

# Hemofilie

P. Smejkal, M. Matýšková, M. Penka

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

**Souhrn:** Hemofilie je nejčastější vrozená krvácivá choroba doprovázená těžkými krvácivými projevy. I když počet hemofiliků v populaci nedosahuje ani 0,1 ‰, na péči o tyto pacienty se vynakládají značné finanční prostředky, zejména na léčbu pacientů s inhibítorem. Péče o nemocné s hemofilií je neefektivněji poskytována specializovanými hemofilickými centry, avšak každý lékař se s nimi může setkat jednak v akutní situaci, jednak při léčbě jejich chronických potíží. Ve sdělení podáváme přehled o tomto onemocnění od patofyziologie přes klinickou manifestaci a diagnostiku (i prenatalní) až po léčbu včetně terapie komplikací, především u pacientů s inhibítorem.

**Klíčová slova:** hemofilie – diagnóza – terapie – inhibitor F VIII – imunotolerance – doporučení

## Hemophilia

**Summary:** Hemophilia is the most spread hereditary bleeding disorder with severe bleeding symptoms. Although the number of hemophiliacs is below 0.1‰ in population, the care of these patients consumes a lot of financial expenditures, especially for treatment in appearance of inhibitor. Management of hemophilia is best provided by specialist in a hemophilia treatment centre. However, all physicians can meet the patients with hemophilia in urgent situation or with their chronic problems. The aim of this article is to give an overview of this disease from pathophysiology, clinical manifestation and diagnosis (including prenatal) to treatment. We describe most frequent complications of hemophilia treatment, particularly management of inhibitor.

**Key words:** hemophilia – diagnosis – treatment – F VIII inhibitor – immune tolerance – guidelines

## Definice

Hemofilie A a B jsou dědičné krvácivé choroby, které jsou způsobeny deficitem koagulačního faktoru (F) VIII, resp. F IX. Dle tíže defektu koagulační aktivity F VIII nebo F IX se oba typy hemofilie dělí na hemofilii těžkou (< 1 %), středně těžkou (1–5 %) a lehkou (> 5–40 %) [1]. Za fyziologickou hladinu koagulační aktivity F VIII/F IX se považuje rozpětí 50–150 %.

## Epidemiologie

Incidence choroby je přibližně 1 případ na 5 000–10 000 narozených chlapců pro hemofilii A a 1 případ na 30 000–50 000 pro hemofilii B. Odhad prevalence hemofilie (A + B) dle Světové hemofilické federace (World Federation of Hemophilia – WFH) je 105–160/milion mužské populace [2–4]. Výskyt hemofilie není závislý na rase. Celosvětově by tedy na celé zeměkouli mělo být až půl milionu hemofiliků, avšak v roce 2006 bylo diagnostikováno pouze asi 137 000, tj. něco přes 1/4 z předpokládaného počtu [5]. Ve vyspělých státech je diagnos-

tikováno 90–100 % případů, naopak v nejméně rozvoje zemích pak jen ti nejtěžší a současně přeživší jedinci (přibližně jen 5 % případů). V ČR bylo v roce 2006 registrováno přibližně 750 pacientů s hemofilií A a více než 120 s hemofilií B. Mírně vyšší počet (kolem 1 000 hemofiliků) byl uváděn již před 15 lety [6]. Lze se ale domnívat, že tehdy mezi ně mohli být řazeni i někteří pacienti s von Willebrandovou chorobou.

## Etiologie

Dědičnost je v obou případech recesivní, vázaná na pohlavní chromozom X. Ženy s postiženým chromozomem tuto nemoc přenášejí. Z uvedené dědičnosti vyplývá, že muž hemofilik ( $X^H Y$ ) a zdravá žena (XX) budou mít všechny syny zdravé (XY) a všechny dcery přenašečky ( $X^H X$ ). Žena přenašečka ( $X^H X$ ) a zdravý muž (XY) budou mít 50 % synů zdravých (XY) a 50 % nemocných ( $X^H Y$ ) a 50 % dcer zdravých (XX) a 50 % přenašeček ( $X^H X$ ). Nemocní hemofilii jsou muži, u žen se choroba vyskytuje velmi vzácně. Žena může mít hemofilii, pokud

