

Pregledni članek / Review article

SODOBNA OBRAVNAVA BOLNIKA S HEMOFILIJO A TEŽKE STOPNJE

CONTEMPORARY MANAGEMENT OF SEVERE HAEMOPHILIA A

B. Faganel Kotnik, H. Košir, L. Slemenšek

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

IZVLEČEK

V Sloveniji so bolniki s hemofilijo deležni celostne obravnave v sklopu Centra za celostno oskrbo hemofilikov. Obravnava obsega preprečevanje in zdravljenje krvavitev, hematološko oskrbo pri diagnosticiranju in kirurških posegih, natančen nadzor pri pojavljanju krvavitev, organiziranje in spremljanje zdravljenja na domu, izvajanje preiskav za ugotavljanje inhibitorjev, oceno stanja kosti in mišic, ortopedsko obravnavo, izvajanje fizioterapije, reševanje čustvenih in duševnih težav ter nudenje genetskega svetovanja. Pri tem sodeluje celoten zdravstveni tim, v katerem ima zelo pomembno vlogo diplomirana medicinska sestra.

Bolniki s težko hemofilijo A so deležni preventivnega nadomestnega zdravljenja s koncentratom FVIII, s čimer preprečujemo krvavitve v sklepe in mišice, ki lahko vodijo v trajno okvaro sklepov in invalidnost. Z nadomestnim zdravljenjem tudi zmanjšamo tveganje za nastanek življenje ogrožajočih krvavitev in izboljšamo kakovost življenja bolnikov, z zgodnjim in postopnim pričetkom preventivnega zdravljenja pa morda vplivamo tudi na zmanjšanje tveganja za nastanek protiteles proti vbrizganemu FVIII, ki so danes najresnejši in najpomembnejši zaplet zdravljenja hemofilije. Zahvaljujoč sodobni obravnavi, ki poteka ambulantno, hemofiliki v Sloveniji danes živijo kakovostno in ustvarjalno življenje ter dosežejo primerljivo starost kot vrstniki brez motnje strjevanja krvi.

Ključne besede: hemofilija, preventivno zdravljenje, kakovost življenja.

ABSTRACT

In Slovenia, patients with haemophilia are treated in the Haemophilia Comprehensive Care Centre. This treatment includes prevention and treatment of bleeding, haematological care in diagnostic and surgical in-

terventions, precise monitoring of the occurrence of bleeding, organising and monitoring of self-treatment at home, conducting investigations to determine inhibitors, assessment of bones and muscles, orthopaedic treatment, implementation of physiotherapy, resolving emotional and psychological problems and providing genetic counselling. This involves the entire medical team, in which the graduate nurse has a very important role.

Patients with severe haemophilia A receive preventive replacement therapy with concentrates of FVIII, which prevents bleeding into joints and muscles, which can lead to permanent joint damage and disability, reduces the risk of life-threatening bleeding and improves the quality of life. The early and gradual introduction of preventive therapy may also reduce the risk of the development of inhibitors against the injected FVIII. Today, these are the most serious and most important complications of haemophilia treatment. Thanks to contemporary management, haemophiliacs are treated mainly in the outpatient clinic and live quality and creative lives and reach a comparable age to their peers without a bleeding disorder.

Key words: haemophilia, preventive treatment, quality of life.

UVOD

V Sloveniji bolnike s hemofilijo obravnavamo v ambulantni za hematologijo in onkologijo na Kliničnem oddelku za otroško hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike in v ambulantni za hematološke bolezni na Kliničnem oddelku za hematologijo Interne klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Deležni so celostne obravnave v skladu z mednarodnim certifikatom evropske mreže za hemofilijo EUHANET (angl. *EUropean HAemophilia NETwork*) za Center za celostno oskrbo hemofilikov (angl. *Haemophilia Comprehensive Care Center*, HCCC), ki smo ga pridobili leta 2014. Znano je namreč, da je zdravljenje hemofilije najbolj uspešno, če so bolniki deležni obravnave v centru s celostno oskrbo (1). Celostna obravnava obsega preprečevanje in zdravljenje krvavitev, hematološko oskrbo pri diagnosticiranju in kirurških posegih, natančen nadzor pri pojavljanju krvavitev, organiziranje in spremljanje zdravljenja na domu, izvajanje preiskav za ugotavljanje inhibitorjev, oceno stanja kosti in mišic, ortopedsko obravnavo, izvajanje fizioterapije, reševanje čustvenih in duševnih težav ter nudenje genetskega svetovanja. Pri tem sodeluje celoten zdravstveni tim, v katerem ima zelo pomembno vlogo diplomirana medicinska sestra (2).

