

Opinia
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
nr 95/2011 z dnia 19 września 2011r.
o programie zdrowotnym
„Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię
i Pokrewne Skazy Krwotoczne
na lata 2012-2018”

Po zapoznaniu się z opinią Rady Konsultacyjnej wyrażam pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”.

Profilaktyczne stosowanie czynników krzepnięcia w hemofilii ma mocne podstawy patofizjologiczne i jest niewątpliwym osiągnięciem medycyny oraz wykładnikiem jakości zachodnich systemów opieki zdrowotnej. Dotychczas realizowany program („Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011”) spełnia zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia – minimum niezbędne dla ratowania życia to 2 j.m. czynnika VIII/osobę/rok. W Polsce wskaźnik ten wyniósł w 2010 roku 4,7 j.m., a dzięki realizacji programu ma wzrosnąć do 6,0 j.m. w roku 2018. Ponadto program uwzględnia stanowisko Rady Konsultacyjnej z listopada 2009 r. oraz Rekomendację Prezesa AOTM z grudnia 2009 r. w sprawie świadczenia „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w których to wypowiedziano się przeciwko różnicowaniu pomiędzy produktami krwiopochodnymi i rekombinowanymi, co może mieć istotny wpływ na zmniejszenie kosztów programu.

Istnieją dwa rodzaje hemofilii: hemofilia A i hemofilia B. Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (cz. VIII) w osoczu. W zależności od stopnia niedoboru cz. VIII wyróżnia się postać: ciężką (około 50% przypadków) – cz. VIII <1% normy, umiarkowaną – cz. VIII 1-5% normy oraz łagodną – cz. VIII >5% i <50% normy. Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami. Częstość występowania w Polsce wynosi około 7/100 tys. przypadków.²

Gen cz. VIII znajduje się na długim ramieniu chromosomu X. Duża inwersja i translokacja eksonów 1-22 jest najczęstszym defektem, odpowiadającym za 45% przypadków ciężkiej postaci hemofilii A. Inne defekty to mutacje punktowe oraz duże i małe delecje. Wynikiem mutacji może być brak syntezy cz. VIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka. U większości nosicieli aktywność cz. VIII jest bliska dolnej granicy normy. U 30-50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. Hemofilia u kobiet występuje rzadko, wskutek zaburzenia chromosomu (na przykład w zespole Turnera, skrajnej lyonizacji – nieprawidłowej inaktywacji chromosomu X pochodzącego od jednego z rodziców) lub odziedziczenia od obu rodziców genów hemofilii (ojciec chory na hemofilię, matka nosicielka). Uważa się, że krwawienie w hemofilii wynika z upośledzenia aktywności wewnątrzpochodnej tenazy, w której kofaktorem jest aktywny cz. VIII. Sprawność tego kompleksu w wytwarzaniu aktywnego cz. X jest 50 razy większa niż tenazy zewnątrzpochodnej i dlatego jego niewydolność prowadzi do zahamowania powstawania trombiny.²

Nasilenie skazy krwotocznej zależy od stopnia niedoboru cz. VIII. Skaza krwotoczna ujawnia się zazwyczaj na przełomie 1. i 2. r.ż. Samoistne krwawienia dostawowe (najbardziej typowy objaw ciężkiej hemofilii) występują z częstością 30-40 epizodów rocznie, od 3.-4. r.ż., najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowo-goleniowych. Prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia (artropatia hemofilowa) i wtórnych zaników mięśniowych. Inne stany charakterystyczne dla hemofilii A to: krwawienia do mięśni (w tym zaotrzewnowe do mięśnia biodrowo-lędźwiowego), krwimocz, krwawienia z przewodu pokarmowego (zazwyczaj związane z chorobą wrzodową dwunastnicy lub zapaleniem błony śluzowej żołądka), krwawienie wewnątrzczaszkowe (częsta przyczyna zgonu), do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej (groźba asfiksji); charakterystyczne są uporczywe krwawienia z ran operacyjnych i po usunięciu zębów. Samoistne krwawienia dostawowe i domięśniowe w hemofilii umiarkowanej zdarzają się rzadko, a w łagodnej praktycznie nie występują.²