je dvojitý heterozygot  $X^H X^H$  nebo hemizygot chromozomu X, např. Turnerův syndrom (XO). Asi u 1/4 až 1/3 postižených je rodinná anamnéza negativní [7]. V tomto případě se jedná buď o nově vzniklou mutaci, nebo je postižení po generaci přenášeno pouze ženami, bez klinických projevů onemocnění u mužů. Hladina faktoru včetně poměru koagulační aktivity ku antigenu F VIII/F IX jsou přímým výrazem genetického postižení a u členů jedné rodiny bývají stejné. Genové defekty, které jsou příčinou choroby, se v jednotlivých rodinách liší. U těžké hemofilie A se většinou setkáváme s inverzí v intronu 22 (až ve 45 %) nebo v intronu 11 (kolem 3–5 %), s delecí části genu (5–8 %) či s bodovou mutací (asi 45 %) a méně často s inzercí. U středně těžkých a lehčích forem hemofilie A převládají bodové mutace [4,8,9]. U hemofilie B nebyla nalezena žádná predominantní mutace, převažují bodové mutace (80 %). Raritou je mutace v promotoru genu F IX, která se fenotypicky projevuje v dětství těžkou formou hemofilie B a v dospělosti vlivem

**Tab. 1. Podíl jednotlivých kloubů na kloubním krvácení u těžké hemofilie [4].**

| Kloub   | Zastoupení |
|---------|------------|
| kolena  | 45 %       |
| lokty   | 25 %       |
| kotníky | 15 %       |
| ramena  | 5 %        |
| kyčle   | 5 %        |
| jiné    | 5 %        |

androgenní stimulace dochází k vzestupu F IX na lehký deficit či až k jeho normalizaci (hemofilie B Leyden) [4]. V ostatních případech hemofilie A/B je hladina faktorů celoživotně stejná.

### Patofyziologie

F VIII i F IX patří mezi plazmatické koagulační faktory. Oba se tvoří v játrech, F VIII v minimálním množství i v jiných tkáních. F IX je na vitamínu K závislá serinová proteáza, která se v krvi vyskytuje jako proenzym. Na aktivní enzym je aktivován komplexem tkáňový faktor + F VIIa za přítomnosti fosfolipidů a vápníkových iontů nebo FXIa. Vitamin K je nutný pro karboxylaci F IX, která je nezbytná pro jeho funkční aktivitu, tj. pro schopnost vázat  $\text{Ca}^{2+}$ . F VIII není zymogen a neprobíhá u něj aktivace štěpením jako u serinových proteáz [7]. F VIII je v plazmě chráněn před inaktivací vazbou na von Willebrandův faktor. I když jsou obě choroby způsobeny chyběním různého koagulačního faktoru, jejich klinické projevy jsou stejné, protože oba dva faktory působí v koagulační kaskádě společně; F VIIIa je kofaktorem F IXa při aktivaci F X (komplex je nazýván tenázou). Příčinou krvácení u hemofilie je selhání sekundární hemostázy. Dojde sice k vytvoření primární trombocytární zátky a vzniku menšího množství trombinu, vlivem defektu F VIII či F IX však selhává cesta amplifikace koagulace a celkově vytvořené množství trombinu je nedostatečné pro vznik kvalitní fibrinové zátky. Nedochází tak k úplné zástavě krvácení (fyziologicky během několika minut); u těžkých forem hemofilie se sice zmírní, ale spontánně neskončí.