ZDRAVLJENJE HEMOFILIJE A TEŽKE STOPNJE

Hemofilija A težke stopnje je prirojena motnja strjevanja krvi, ki nastane zaradi mutacije v genu, ki nosi zapis za faktor (F) VIII, beljakovino, ki sodeluje pri učvrstitvi krvnega strdka. Za motnjo so značilne krvavitve v velike sklepe in mišice ter prekomerne krvavitve po operaciji ali poškodbi.

Zdravljenje hemofilije A težke stopnje vključuje redno vbrizgavanje manjkajočega FVIII v veno, običajno trikrat tedensko ali vsak drugi dan. S t. i. preventivnim zdravljenjem preprečujemo spontane krvavitve v sklepe in mišice ter mikrokrvavitve, ki lahko vodijo v trajno okvaro sklepov in invalidnost, ki je eden izmed najpomembnejših zapletov hemofilije (3). Poleg tega s preventivnim zdravljenjem zmanjšamo tveganje za nastanek življenja ogrožajočih krvavitev ter izboljšamo kakovost življenja bolnikov, saj so danes omejitve, ki jih je še pred nekaj leti povzročala hemofilija, bistveno manjše (4). Raziskujejo tudi, ali lahko z zgodnjim in postopnim pričetkom preventivnega zdravljenja v nizkih odmerkih ob odsotnosti krvavitev zmanjšamo tveganje za nastanek nevtralizirajočih protiteles proti vbrizganemu FVIII, t. i. inhibitorjev (5), ki so danes najresnejši in najpomembnejši zaplet zdravljenja

hemofilije. Inhibitorji proti FVIII povzročijo, da je nadomestno zdravljenje s FVIII slabše učinkovito ali celo neučinkovito, zato je zdravljenje krvavitvev pri osebi s hemofilijo, ki ima inhibitorje, bistveno bolj zapleteno in dražje.

Poznamo primarno preventivno zdravljenje, tj. dolgotrajno redno preventivno zdravljenje s FVIII, ki se začne pred klinično jasno drugo večjo krvavitvijo v veliki sklep (gleženj, koleno, komolec, rama) pred 3. letom starosti in ob odsotnosti bolezenskih sprememb v sklepu, ko hemofilik prejema FVIII v povprečju trikrat na teden (2). V Sloveniji izvajamo primarno dolgotrajno preventivno zdravljenje od leta 1996.

Zgodnje primarno dolgotrajno preventivno zdravljenje smo v Sloveniji uvedli leta 2010. V tem primeru pričnemo s postopnim zdravljenjem z nizkimi odmerki FVIII sprva enkrat tedensko, nato pa postopno pogosteje, še pred prvo krvavitvijo v veliki sklep, ki se navadno zgodi, ko otrok shodi (5).

Sekundarno preventivno zdravljenje je redno dajanje manjkajočega faktorja, ki se začne po dveh krvavitvah ali več v veliki sklep, vendar pred začetkom bolezni v sklepih.

Terciarno preventivno zdravljenje je redno nadomestno zdravljenje, ki se začne po ugotovljenih spremembah v sklepih in s katerim preprečimo ali upočasnimo nadaljnje okvare ter izboljšamo kakovost življenja (2).

Z zgodnjim primarnim preventivnim zdravljenjem skušamo s postopnim dajanjem nizkih odmerkov FVIII imunski sistem »navaditi« na vnešeno tujo beljakovino in tako zmanjšati tveganje za razvoj inhibitorjev (5). Zaželeno je, da se v času, ko je tveganje za razvoj inhibitorjev največje, izogibamo t. i. nevarnim imunskim dogodkom, kot so operativni posegi, okužbe in hujše krvavitve, o negativni vlogi cepljenja v tem času pa v najnovejših poročilih ni jasnih dokazov.