Rozpoznanie ustala się na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego, dotyczącego zwłaszcza rodziny matki chorego, oraz wyników badań przesiewowych (przedłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji – APTT, prawidłowe czasy protrombinowy i trombinowy, prawidłowa liczba płytek krwi) i potwierdzających (zmniejszenie aktywności prokoagulacyjnej cz. VIII w jednostopniowym pomiarze – modyfikacja APTT, zmniejszenie aktywności VIII:C w badaniu dwustopniowym – metoda chromogenna).²

Hemofilia B (choroba Christmаса) to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika IX (cz. IX) w osoczu. W zależności od stopnia niedoboru cz. IX wyróżnia się postać: ciężką (około 50% przypadków) – cz. IX <1% normy, umiarkowaną – cz. IX 1-5% normy oraz łagodną – cz. IX >5% i <50% normy. Częstość występowania w Polsce wynosi około 1/100 tys. przypadków.²

Gen cz. IX znajduje się na długim ramieniu chromosomu X. Najczęściej wykrywa się mutacje punktowe, rzadziej małe insercje i delecje. Sposób dziedziczenia hemofilii B jest taki sam jak hemofilii A. Obraz kliniczny hemofilii B nie różni się od hemofilii A. W hemofilii B Leiden aktywność cz. IX w osoczu zwiększa się z wiekiem chorego i łagodnieją objawy choroby. Rozpoznanie ustala się analogicznie, jak w przypadku hemofilii A.²

Nie ma metod leczenia przyczynowego hemofilii. Leczenie ciężkiej postaci hemofilii A, ciężkiej postaci choroby von Willebranda oraz wszystkich chorych na hemofilię B lub inną skazę krwotoczną na tle zaburzeń krzepnięcia krwi polega na substytucji niedoborowego czynnika. Dostarcza się go choremu we wstrzykiwanych dożylnie koncentratkach czynników krzepnięcia uzyskiwanych z ludzkiego osocza lub metodą inżynierii genetycznej.^{1,2}

Leczenie farmakologiczne hemofilii A obejmuje stosowanie:^{1,2}

- Koncentratu cz. VIII – podanie dożylnie 1 IU na kg m.c. powoduje wzrost aktywności cz. VIII w osoczu o 1,5-2,0% normy. Okres półtrwania cz. VIII w osoczu wynosi 12 godz. W przypadku słabej reakcji klinicznej na leczenie należy przeprowadzić badanie w kierunku inhibitora cz. VIII.
- Leków hamujących fibrynolizę – w celu stabilizacji skrzepu u chorych z krwawieniami z jamy ustnej, nosa i dróg rodnych podaje się dożylnie lub doustnie kwas traneksamowy 10-15 mg/kg m.c. co 8h.
- Desmopresyny (DDAVP) –syntetyczny analog argininowazopresyny, stosowany w leczeniu krwawień i przed małymi zabiegami operacyjnymi u pacjentów z łagodną hemofilią A (VIII: C > 5% normy), a także do zapobiegania i leczenia krwawień w chorobie von Willebranda (typ 1, typ 2N, niektóre postaci typu 2A), szczególnie w zapobieganiu nadmiernym krwawieniom miesięczkowym u kobiet. Stosowanie desmopresyny zmniejsza zapotrzebowanie na toczenie koncentratów czynników krzepnięcia. U kobiet z chorobą von Willebranda zapobiega rozwojowi niedokrwistości z niedoboru żelaza. Desmopresyna w formie aerozolu donosowego jest lekiem z wyboru u wspomnianych chorych, gdyż eliminuje konieczność przyjęcia