**Tab. 2. Podíl jednotlivých lokalizací na krvácení u těžké hemofilie [12].**

| Lokalizace               | Zastoupení |
|--------------------------|------------|
| klouby                   | 70–80 %    |
| svaly a měkké tkáně      | 10–20 %    |
| ostatní závažné epizody  | 5–10 %     |
| centrální nervový systém | < 5 %      |

Nejčastějším typem krvácení u těžké hemofilie je krvácení do kloubů, které většinou vzniká „spontánně“. Místem vzniku krvácení jsou pravděpodobně subsynoviální kapilární pleteně [2]. Nejvíce záhybů vytváří synoviální výstelka v kolenou, loktech a v kotních, což jsou u hemofiliků nejčastější místa spontánního krvácení do kloubů (tab. 1). Opakované krvácení do kloubů vede k reaktivní synovitidě a k destrukci kloubní chrupavky. Klíčovou roli má železo uvolněné z erytrocytů. Depozita hemosiderinu v synoviální tkáni indukují proliferaci synovie a neovaskularizaci subsynoviální vrstvy, důsledkem čehož je snadnější zranitelnost synovie, a tím i vznik dalšího krvácení. Byla prokázána zvýšená exprese genů podílejících se na buněčné proliferaci, např. protoonkogenu c-myc a proteinu mdm2, který váže tumor-supresorový protein p-53. Synovie po krvácení produkuje více zánětlivých cytokinů interleukinu-1, interleukinu-6 a tumor nekrotizujícího faktoru. Výsledkem je vystupňování fagocytární aktivity vedoucí k porušení integrity kloubní chrupavky až k její destrukci. To je navíc podpořeno současnou inhibicí syntézy proteoglykanů následkem kontaktu chrupavky s krví [10]. Po ztrátě chrupavky nastupuje destrukce kosti se vznikem subchondrálních cyst a osteofytů, postupně dochází k fibrotizaci kloubu až k jeho ankylóze. Současně se prohlubuje svalová atrofie, vznikají kontraktury, deviace kloubní osy.

### Klinický obraz

Tíže klinických projevů u obou typů nemoci přímo odpovídá koagulační aktivitě faktorů v plazmě a nemá

vztah k antigenu. Většinou v průběhu 2. roku života se u těžké hemofilie objeví kloubní krvácení, které patří vedle tzv. pozdního krvácení po poraněních a chirurgických zákrocích k hlavním příznakům této krvácivé nemoci. U těžké formy hemofilie dochází průměrně jednou měsíčně ke spontánnímu krvácení do kloubu a 1–2krát do roka do svalů, avšak frekvence krvácivých epizod je značně individuální, od krvácení více než 1krát týdně až po jen ojedinělé projevy 1–2krát ročně. U těžkých hemofiliků se může objevit hematurie, krvácení do zažívacího traktu, retroperitonea (musculus iliopsoas), velmi závažné je mozkové krvácení (větší riziko je perinatálně: 1–4%) [11]. K častým projevům u všech typů hemofilie patří snadná tvorba modřin, krvácení po extrakci zubů. Zastoupení jednotlivých lokalizací krvácení udává tab. 2 [12]. Středně těžký hemofilik většinou nemívá spontánní krvácení, ale také se mohou objevovat kloubně svalová krvácení (dle hladiny faktoru), především po i jen drobných úrazech. U lehkých hemofiliků se krvácení často projevuje teprve při poranění nebo stomatologickém, chirurgickém zákroku. Zřídka se setkáváme s krvácením z nosu a kožními petechiemi (typické pro poruchy primární hemostázy). Většina těžkých krvácivých projevů, zůstane-li bez léčby, ohrožuje život nemocného. Krvácením mohou být ohroženy i ženy přenašečky, mají-li hladinu faktorů menší než 30–40%.

### Diagnostika

V laboratorním koagulačním vyšetření patří k nejdůležitějším testům aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), který se prodlužuje při poklesu F VIII i F IX pod asi 30%. Ostatní základní koagulační vyšetření včetně doby krvácení bývají v normě. Diagnózu potvrdíme stanovením koagulační aktivity F VIII/F IX.