Za uspešno izvajanje primarnega preventivnega zdravljenja moramo starše in/ali bolnika poučiti, zakaj je nadomestno zdravljenje kljub odsotnosti težav nujno potrebno (4). Poleg načrta zdravljenja in psihološkega pristopa, ki je pomemben za dosledno izvajanje preventivnega zdravljenja, je v prvih letih znaten del obravnave v rokah diplomiranih medicinskih sester, ki izvajajo intravensko vbrizgavanje ter starše oz. kasneje bolnika poučujejo in usposobijo za samozdravljenje na domu. Možnost samozdravljenja na domu bistveno izboljša kakovost življenja bolnikov in predvsem omogoča hitro ukrepanje v primeru akutne krvavitve ali poškodbe.

Diplomirana medicinska sestra starše priuči, kako se predpisani nadomestni faktor strjevanja pravilno pripravi in kje ga je potrebno shranjevati. Nauči jih, kako izberejo ustrezno veno ter nato uspešno in pravilno uvedejo iglo v obliki metuljčka, vbrizgajo nadomestni faktor in iglo odstranijo. Seznanj jih tudi, kako ustrezno ravnati z uporabljenimi pripomočki in priborom. Ob rednih srečanjih prepoznava morebitne težave ali stiske, ki jih posreduje lečečemu hematologu, s katerim tvorno sodeluje pri zdravstveni vzgoji otrok in staršev. Zdravljenje na domu dosledno dokumentiramo na posebej prilagojenem obrazcu, ki ga mesečno pošiljamo v administracijo Nacionalnega centra za hemofilijo. S tem zagotavljamo natančen nadzor nad porabo pripravkov in popolno sledljivost porabljenih pripravkov (2, 6). Preskušamo tudi aplikacijo, ki bo preko pametnega telefona omogočala neposreden prenos podatkov v bolnikovo dokumentacijo.

ŽILNI PRISTOP

Pri izvajanju preventivnega zdravljenja je bistvena izbira ustreznega venskega dostopa, saj zdravljenja, ki je dolgotrajno, ne smemo prekiniti.

Prva izbira je periferni venski dostop, pri katerem lahko uporabimo žile na zgornjih in spodnjih udih ali na skalpu. Pri majhnih otrocih je iskanje primer-

nega dostopa pogosto zelo zahtevno. Pomagamo si lahko s pripomočki, kot je infrardeča luč VeinViewer®, ki omogoča pogled na potek perifernih ven s presvetlitvijo kože. Edukacijo staršev za samozdravljenje na domu izvajajo diplomirane medicinske sestre na oddelku. Sprva se starši intravenskega dajanja priučijo na plastičnih pripomočkih, ki jih posojamo tudi na dom. Ko starši usvojijo tehniko zbadanja na pripomočkih, preidemo na učenje na otroku, ki ga izvajamo ob dnevih, predvidenih za preventivno zdravljenje. Pomembno je, da uporabljamo iglo v obliki metuljčka, velikosti 25 G (gauge). Ob uvajanju zdravljenja svetujemo, da mesta, ki jih bomo zbadali, 20 minut pred tem namažemo s kremo z lokalnim anestetikom (EMLA®), s čimer zmanjšamo otrokovo bolečino. Ko so otroci večji, za vbrizgavanje navadno uporabljamo isto veno, najpogosteje na hrbtišču dlani ali v pregibu komolca, saj začetni del vene, kjer zbadamo, zaradi pogostih dajanj otrdi in se nekoliko razširi ter tako omogoča lažji vbod. Hkrati je koža zaradi pogostih vbodljajev tudi manj občutljiva na bolečino.

Slabo razvito periferno žilje je stres za otroka, starše in tudi za negovalno osebje. Centralni venski dostop (CVD) za vbrizgavanje nadomestnega faktorja uporabljamo izjemoma pri majhnih otrocih, pri katerih periferni žilni pristop ni mogoč (7, 8). CVD je varen, učinkovit in namenjen pogostemu vbrizgavanju nadomestnega faktorja. Najpogosteje uporabljamo centralni venski kateter s podkožnim prekatom (CVKPP) oz. PORT (angl. *Port-a cath*). Odločitev, ali je vstavitve CVKPP za otroka primerna rešitev, je odvisna od razvitosti in kakovosti perifernih ven, tveganja za razvoj inhibitorjev ter odnosa staršev do CVKPP in njihove pripravljenosti za sodelovanje in učenje samostojnega vbrizgavanja z aseptično tehniko. Pri tem je pomembno, da upoštevamo možnost morebitnih zapletov pri uporabi in vzdrževanju prehodnosti CVKPP (8).