do szpitala w celu wykonania infuzji, zmniejsza odsetek pacjentów pobierających świadczenia wynikające z niezdolności do pracy, a także poprawia jakość życia. Jedna fiolka aerozolu donosowego (2,5 ml) zawiera 25 dawek desmopresyny po 150 µg. Dawka dzienna dla pacjentów o m.c. <50 kg to 150 µg, a dla pacjentów o m.c. >50 kg to 300 µg co 24–48 godz. albo 2 godz. przed operacją. Desmopresyna dostępna jest też w ampułkach po 4 µg, a dawka dzienna to 0,3 µg /kg (średnio 5 ampulek u dorosłych). Lek w ampułce jest przeznaczony dla małych dzieci, dla osób z przeciwwskazaniami do stosowania desmopresyny drogą donosową lub dla osób, u których wystąpią miejscowe powikłania stosowania tego leku. Mechanizm działania DDAVP polega na uwalnianiu z rezerw tkankowych dwóch czynników, tj. vWF ze śródbłonka naczyniowego, a czynnika VIII prawdopodobnie z komórek śródbłonka sinusoidów wątroby. Stosując DDAVP co 12-24 h można utrzymać zwiększoną aktywność vWF i cz. VIII przez kilka dni. Ponieważ DDAVP uwalnia ze śródbłonka naczyń także tkankowy aktywator plazminogenu, najczęściej niezbędne jest równoczesne stosowanie leków hamujących fibrylizację, np. kwasu traneksamowego. DDAVP jest nieskuteczna w ciężkiej i większości przypadków umiarkowanej chorobie von Willebranda i hemofilii A, gdyż rezerwy tkankowe cz. VIII i vWF u pacjentów obarczonych tymi postaciami obu skaz krwotocznych są ubogie. DDAVP jest przeciwwskazana w typie 2B vWD, gdyż może nasilić małopłytkowość występującą w tej postaci skazy. Zaleca się dużą ostrożność w stosowaniu desmopresyny u osób powyżej 60 rż.

W terapii hemofilii B, podobnie jak w hemofilii A stosuje się leczenie objawowe – substytucyjne i hamujące fibrylizację.²

Leczenie farmakologiczne obejmuje stosowanie:^{1,2}

- Koncentratu cz. IX – podanie dożylnie 1 IU na kg m.c. powoduje wzrost aktywności cz. IX w osoczu o 1% normy.
- Leków hamujących fibrylizację – w celu stabilizacji skrzepu u chorych z krwawieniami z jamy ustnej, nosa i dróg rodnych podaje się dożylnie lub doustnie kwas traneksamowy 15 mg/kg m.c. co 8h.
- Koncentratu nieaktywnych czynników zespołu protrombiny (PCC) – co jednak zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowych i dlatego odradza się jego stosowanie u chorych na hemofilię B.

Wykaz skaz krwotocznych, do leczenia których niezbędne są koncentraty czynników krzepnięcia obejmuje: hemofilii A, w tym powikłana inhibitorem; hemofilii B, w tym powikłana inhibitorem; nabytej hemofilii A i inne immunokoagulopatie; choroby von Willebranda; nabytego zespołu von Willebranda; niedoboru czynnika VII; niedoboru czynnika X; niedoboru czynnika V; niedoboru czynnika XI; niedoboru czynnika XIII; hipofibrynogenemii; innych rzadko występujących niedoborów (np. niedobór protrombiny, dysfibrynogenemie, skojarzony niedobór czynników krzepnięcia); wrodzonych płytkowych skaz krwotocznych.¹

Powyższe zalecenia kliniczne oparto na licznych rekomendacjach, w tym: polskich zaleceniach (2008),³ MASAC (2010),⁴ Colins (2010),⁵ WGAHCNHC (2009),⁶ MACHF (2005),⁷ AHCD0 (2005),⁸ WFH (2005).⁹

Obecnie w Polsce prowadzone są dwa programy zdrowotne dotyczące leczenia chorych na Hemofilię:¹

- „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” – program finansowany ze środków NFZ. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci chorych na ciężką postać hemofilii A i B. Wtórna profilaktyka krwawień u dzieci chorych na hemofilię A lub B po wystąpieniu wylewów do stawów.

