznych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003: 192-225.
- Srivastava A., Santagostino E., Dougall A. i wsp., WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors: WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26 (supl. 6): 1-158.
- Klukowska A.: Objawy kliniczne i przebieg hemofilii u dzieci (red.) R. Rokicka-Milewska. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1992: 68-75.
- Thomas A.E., Chalmers E.: The neonate with hemophilia. [W:] Ch.A. Lee, E.E. Berntorp, W.K. Hoots (red.): *Textbook of the hemophilia*. Wyd. II. John Wiley & Sons, New York 2010; 7: 17.
- Ljung R., Petrini P., Nilsson I.M.: Diagnostic symptoms of severe and moderate hemophilia A and B – a survey of 140 cases. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 196-200.
- Fischer K., van der Bom J.G., Mauser-Bunschoten E.P. i wsp.: The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood* 2002; 99: 2337-2342.
- Manco-Johnson M.J., Abshire T.C., Shapiro A.D. i wsp.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe haemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-544.
- Hoots W., Rodriguez N., Boggio L.: Pathogenesis of haemophilic synovitis: clinical aspects. *Haemophilia* 2007; 13 (s3): 4-9.
- Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada: Clinical practice guidelines. Hemophilia and von Willebrand's disease: 2. Management. Edition 2, Update 2, 1999.
- Windyga J., Stefańska E., Łopaciuk S. i wsp.: Stan narządu ruchu w wybranej grupie chorych na ciężką hemofilię. *Pol Arch Med Wew* 2005, 62: 6 (6).
- Azmar J.A., Magallon M., Querol F. i wsp.: Orthopedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia* 2000; 6: 170-175.
- Klukowska A.: Analiza zmian klinicznych wywołanych hemofilią u dzieci w aspekcie ich adaptacji socjalnej. Praca doktorska. AM, Warszawa 1989.
- Gamble J.G., Bellah J., Rimsky L.A. i wsp.: Arthropathy of the ankle in hemophilia. *J Bone Joint Surg* 1991; 73: 1008-1015.
- Dunkley S., Lam J.C.M., John M.J. i wsp.: Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia* 2018; 24 (3): 366-375.

19. Berntorp E., Boulyjenkov V., Brettler D. i wsp.: Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ* 1995; 73 (5): 691-701.
20. Soucie J.M., Nuss R., Evatt B. i wsp.: Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood* 2000; 96 (2): 437-442.
21. Colvin B.T., Astermark J., Fischer K. i wsp.: European principles of hemophilia care. *Haemophilia* 2008; 14 (2): 361-374
22. Adamowicz-Salach A.: Zasady stosowania preparatów krwiopochodnych u dzieci chorych na hemofilię i inne wrodzone osoczowe skazy krwotoczne. *Pediatr Pol* 1988; 63: 273-278.
23. Batorova A., Holme P., Gringeri A. i wsp. on behalf of The European Haemophilia Treatment Standardisation Board: Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia* 2012; 18 (5): 753-759.
24. Klukowska A.: Wrodzone osoczowe zaburzenia krzepnięcia krwi. [W:] A. Chybicka, K. Sawicz-Birkowska, B. Kazanowska (red.): *Onkologia i hematologia dziecięca*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2021; 2: 1039-1059.
25. Portal Gov.pl: Ministerstwo Zdrowia – Choroby nieonkologiczne. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne> [data dostępu: 2.02.2020].
26. Aplikacja myPKFiT. <https://fr-prd-hema.mypkfit.com/#/> [data dostępu: 2.02.2022].
27. WAPPS-Hemo. <https://www.wapps-hemo.org/> [data dostępu: 2.02.2022].
28. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp.: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX. Część I (wydanie zaktualizowane). *Acta Haematol Pol* 2016; 47: 1-29.
29. Pfizer Medical Information: Benefix dosage and administration (coagulation factor IX [recombinant]). <https://www.pfizermedicalinformation.com/en-us/benefix/dosage-admin> [data dostępu: 2.02.2022].
30. Mahlangu J., Young G., Hermans C. i wsp.: Defining extended half-life rFVIII – A critical review of the evidence. *Haemophilia* 2018; 24 (3): 348-358.
31. Mannucci P.M.: Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica* 2020; 105 (3): 545-553. doi: 10.3324/haematol.2019.232132.
32. Chowdary P.: Extended half-life recombinant products in haemophilia clinical practice – Expectations, opportunities and challenges. *Thromb Res* 2020; 196: 609-617. doi: 10.1016/j.thromres.2019.12.012.