Najpogostejša zapleta CVKPP sta okužba in tromboza. Izsledki najnovejših kliničnih raziskav kažejo, da se stopnja okužb krvi, povezanih s CVKPP,

pri hemofilikih giblje med 0,22 in 3,4 epizod na 1000 katetrskih dni (9–14). Če torej otrok potrebuje CVKPP, so neobhodni temeljita in dolgotrajna zdravstvena vzgoja staršev, nadzor glede ravnanja s CVKPP (8) in natančna navodila za ukrepanje ob sumu na okužbo. Okužba namreč ni le resen, lahko celo življenje ogrožajoč zaplet, ki zahteva bolnišnično zdravljenje, ampak tudi dejavnik tveganja za nastanek inhibitorjev. Pri hemofilikih, ki imajo vstavljen CVKPP zaradi programa indukcije imunske tolerance (angl. *immune tolerance induction, ITI*), pa okužba največkrat poslabša uspešnost zdravljenja.

Ker je CVKPP za organizem tujek in lahko sam po sebi poveča tveganje za nastanek inhibitorjev, ga vstavimo po tehtnem premisleku, ko redno dajanje na drug način ni mogoče. Po možnosti ga ne vstavljamo v prvih 50. dneh izpostavitve FVIII (angl. *exposure days, ED*), da se izognemo obdobju, ko je tveganje za pojav inhibitorjev največje. Vstavitve CVKPP moramo skrbno načrtovati in zagotoviti nadomeščanje FVIII v bolusih ali s kontinuirano infuzijo 3–5 dni, s čimer vzdržujemo ustrezno hemostatsko območje.

Redkejši način zanesljivega venskega pristopa je kirurška izdelava arteriovenske fistule (AVF) v pregibu komolca, ki jo izvajajo v HCCC v Milanu. Tveganje za okužbo je pri AVF bistveno manjše, pristop k dajanju pa lažji kot pri CVKPP, saj je enak oskrbi običajnih perifernih ven. Zaradi večjega tveganja za nastanek tromboze moramo upoštevati navodila o prebrizgavanju po dajanju FVIII ter poskrbeti za nadzor in takojšnje ukrepanje ob prvih znakih težav pri oskrbi. Redkejši zapleti so kratkotrajna prehodna slabša prekrvitev distalnega dela uda, asimetrija v obsegu zgornjih udov ter anevrizemska razširitev AVF. Poseg moramo načrtovati dovolj zgodaj, saj mora AVF za delovanje dozoreti, kar v povprečju traja 2–3 mesece. Če ga načrtujemo, v tem času za dajanje ne smemo uporabljati ven zgornjih udov. Tudi pri izdelavi AVF je potrebno nekajdnevno nadomestno zdravljenje, s čimer preprečimo pooperativno krvavitev. Ko so periferne vene dovolj razvi-

te, AVF operativno prekinemo in nato uporabljamo običajne periferne vene (15).

Vbrizgavanje nadomestnega faktorja strjevanja krvi in učenje samovbrizgavanja izvajajo diplomirane medicinske sestre preko hematološke ambulante na KOOHO. Učenje vbrizgavanja poteka v dopoldanskem času, v popoldanskem in nočnem času pa ob težavah pri samovbrizgavanju in potrebi po nadomestnem faktorju bolnike oskrbi dežurna diplomirana medicinska sestra v sodelovanju z ostalim zdravstvenim osebjem.

INHIBITORJI

Inhibitorji pri hemofiliji A težke stopnje so protitelesa razreda IgG, ki zavirajo delovanje FVIII, ki ga hemofilik prejme v veno. So najresnejši zaplet zdravljenja in se pojavijo pri 20–30 % oseb s hemofilijo A težke stopnje (16, 17). Nastanejo zaradi kompleksnega součinkovanja genetske predispozicije in dejavnikov, povezanih z zdravljenjem.