- „Zapewnienie samowystarczalności Rzeczypospolitej Polskiej w zakresie krwi, jej składników i produktów krwiopochodnych” – program jest finansowany ze środków publicznych, ma charakter strategiczny i długoterminowy. W swej treści skupia się na istotnych zadaniach, które w bezpośredni sposób mają wpływ na pozyskanie nowych dawców krwi i jej składników oraz umożliwiają osiągnięcie zabezpieczenia na europejskim poziomie w zakresie produktów krwiopochodnych, pozwalają także na zapewnienie wyższego bezpieczeństwa składnikom krwi wykorzystywanym w lecznictwie.

Częstość występowania hemofilii w Polsce oceniono na 1:12 300 mieszkańców. W Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie prowadzony jest od 1991 r. komputerowy rejestr chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne. Do 1 lipca 2011 r. w rejestrze znalazło się 4 277 osób, w tym 2 605 chorych na hemofilię. Hemofilia A występuje w Polsce sześć razy częściej niż hemofilia B. Postać ciężka choroby stanowi 53,7% przypadków hemofilii A i 48,07% przypadków hemofilii B.¹

Pod względem częstości występowania drugie miejsce po hemofilii A zajmuje w rejestrze choroba von Willebranda (około 80% przypadków stanowi jej łagodna postać – typ 1). Choroba ta uznawana jest obecnie za najczęstszą wrodzoną skazę krwotoczną, występującą w postaci klinicznej jawnej u 125 osób na 1 milion populacji, czyli dwa razy częściej niż hemofilia. Bezobjawowe wrodzone defekty czynnika von Willebranda wykrywano u około 1% ludności. Jest mało prawdopodobne, że w Polsce choroba von Willebranda występuje rzadziej niż w innych krajach europejskich. Prawdopodobnie choroba ta jest w Polsce, ze względu na złożoną diagnostykę, rzadko wykrywana.¹

Podsumowując opinie ekspertów:¹

- Program odpowiada najwyższym standardom międzynarodowym.
- Program zakłada osiągnięcie wskaźnika cz. VIII 6 j.m./osobę/rok, co stanowi stopień zabezpieczenia podobny jak w najbardziej rozwiniętych krajach Europy.
- Istotnym elementem jest utworzenie „ośrodków leczenia hemofilii” (OLH) osobno dla osób dorosłych i dzieci, na terenie każdego województwa, w oparciu o infrastrukturę ośrodków hematologii oraz onkologii i hematologii dziecięcej.
- Program zostawia otwartą (poza wybranymi sytuacjami) sprawę technologii, którą mają być wytwarzane czynniki kupowane w ramach programu.
- Nowością jest wprowadzenie do programu desmopresyny, która jest skuteczna w przypadku łżejszej postaci hemofilii oraz w chorobie von Willebranda.
- **Przedmiotowy program jest komplementarny do programu NFZ i został przygotowany w taki sposób, aby uniknąć podwójnego finansowania, jednocześnie zabezpieczając wszystkie grupy chorych.**

Celem głównym omawianego projektu jest poprawa wyników leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne oraz poprawa jakości życia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne. Cele szczegółowe obejmują: zapewnienie powszechnej dostępności koncentratów czynników krzepnięcia chorym na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne *niepowikłane* krążącym antykoagulantem (inhibitorem): do leczenia krwawień, w tym w warunkach domowych, od roku 2012; do przeprowadzania zabiegów operacyjnych, od roku 2012; do wtórnej profilaktyki dorosłych chorych ze skazą krwotoczną o ciężkim przebiegu (co najmniej jedno krwawienie w miesiącu lub co najmniej trzy krwawienia do tego samego stawu w ciągu trzech miesięcy lub przebycie samoistnego krwawienia zagrażającego życiu, np. krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego), od roku 2014; do leczenia krwawień koncentratami rekombinowanych czynników krzepnięcia u dzieci, które nie otrzymywały wcześniej preparatów krwiopochodnych, zakwalifikowanych do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień czynnikami rekombinowanymi w ramach programu NFZ „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” oraz u dzieci nowo włączanych do leczenia, na tych samych zasadach, niezależnie od ciężkości hemofilii, od roku 2012.