U všech těžkých hemofiliků je nezbytné molekulárně biologické vyšetření k identifikaci kauzální mutace. U středně těžké a lehké formy hemofilie

Tab. 3. Doporučované hladiny faktoru a délka substituce u jednotlivých krvácivých epizod, upraveno dle [9,12,18,19].

| Lokalizace krvácení      | Požadovaná minimální hladina                           |                                          | Délka substituce                                               |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                          | Hemofilie A<br>F VIII:C                                | Hemofilie B<br>F IX:C                    |                                                                |
| klouby                   | 40–60 %                                                | 40–60 %                                  | 1–2 dny, dle klinického stavu i déle                           |
| svaly                    | 40–60 %                                                | 40–60 %                                  | 2–3 dny, dle klinického stavu i déle                           |
| musculus iliopsoas       | 80–100 %<br>30–60 %<br>krátkodobá sekundární profylaxe | 60–80 %<br>30–60 %                       | 1–2 dny<br>dalších 5 dnů<br>během následné rehabilitace        |
| hrdlo a krk              | 80–100 %<br>50 %                                       | 60–80 %<br>30 %                          | den 1–7<br>den 8–14                                            |
| centrální nervový systém | 80–100 %<br>50 %                                       | 60–80 %<br>30 %                          | den 1–7<br>den 8–21                                            |
| gastrointestinální       | 80–100 %<br>50 %                                       | 60–80 %<br>30 %                          | den 1–6<br>den 7–14                                            |
| hematurie                | 50 %                                                   | 40 %                                     | 3–5 dnů                                                        |
| hluboké tržné rány       | 50 %                                                   | 40 %                                     | 5–7 dnů                                                        |
| zlomeniny kostí          | 50 %<br>30–50 %                                        | 50 %<br>20–40 %                          | 3–5 dnů<br>do 10.–14. dne                                      |
| zubní extrakce           | 50–100 %<br>tranexanová kyselina                       | 50–80 %                                  | jednorázově na zákrok<br>25 mg/kg à 8 hod 7–10 dnů             |
| operace                  | 80–100 %<br>60–80 %<br>40–60 %<br>30–50 %              | 60–80 %<br>40–60 %<br>30–50 %<br>20–40 % | na zákrok<br>den 1–3<br>den 4–6<br>den 7–14 i déle (ortopedie) |

F VIII:C – koagulační aktivita faktoru VIII, F IX:C – koagulační aktivita faktoru IX

se dává většinou přednost levnější nepřímé diagnostice, využívající polymorfizmů spjatých s genem pro F VIII/faktoru IX. Genetické vyšetření by se mělo provést především v případech, kdy se rodina na základě výsledku rozhodne pro přerušení těhotenství, tedy zejména u těžké formy onemocnění. Prenatální vyšetření se provádí z DNA izolované z choriové biopsie v 11.–13. týdnu gravidity. Pohlaví je stanovováno metodou PCR. Vyšetření pokračuje pouze u plodů mužského pohlaví stanovením přítomnosti hemofilické alely buď pomocí polymorfních markerů, nebo kauzální mutace. Tam, kde je to možné, se využívá metod PCR a výsledek může být znám během 2–3 dnů. Paralelně je u všech plodů vyšetřován karyotyp, jehož případné abnormality je nutno ověřit v amniotické tekutině (mozaika). Alternativně lze využít v 15.–16. týdnu amniocentézu [13].

Diferenciálně diagnosticky při nálezů snížené hladiny F VIII musíme vyloučit

získaný inhibitor F VIII, von Willebrandovu chorobu (především typ 2N) [14], kombinovaný defekt faktorů. Fyziologicky se s lehce nižší hladinou F VIII můžeme setkat u osob s krevní skupinou 0. Při snížení F IX vylučujeme opět inhibitor F IX a vzácné kombinace defektů.

U každého nově diagnostikovaného pacienta s hemofilií je vhodné vyšetřit alespoň 2krát hladinu koagulační aktivity F VIII/F IX, vyloučit inhibitor F VIII/F IX stanovením jeho titru, provést genetické vyšetření s cílem zaměřit se v rodině na možné přenašečky hemofilie ve fertilním věku (u přenašeček je nutné vyšetření koagulační i genetické), vyšetřit krevní skupinu, protilátky proti krevním elementům, sledovat markery hepatitidy A, B, C a HIV a jaterní testy.

Během prvních 20 dnů aplikace koncentrátů F VIII/F IX je nutné sledovat inhibitor F VIII/F IX po každých 3–5 dnech expozice alogennímu či rekombinantnímu koncentrátu F VIII/F IX [15,16].

Později se frekvence stanovení inhibitoru postupně snižuje asi na 1krát za 1/2 roku až rok dle frekvence aplikace koncentrátu F VIII/F IX.