Znano je, da se inhibitorji pogosteje pojavljajo pri afriški in hispanski rasi (18), če so v rodbini prisotne osebe, ki so razvile inhibitorje proti FVIII. Pogostejši so pri določenih mutacijah gena, ki nosi zapis za FVIII, ter pri določenih razredih kompleksa glavnih histokompatibilnih genov (MHC) in polimorfizmih genov, ki kodirajo imunski odgovor (IL-10, TNF, CTLA4) (19).

Najpogosteje se razvijejo v prvih 20–50 ED FVI-II, nato pa se tveganje postopno zmanjšuje do 150. ED, ko je tveganje za razvoj inhibitorjev proti FVIII znatno manjše (20). Tveganje za nastanek inhibitorjev se ponovno poveča po 60. letu starosti (21) ter ob vsakem intenzivnem nadomestnem zdravljenju s FVIII (če traja več kot 5 dni) (22), če je potrebno zdravljenje s FVIII v zgodnji starosti ali če je ob nadomestnem zdravljenju prisotna okužba ali vnetje. Na razvoj inhibitorjev pomislimo, če nadomestno

zdravljenje s FVIII ni klinično učinkovito, kot bi pričakovali glede na predpisani režim zdravljenja, če ugotavljamo neustrezen laboratorijski odziv (dvig aktivnosti FVIII po infuziji koncentrata, razpolovni čas FVIII), lahko pa inhibitorje ugotovimo ob rednih kontrolnih pregledih krvi, ki jih izvajamo sprva pogosto (pred vsakim 4. ED prvih 20 ED, nato vsakih 8–10 ED naslednjih 150 ED), kasneje pa na 6 mesecev oz. redno enkrat letno, vedno pa tudi pred operativnimi posegi in po njih (22).

Periferni venski pristop je zlati standard tudi v primeru intenzivnega zdravljenja, kot ga zahteva zdravljenje inhibitorjev proti FVIII v programu ITI. Trajnejši venski pristopi so izhod v sili, saj sta centralni venski pristop preko perifernih ven (PICC-line) in CVKPP kot tujek dodaten dejavnik tveganja za nastanek inhibitorjev in lahko prispevata k manjši uspešnosti ITI tudi ob odsotnosti okužbe. Tveganje za okužbe je glede na intenzivno uporabo žilnih pristopov v programu ITI povečano, manj pogosto pa lahko pride do nastanka strdka, zato veno po vsakem dajanju prebrizgamo s prednapolnjeno brizgo s fiziološko raztopino.

Za heparinizacijo najpogosteje uporabljamo 3–5 ml heparinizirane raztopine (10–100 IE heparina/ml) (23). Alternativna vrsta zanesljivega venskega pristopa je izdelava AVF, ki omogoča nekaj let trajajoča vbrizgavanja. Starši se je priučijo in jo izvajajo na domu.

V primeru inhibitorjev je indicirana čim prejšnja uvedba ITI, s katero želimo »preplaviti« imunski sistem s FVIII v tolikšni meri, da se imunski odziv izčrpa. Uspešna je v 70–80 % (24). Predpisujemo FVIII v odmerku 100 IE/kg TT na 12 ur ali na 24 ur vsak dan ob isti uri. V primeru učinkovitosti ITI laboratorijsko sprva ugotavljamo zmanjšanje inhibitorjev, nato pa je do popolnega uspeha potrebna tudi normalizacija farmakokinetičnih parametrov FVIII (*in vivo recovery* in razpolovni čas) (25). Program ITI traja 6–12 mesecev, lahko celo 3 leta ali dlje.

V času ITI je prisotno večje tveganje za spontane in s poškodbo povzročene krvavitve, zato moramo v nekaterih primerih poskrbeti za redno vbrizgavanje enega izmed obvodnih hemostatskih zdravil (koncentrat protrombinskega kompleksa FEIBA® ali aktivirani rekombinantni FVII NovoSeven®).

STANJE V SLOVENIJI

V Registru hemofilikov je v Sloveniji v letu 2017 zabeleženih 191 bolnikov s hemofilijo A in 25 bolnikov s hemofilijo B. Center za hemofilijo ima sedež na Pediatrični kliniki, kjer vodimo 34 bolnikov s težko obliko hemofilije A, 4 bolnike s srednje težko obliko hemofilije A in 20 bolnikov z lahko obliko hemofilije A ter 3 bolnike s težko obliko hemofilije B, enega bolnika s srednje težko obliko hemofilije B in 4 bolnike z lahko obliko hemofilije B.