Zapewnienie powszechnej dostępności koncentratów czynników krzepnięcia chorym na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne *powikłane* krążącym antykoagulantem (inhibitorem): do leczenia krwawień, w tym w warunkach domowych, od roku 2012; do przeprowadzania zabiegów operacyjnych, od roku 2012; do wtórnej profilaktyki u chorych ze skazą krwotoczną o ciężkim przebiegu (co najmniej jedno krwawienie w miesiącu lub co najmniej trzy krwawienia do tego samego stawu w ciągu trzech miesięcy lub przebycie samoistnego krwawienia zagrażającego życiu, np. krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego), od roku 2016; do terapii ITI u wszystkich chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne powikłane krążącym antykoagulantem, od roku 2013; zapewnienie stosowania w terapii ITI koncentratów rekombinowanych czynników VIII i IX dzieciom, które wytworzyły inhibitor przed włączeniem do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień czynnikami rekombinowanymi w ramach programu NFZ „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, a stosowały w terapii „na żądanie” koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, od roku 2012. Wyspecjalizowanie ośrodków hematologicznych do zapewniania kompleksowego leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne, od roku 2012 (bezkosztowo po stronie budżetu państwa). Przygotowanie kadry do realizacji celów programu, od roku 2012; prowadzenie ewidencji chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne w formie aplikacji komputerowej, która będzie gromadziła i udostępniała dane upoważnionym osobom i podmiotom, w czasie rzeczywistym za pośrednictwem portalu internetowego, od roku 2012 (koszty ujęte w ryczałcie na dystrybucję). Wprowadzenie desmopresyny do profilaktyki i leczenia krwawień (epizod krwotoczny lub planowany zabieg chirurgiczny) u chorych na łagodną hemofilię A i łagodną chorobę von Willebranda przy braku przeciwwskazań bezwzględnych, którymi są: objawy nietolerancji desmopresyny, okres połogu, choroba niedokrwienna serca, powikłania zakrzepowo-zatorowe. Kryteria skuteczności leczenia: poprawa kliniczna (zatrzymanie krwawienia) oraz wyrównanie parametrów hemostazy (wzrost aktywności czynnika VIII i/lub kofaktora rystocetyny), od roku 2012. Program będzie realizowany w latach 2012-2018. Populację w programie stanowią osoby dorosłe oraz dzieci ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną (zgodnie z informacjami podanymi w projekcie programu w Polsce jest obecnie 4277 dzieci i dorosłych ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną – dane Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, aktualne na 01.07.2011 r.). Zaplanowano następujące etapy: rok 2012 – wyłonienie realizatorów programu, do realizacji zamierzonych celów, w tym dystrybucji koncentratów czynników krzepnięcia i desmopresyny, posiadających doświadczenie w realizacji „Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011”, wyłonienie jednostki koordynującej program, zakup koncentratów czynników krzepnięcia i desmopresyny, wyspecjalizowanie dwóch ośrodków referencyjnych, pierwszy cykl warsztatów szkoleniowo-naukowych dla kadry medycznej przygotowujących do realizacji celów programu; lata 2013-2018 – zakup koncentratów czynników krzepnięcia i desmopresyny, wyspecjalizowanie wszystkich wojewódzkich ośrodków leczenia hemofilii i kolejnego ośrodka referencyjnego, cykle warsztatów szkoleniowo-naukowych dla kadry medycznej przygotowujących do realizacji celów programu.¹

Przedmiotowy projekt programu został zaakceptowany przez kierownictwo Ministerstwa Zdrowia, przy założeniu kwoty na jego realizację w latach 2012-2018 w wysokości 1 911 521 000 PLN. Program realizowany będzie z budżetu państwa z Rozdziału 85149 - Programy polityki zdrowotnej.