### Léčba

Kauzální léčba hemofilie neexistuje. Léčba krvácení krevními deriváty je pouze substituční. U hemofilie A podáváme koncentrát F VIII, u hemofilie B koncentrát F IX nebo při jeho nedostupnosti lze použít koncentrát protrombinového komplexu. V minulosti (do počátku 90. let 20. století) se k léčbě hemofilie A používal kryoprecipitát a u hemofilie B čerstvě zmrazená plazma. Standardem je v dnešní době v ČR používání plazmatických, vysoce čištěných a protivirově ošetřených koncentrátů F VIII/F IX. K vyloučení rizika přenosu infekce byly vyvinuty rekombinantní koncentráty jak F VIII, tak F IX, které by měly být vyhrazené pro nově narozené, dosud neléčené, a tedy krevní cestou ničím neinfikované he-

moofiliky. V ČR je však problémem jejich vysoká cena (3krát vyšší oproti plazmatickým koncentrátům).

Dávka podaných koncentrátů závisí na tíži hemofilie a na závažnosti krvácení, ev. na charakteru plánovaného výkonu. Obecně se předpokládá, že u F VIII zvýší 1 jednotka (j)/kg hladinu v průměru o asi 2 %, zatímco u F IX 1 j/kg asi o 1 %. Plazmatický poločas F VIII je přibližně 8–12 hod, F IX kolem 18 hod. Tyto údaje sice platí pro většinu pacientů, ale reakce na podaný F VIII či F IX je značně individuální a je vhodné mít u každého hemofilika ověřeno alespoň „recovery“, zejména před chirurgickým zákrokem či při změně preparátu. Při akutním krvácení či perioperačně musíme počítat se zkrácením plazmatického poločasu. Nevýhodou rekombinantního F IX je jeho až o 30 % nižší recovery [17]. Doporučené plazmatické hladiny F VIII/F IX a trvání substituce dle WFH uvádí tab. 3. Pokud se jedná o počínající krvácení do malého kloubu, stačí dosáhnout požadovanou hladinu faktoru pouze krátkodobě aplikací jedné dávky, ovšem jedná-li se o pokročilejší krvácení do velkého kloubu, musí se hemostatická hladina > 40 % F VIII/F IX udržovat i několik dnů. Současně je nutné kloub na 1–3 dny imobilizovat v jeho úlevové pozici a poté velmi pozvolně rozvíčovat a dalších 4–5 dnů plně nezatěžovat. Minimálně prvních 12–24 hod je vhodné kloub ledovat, což zmírní prokrvení i bolest. Pokud do 48 hod od zahájení substituce faktoru nedojde k ústupu potíží, lze po vyloučení inhibitoru (ověření hladiny faktoru) zvažovat i provedení odlehčovací aspirace kloubu [12,20]. V případě podezření na závažné krvácení (především krvácení nitrolební) je třeba vždy ihned podat substituci bez čekání na potvrzení diagnózy. Jakékoli oddálení substituce F VIII/F IX by mohlo nemocného ohrozit na životě. U operací je nutné v den zákroku vícekrát, další dny pak alespoň 1krát denně monitorovat hladinu F VIII/F IX, která by měla být nad doporučenou hladinou a současně

by neměla překročit 150 % pro zvýšení rizika tromboembolie.

Kromě bolusové aplikace lze s úsporem množství až 30 % použitého koncentrátu podávat F VIII/F IX formou kontinuální infuze. V poslední době se však od této možnosti upouští, protože aplikace formou kontinuální infuze je, především u lehkých forem hemofilie, podezřelá z vyššího rizika vzniku inhibitoru [21].

Užitečné je koncentráty faktorů podávat formou tzv. domácí léčby, při které aplikaci provádí pacient sám nebo jeho rodina, případně praktický lékař či zdravotní sestra. Tento postup zaručí co nejmenší časové prodloužení při léčbě krvácení a umožní profylaxi bez nutnosti docházet/dojíždět k aplikaci do zdravotnického zařízení.