Vsi bolniki s težko hemofilijo A, razen enega, ki s preventivnim zdravljenjem še ni začel, so na rednem dolgotrajnem preventivnem zdravljenju, ki ga izvajajo na domu. Vbrizgavanja so se v sklopu edukacije na KOOHO priučili starši hemofilikov, najmlajši bolnik pa se je priučil samovbrizgavanja v starosti 12 let.

V Sloveniji CVKPP uporablja eden izmed otrok s težko hemofilijo A zaradi intenzivnega zdravljenja v programu ITI zaradi inhibitorjev proti FVIII, saj potrebuje vbrizgavanje nadomestnega faktorja dvakrat dnevno. Vstavljen ima CVKPP. V prekat, ki je dobro tipen pod kožo, dečkovi starši dvakrat dnevno vbadajo s posebej oblikovano atravmatsko (Huberjevo) injekcijsko iglo z aseptično tehniko za vbrizganje faktorja. Deček je do sedaj utrpel dve katetrski sepsi, ki sta zahtevali zamenjavo prvega CVKPP. Tega smo po dveh letih uporabe zaradi mehanske iztrošenosti membrane in poka plastične cevke zamenjali z novim po 1706 vbodih. V bližnji prihodnosti bo trajnejši venski dostop, AVF, najverjetneje dobil še dveletni otrok s povečanim tvega-

njem za razvoj inhibitorjev. Menimo namreč, da bo v primeru potrebe po ITI glede na trenutno stanje perifernih ven vbrizgavanje oteženo.

Do zdaj smo vse hemofilike z inhibitorji uspešno pozdravili v programu ITI, ki smo ga izvajali preko perifernih ven.

Ker pričenjamo z zgodnjim preventivnim zdravljenjem, ki je glede na stanje perifernih žil pri majhnih otrocih zelo zahtevno, menimo, da bi bila smiselna uvedba edukacije samozdravljenja na domu. Ekipe dveh diplomiranih medicinskih sester bi z obiski na domu pomagala vzpostaviti samozdravljenje na domu. Na ta način bi razbremenili diplomirane medicinske sestre, ki bi se lažje osredotočile na poseg. Vbrizgavanje pa bi bilo tudi manj stresno – tako za otroka, ki v domačem okolju lažje prenaša bolečino, kot tudi za starše, za katere je uvajanje intravenskega zdravljenja ob skrbi za otroka, ki ga morajo skrbno varovati pred padci in poškodbami, zelo naporno.

PRIHODNOST

Razvoj zdravljenja hemofilije je ponovno v velikem zagonu. Avgusta 2016 smo v Sloveniji registrirali prvi koncentrat FVIII s podaljšano razpolovno dobo, ki v povprečju omogoča 48 manj vbrizgavanj na letni ravni. V kratkem mu bodo sledili tudi koncentradi FVIII s podaljšano razpolovno dobo drugih proizvajalcev.

Še bolj spodbudni so izsledki razvoja subkutanih pripravkov, ki so glede na mehanizem delovanja primerni tudi za zdravljenje hemofilikov z inhibitorji in omogočajo vbrizgavanje le enkrat tedensko oz. celo le enkrat mesečno. Menimo, da bo njihova uvedba dramatičen premik v smeri dodatnega izboljšanja kakovosti življenja hemofilikov, ki že danes po zaslugi nadomestnega zdravljenja živijo kakovostno in ustvarjalno življenje ter dosežejo pri-

merljivo starost kot vrstniki brez motnje strjevanja krvi.

Vse bližje smo tudi genskemu zdravljenju hemofilije, ki pa bo svoje mesto pri zdravljenju hemofilije moralo najti v konkurenci najnovejših subkutanih pripravkov.