33. Konkle B.A., Shapiro A.D., Quon D.V. i wsp.: BIVV001 fusion protein as factor VIII replacement therapy for hemophilia A. *N Engl J Med* 2020; 383 (11): 1018-1027.
34. Iorio A., Iserman E., Blanchette V. i wsp.: Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. *Haemophilia* 2017; 23 (3): e170-e179.
35. Martin A., Burke T., Asghar S. i wsp.: Understanding minimum and ideal factor levels for participation in physical activities by people with haemophilia: an expert elicitation exercise. *Haemophilia* 2020; 26 (4): 711-717. doi: 10.1111/hae.13985.
36. Seary M.E., Feldman D., Carcao M.D.: DDAVP responsiveness in children with mild or moderate haemophilia A correlates with age, endogenous FVIII: C level and with haemophilic genotype. *Haemophilia* 2012; 18 (1): 50-55.
37. Rodriguez-Merchan E.C., Valentino L.A.: Safety of radiation exposure after radiosynovectomy in paediatric patients with haemophilia. *Haemophilia* 2015; 21: 411-418.
38. Łaguna P., Żbikowski P., Ćwikła J.B. i wsp.: Radiosynovektomia u dzieci z artropatią hemofilową z wykorzystaniem ¹⁸⁶Re. *Nowa Pediaatria* 2010; 14 (4): 115-120.
39. European Association of Nuclear Medicine: EANM Procedure Guidelines for radiosynovectomy. 2002. http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_synovectomy.pdf [data dostępu: 3.05.2020].
40. Zulfikar B., Turkmen C., Kilicoglu O. i wsp.: Long-term outcomes in haemophilic synovitis after radiosynovectomy using rhenium-186: a single-centre experience. *Haemophilia* 2013; 19 (2): 275-280.
41. Fernandez-Palazzi F., Bosch N.B., Vargas A.F.: Radioactive synovectomy in hemophilic haemarthrosis: follow-up 50 cases. *Scand J Haematol* 1984; 33: 291-300.
42. Ananyevan N.M., Lacroix-Desmazes S., Hauser C.A.: Inhibitors in hemophilia A: mechanisms of inhibitor, management and perspectives. *Blood Coag Fibr* 2004; 15: 109-124.
43. Kasper C.K., Aledort L., Aronson D.: Proceedings a more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 43: 612-620.
44. Ehrenforth S., Kreutz W., Scharrer I.: Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in Hemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 594-598.
45. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A.: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. *Acta Haematol* 2008; 39 (3): 565-578.
46. Giannelli F., Green P.M., Sommer S.S.: *Haemophilia B* (6th ed): a data base of point mutations and short additions and deletions. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 103-118.
47. Kurnik K., Bidlingmaier C., Engl W. i wsp.: New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia* 2010; 16: 256-262.
48. Łaguna P.: Profilaktyka u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2011; 30 (177): 211-214.
49. Paisley S., Wight J., Currie E. i wsp.: The management of inhibitor in haemophilia A: introduction and systematic review of current practice. *Haemophilia* 2003; 9: 405-417.
50. Berntorp E., Shapiro A., Astermark J. i wsp.: Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006; 12 (s6): 1-7.
51. Łaguna P., Mital A.: Single higher dose of recombinant activated factor VII in the treatment of hemorrhages in patients with hemophilia complicated by inhibitors. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2012; 21 (4): 519-524.
52. Konkle B.A., Ebbesen L.S., Erhardtsen E. i wsp.: Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (9): 1904-1913.
53. Leissinger C., Gringeri A., Antmen B. i wsp.: Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011; 365 (18): 1684-1692.
54. Astermark J., Donfield S.M., DiMichele D.M. i wsp.: A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109 (2): 546-551.

55. Seaman C.D., Ragni M.V.: Sequential bypassing agents during major orthopedic surgery: a new approach to hemostasis. *Blood Adv* 2017; 1 (17): 1309-1311.
56. Astermark J., Morado M., Rocino A.: Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2006; 12: 363-371.
57. Klukowska A., Laguna P., Waleszkiewicz-Majewska B.: Successful immune tolerance induction in two boys with haemophilia B and inhibitory antibodies. *Haemophilia* 2012; 18 (3): 67-69.
58. Santoro C., Quintavalle G., Castaman G. i wsp.: Inhibitors in hemophilia B. *Semin Thromb Hemost* 2018; 44 (6): 578-589.
59. Perry D., Berntorp E., Tait C.: FEIBA prophylaxis in haemophilia patients: a clinical update and treatment recommendations. *Haemophilia* 2010; 16: 80-89.
60. Young G., Liesner R., Chang T. i wsp.: A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019; 134 (2): 2127-2138.
61. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B. i wsp.: Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377 (9): 809-818.
62. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp.: Emicizumab (Hemlibra®) in hemophilia A patients with inhibitors against factor VIII – guidelines of the Group for Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine. *Journal of Transfusion Medicine* 2020; 13 (3): 165-175.
63. Batsuli G., Zimowski K., Tickle K.: Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia* 2019; 25: 789-796.
64. Młynarski W., Balwierz W., Bobrowska H. i wsp.: Zastosowanie emicizumabu w leczeniu profilaktycznym dzieci i nastolatków z hemofilią A: Stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. *Przegl Pediatr* 2022; 30 [w druku].
65. Mannucci P.M.: Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998; 339 (4): 245-253.
66. Coetzee M.J.: The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13 (4): 443-444.
67. Frachon X., Pommereuil M., Berthier A.M. i wsp.: Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99 (3): 270-275.
68. Goczyńska P., Lasocka J., Lachert E.: Kleje fibrynowe – aktualny stan wiedzy. *Journal of Transfusion Medicine* 2021; 14 (4): 226-238.
69. Platokouki H., Fischer K., Gouw S.C. i wsp.: Vaccinations are not associated with inhibitor development in boys with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2018; 24 (2): 283-290.
70. Kalsi H., Nanayakkara L., Pasi K.J. i wsp.: Access to primary dental care for patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2012; 18 (4): 510-515.
71. Friedman M., White B., Dougall A.J.: An audit of the protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *J Disab Oral Health* 2009; 10 (4): 151-155.
72. American Academy of Pediatric Dentistry: Guideline on caries – risk assessment and management for infants, children, and adolescents. *Pediatr Dent* 2015; 37 (Special issue): 132-139.
73. Blamey G., Forsyth A., Zourikian N. i wsp.: Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia a global perspective. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 5): 136-145.
74. Donaldson J., Goddard N.: Compartment syndrome in patients with haemophilia. *J Orthop* 2015; 12 (4): 237-241.
75. Łaguna P., Albrecht K., Matysiak M.: Rola leczenia żywieniowego dzieci z wrodzonymi skazami krwotocznymi. *Nowa Pediatria* 2019; 1: 13-20.
76. Kujala U.M.: Evidence on the effects of exercise therapy in the treatment of chronic disease. *Br J Sport Med* 2009; 43: 550-555.
77. Cermak N.M., Res P.T., De Groot L.C.P.G.M. i wsp.: Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance type exercise training: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 1454-1464.
78. Bułhak-Jachymczyk B.: Białko. [W:] Jarosz M., Bułhak-Jachymczyk B. (red.): Normy żywieniowe człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 32-90.
79. Liesner R.J., Vora A.J., Hann I.M. i wsp.: Use of central venous catheters in children with severe congenital coagulopathy. *Br J Haematol* 1995; 91: 203-207.
80. Ljung R., Petrini P., Lindgren A.K. i wsp.: Implantable central venous catheters facilitates prophylactic treatment in children with haemophilia. *Acta Paediatr* 1992; 81: 918-920.
81. Warrier I., Baird-Cox K., Lusher J.M.: Use of central venous catheters in children with haemophilia: one haemophilia treatment centre experience. *Haemophilia* 1997; 3: 194-198.
82. Humphries T.J., Kessler C.M.: Managing chronic pain in adults with haemophilia: current status and call to action. *Haemophilia* 2015; 21 (1): 41-51.
83. Holstein K., Klamroth R., Richards M. i wsp.: Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia* 2012; 18 (5): 743-752.
84. Zbrożek J.: Psychologiczne problemy dziecka przewlekłe chorego i jego rodziny. [W:] Matysiak M. (red.): Hematologia w praktyce pediatrycznej [Biblioteka Pediatri 41]. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002: 137-152.
85. Szaniawska-Thiel M., Łaguna P.: O potrzebie pomocy psychologicznej dziecku choremu na hemofilię i jego rodzinie. *Psychiatr Pol* 2007; 41 (6): 813-825.
86. Evans M., Cottrell D., Shiach C.: Emotional and behavioural problems and family functioning in children with haemophilia: a cross-sectional survey. *Haemophilia* 2000; 6: 682-687.
87. Logan F., Gibson B., Hann I. i wsp.: Children with haemophilia: same or different? *Child Care Health Develop* 1993; 19: 261-273.
88. Centers for Disease Control and Prevention: Health-Related Quality of Life (HRQOL). <https://www.cdc.gov/hrqol/index.htm> [data dostępu: 18.11.2019].

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. PAWEŁ ŁAGUNA

Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii i Klinicznej i Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Żwirki i Wigury 62 a, 02-091 Warszawa