Dle způsobu substituce koagulačního faktoru rozlišujeme terapii „on demand“ – aplikaci F VIII/F IX dle potřeby až při krvácení a terapii profylaktickou, kterou dále dělíme na profylaxi primární a sekundární. Primární profylaxe je definována jako pravidelná aplikace koncentrátu faktoru do 2 let věku či nejpozději po 1. krvácení do kloubu, pokud je započata později, označuje se již jako sekundární profylaxe. Krátkodobě je profylaxe používána i po závažném krvácení či operačních výkonech. Profylaxe je indikována u všech těžkých forem hemofilie, aby se předešlo nevratnému poškození kloubů, které jsou v dětství více náchylné ke krvácení než v dospělosti, a aby se předešlo život ohrožujícím krvácivým epizodám. Cílem profylaxe je držet hladinu FVIII/FIX > 2 %. Z toho vychází doporučené dávky pro profylaxi: 25–40 j/kg 3krát týdně pro F VIII a 2krát týdně pro F IX [22]. Nevyřešená je otázka, kdy lze primární profylaxi ukončit, u části pacientů je zřejmě vhodné pokračovat v profylaxi i v dospělém věku [22,23].

U lehké hemofilie A lze s úspěchem použít i analog antidiuretického hormonu – DDAVP (1-deamino-8-D-arginin vasopressin) [12], pomocí kterého lze dosáhnout uvolnění endogenního

F VIII, a tím i vzestupu F VIII, což může být postačující při lehčích krvácivých epizodách či zubních extrakcích. DDAVP ale není v ČR dlouhodobě ve vhodné aplikační formě (i.v. či intranazální) registrován.

Jako podpůrnou léčbu používáme antifibrinolytika (např. Pamba®, Exacyl®), především při krvácení z dutiny ústní a zubních extrakcích, kdy je doporučováno je podávat 7–10 dnů.

Obecně jsou kontraindikovány nitrosvalové injekce, kdy hrozí obtížně stavitelné krvácení, při podkožní aplikaci stačí komprese.

Genová terapie dosud nenašla praktické uplatnění pro selhání dlouhodobější produkce chybějícího koagulačního faktoru a nežádoucí účinky. V přípravě je produkce koncentrátu F IX z mléka transgenních prasat [17]. Jsou snahy prodloužit plazmatický poločas koncentrátům vazbou na liposomy nebo pegylací [8].

Léčba hemofilie je nejefektivnější, pokud je soustředěna do velkých center majících v péči minimálně 40–50 pacientů s těžkou hemofilií, která poskytují péči nejen hematologickou, ale i stomatologickou, fyzioterapii, veškerou operativu, genetickou diagnostiku, léčbu infekčních komplikací i péči psychosociální. Je prokázáno, že léčba specialisty majícími zkušenosti s hemofilií je efektivnější, s výslednou nižší mortalitou oproti léčbě v menších regionálních centrech [8].

## Komplikace Inhibitor

U části hemofiliků dochází ke vzniku protilátek proti F VIII/F IX. Jde o reakci imunitního systému hemofilika na cizorodý F VIII/F IX. Protilátka se váže na molekulu F VIII/F IX, a znemožňuje tak vykonávat jeho funkci v průběhu srážení krve, případně dochází ke zrychlení clearance komplexu faktor + inhibitor. Riziko vzniku inhibitoru je nejvyšší u těžké hemofilie A, incidence kolísá mezi 10 a 40 % [9,21,24], s prevalencí 12–13 %, u těžké hemofilie B in-

cidence inhibitoru nepřesahuje 3%. Jen ojediněle vzniká inhibitor u středně těžké a lehké hemofilie B, zatímco u stejné tíže hemofilie A se objevuje ve 3–13% pacientů [25]. Celková prevalence inhibitoru u hemofilie A je 5–7% [9]. Ke vzniku inhibitoru dochází většinou během prvních 50 dnů podávání koncentráту koagulačního faktoru, nejčastěji mezi 10. a 20. dnem aplikace, což bývá u těžkých hemofiliků již v předškolním věku. V tab. 4 jsou uvedeny faktory mající vliv na vznik inhibitoru, jde o údaje platné pro inhibitor FVIII, který je mnohem častější, a je tedy o něm i více informací než o inhibitoru FIX.