Komentarz.¹

Program dotyczy dobrze zdefiniowanego i istotnego problemu zdrowotnego, chociaż nie odnosi się do priorytetów zdrowotnych.

Nie jest jasne, czy przedmiotowy program obejmuje wszystkie osoby ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną.

Według dostarczonego opisu programu jest on kontynuacją dotychczasowego „Narodowego Programu Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011”, jednak nie podano, w jakim zakresie ma być on kontynuowany. Program na lata 2005-2011 zbliża się ku końcowi, jednak w opisie programu nie podano informacji nt. monitorowania, ewaluacji czy dotychczasowych osiągnięć programu na lata 2005-2011.

Nowy system organizacyjny przewiduje funkcjonowanie ośrodków kompleksowej opieki nad pacjentami z hemofilią, zorganizowanymi na dwóch poziomach, jednak brak jest informacji, w jaki sposób system był dotychczas realizowany i jakie były zasady jego funkcjonowania. Wymagania dotyczące ośrodków w załączniku VII przedstawione są w sposób ogólny.

Nie odnaleziono informacji dotyczącej „miernika zabezpieczenia” chorych na hemofilię, jakim jest zdaniem autorów programu „wskaźnik zużycia koncentratu czynnika VIII w przeliczeniu na 1 mieszkańca rocznie”.

Niejasny jest fakt, iż autorzy nowego programu wskazują na konieczność obligatoryjnego zgłaszania przez ośrodki leczące wszystkich nowo wykrytych przypadków skaz krwotocznych, jak również informacji o zgonach chorych na hemofilię i inne wrodzone skazy krwotoczne w formie aplikacji komputerowej, która powinna działać od 20 lat. Ponadto, wskazuje się na konieczność niezbędnych „zmian organizacyjnych” bez dokładnego wyjaśnienia, na czym miałyby polegać.

Informacje przedstawione w części dotyczącej efektywności ekonomicznej nie odnoszą się do omawianego zagadnienia. Ponadto brak informacji dotyczącej kosztów oraz uzyskanych efektów zdrowotnych wynikających z wprowadzenia programu.

Piśmiennictwo

1. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012–2018” realizowany przez: Ministerstwo Zdrowia (ocena projektu programu). Raport Nr: AOTM-OT-440-3/2011. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Warszawa, wrzesień 2011.
2. Szczeklik A, et al. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna. Kraków 2010.
3. Windyga J, et al. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Acta Haematologica Polonica 2008; 39(3).
http://phtit.pl/Acta_Haematologica_Polonica,Hemofilia_A_Hemofilia_B_Krwawienia_Zalecenia_Polsk_a_Czynnik_VIII_Czynnik_IX,408.html
4. Medical and Scientific Advisory Committee. Document 196: MASAC recommendations regarding the treatment of von Willebrand disease MASAC 2010.
<http://www.hemophilia.org/NHFWeb/Resource/StaticPages/menu0/menu5/menu57/masac186.pdf>
5. Collins P, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. BMC Res Notes. 2010; 7(3):161. <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/3/161>
6. Working Group on Acquired Haemophilia of the Nordic Haemophilia Centres, acquired haemophilia. Nordic guidelines for diagnosis and treatment, WGAHCNHC 2009.
http://legeforeningen.no/asset/43338/1/43338_1.pdf
7. Medical Advisory Committee of Haemophilia Foundation of New Zealand, National Guidelines. Management of hemophilia. Treatment Protocols. MACHF 2005.
<http://www.haemophilia.org.nz/uploads/bloodline/TreatmentGUIDELINEFinalrevisedMarch05.pdf>
8. Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation, guideline for the management of patients with haemophilia undergoing surgical procedures. AHCDO 2005.
<http://www.ahcdo.org.au/sitebuilder/publications/knowledge/asset/files/10/surgeryguidelinesfinal2010.pdf>
9. World Federation of Hemophilia, Guidelines for the management of hemophilia. WFH 2005.
http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/Guidelines_Mng_Hemophilia.pdf