ZAKLJUČEK

Celostno in optimalno oskrbo hemofilikov zagotavljamo z obravnavo v HCCC s sodelovanjem zdravstvenih delavcev različnih strok. Sodobno nadomestno zdravljenje in uvedba samozdravljenja na domu omogočata, da obravnava hemofilikov razen v izjemnih primerih poteka ambulantno. Danes so hemofiliki v Sloveniji deležni obravnave, ki je povsem primerljiva obravnavi v razvitih državah. Tako živijo kakovostno in ustvarjalno življenje ter dosežejo primerljivo starost kot osebe brez motnje strjevanja krvi.

LITERATURA

- Dolničar Benedik M. Bolnik s hemofilijo v Sloveniji: od leta 1967 do danes. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 383–91
- Dolničar Benedik M. Zdravljenje bolnikov s hemofilijo. *Obzor Zdr N* 1998; 32: 97-105.
- Blanchette VS, Key NS, Ljung LR et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Tromb Haemost* 2014 Nov; 12(11): 1935-9.
- Preložnik Zupan I. Profilaktično zdravljenje hemofilije. Simpozij Bayer 2011. Dosegljivo na: http://www.hematologija.org/admin/files/news/pics/file/Preloznik_Zupan_I1_j11.pdf.
- Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W et al. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia* 2010 Mar; 16(2): 256-62.
- Božjak M, Rožič M. Zdravstvena nega bolnika s hemofilijo. *Obzor Zdr N* 1998; 32: 107-110.
- Ewenstein BM, Valentino LA, Journeycake JM et al. Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10(5): 629-48.
- Kumar R, Pruthi RK, Rodriguez V. Central Venous Access Devices (CVAD) for Pediatric Patients with Hemophilia: A Review. *JCD* 2009; 1:(1): 85-91.
- Bollard CM, Teague LR, Berry EW et al. The use of central venous catheters (portacaths) in children with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6(2): 66–70.
- McMahon C, Smith J, Khair K et al. Central venous access devices in children with congenital coagulation disorders: complications and long-term outcome. *Br J Haematol* 2000; 110(2): 461–8.
- Domm JA, Hudson MG, Janco RL. Complications of central venous access devices in paediatric haemophilia patients. *Haemophilia* 2003; 9(1): 50–6.
- Tarantino MD, Lail A, Donfield SM et al. Surveillance of infectious complications associated with central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9(5): 588–92.
- Van Dijk K, Van Der Bom JG, Bax KN et al. Use of implantable venous access devices in children with severe hemophilia: benefits and burden. *Haematologica* 2004; 89(2): 189–194.
- Titapiwatanakun R, Moir C, Pruthi RK et al. Central venous access devices for paediatric patients with haemophilia: a single-institution experience. *Haemophilia* 2009; 15(1): 168–74.
- Mancuso ME, Berardinelli L. Arteriovenous fistula as stable venous access in children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16 Suppl 1: 25-8.
- Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 594-8.

17. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1047-54.
18. Collins PW, Chalmers E, Hart DP et al. UK Haemophilia Centre Doctors. *Br J Haematol* 2013; 160(2): 153-70.
19. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia* 2006; 12 Suppl 6: 15-22.
20. Kempton CL, Soucie JM, Abshire TC. Incidence of inhibitors in a cohort of 838 males with hemophilia A previously treated with factor VIII concentrates. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2576-81.
21. Hay CR, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, Williams M, Collins PW; United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood* 2011; 117(23): 6367-70.
22. Hay CR, Brown S, Collins PW et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006; 133(6): 591-605.
23. Infusion Nurses Society. Infusion Nursing Standards of Practice. *Journal of Infusion Nursing* 2011; 34, Suppl 1: S1-110.
24. Rocino A, Cortesi PA, Scalone L et al. European Haemophilia Therapy Strategy Board (EHTSB). Immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors: effectiveness and cost analysis in an European Cohort (The ITER Study). *Haemophilia* 2016; 22(1): 96-102.
25. Brackmann HH, Lenk H, Scharrer I et al. German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies. *Haemophilia* 1999; 5(3): 203-6.

Kontaktna oseba / Contact person:

Asist. dr. Barbara Faganel Kotnik, dr. med.
Klinični oddelek za otroško hematologijo
in onkologijo
Pediatrična klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Bohoričeva 20
1000 Ljubljana
E-pošta: barbara.faganel@kclj.si

Prispelo/Received: 25. 2. 2017**Sprejeto/Accepted: 20. 4. 2017**