Množství inhibitoru je udáváno v tzv. Bethesda jednotkách (BJ). Jedna BJ je definována jako množství inhibitoru v krevní plazmě hemofilika, které při smíchání se zdravou krevní plazmou v poměru 1 : 1 sníží obsah FVIII/FIX v této zdravé krevní plazmě po inkubaci přesně na polovinu. Jestliže přes opakované podávání FVIII/FIX nedojde k vzestupu inhibitoru nad 5 BJ/ml, pak se tento pacient označuje jako tzv. „low responder“. Dojde-li po podání faktoru k nárůstu inhibitoru nad 5 BJ/ml, označuje se jako „high responder“, což pak má zásadní význam pro další léčbu. Pokud se jedná o „low respondera“, pak v léčbě krvácení lze užít koncentrát chybějícího koagulačního faktoru, proti kterému je namířen inhibitor. Vysokou dávkou podávaného faktoru lze inhibitor vyvázat na aplikovaný faktor a faktor podaný nad toto množství pak zabezpečí jeho terapeutickou hladinu. Tohoto nelze dosáhnout u „high respondera“. U těchto pacientů pak nejsme schopni zabezpečit srážení krve normální přirozenou cestou (prostým navýšením chybějícího FVIII/FIX), což má za následek 2 závažné skutečnosti:

1. Léčba krvácení nemusí být vždy plně účinná.
2. Léky používané k zástavě krvácení jsou několikanásobně dražší než při léčbě krvácení pomocí koncentráту FVIII/FIX.

**Tab. 4. Faktory ovlivňující vznik inhibitoru [9,21,26–29].**

**vrozené (potvrzené)**

*typ genetického defektu FVIII:*

- riziko zvyšují mutace spojené s úplným chyběním FVIII

*jiné genetické změny mimo gen pro FVIII (ovlivňující imunitní reakce organismu):*

- HLA fenotyp, polymorfismus TNFα

*výskyt inhibitoru je vyšší u černochů*

**získané (podezřelé, vliv není definitivně ověřen)**

*typ koncentráту:*

- po rekombinantních koncentrátech FVIII je většinou popisován inhibitor častěji
- obdobně ale i při střídání různých druhů plazmatických koncentrátů oproti používání trvale jen jednoho druhu plazmatického koncentráту

*časná první expozice koncentrátu FVIII:*

- podání FVIII před 6.–12. měsícem života je podezřelé z vyššího rizika inhibitoru
- riziko je přičítáno spíše vlivu aplikace většího množství FVIII v krátkém časovém úseku

*způsob aplikace:*

- podezření na vyšší riziko inhibitoru je po aplikaci FVIII formou kontinuální infuze
- naopak spíše nižší riziko je při podávání FVIII formou profylaxe oproti „on demand“

*imunologická stimulace, podezření je na vyšší riziko při aplikaci FVIII v průběhu:*

- infekce, očkování, při užívání léků ovlivňujících imunitu

### Léčba krvácení u pacientů s inhibitorem

Lze použít preparát aktivovaného protrombinového komplexu (FEIBA®) nebo rekombinantní FVIIa (NovoSeven®). Dříve používaný koncentrát vepřového FVIII se přestal používat pro riziko parvovirové infekce.

Nevýhodou prvního preparátu FEIBA® je to, že jeho dávku nelze při nedostatečné zástavě krvácení navyšovat, protože při překročení maximální denní doporučené dávky 200 j/kg hrozí riziko navození DIC. Obvyklé dávkování při krvácení nebo při chirurgických zákrocích je 50–100 j/kg po 8–12 hod, při nekomplikovaném krvácení stačí většinou 2–3 dávky po 75 j/kg. Standardní doporučená dávka NovoSeven® je 90–120 µg/kg po 2–3 hod opakovaně [30]. U nekomplikovaného krvácení většinou stačí 2–4 tyto dávky. Při neúčinnosti lze dávku dál navyšovat; již opakovaně bylo popsáno použití při léčbě krvácení v dávce 270–300 µg/kg, většinou podané pouze jednorázově [31–33] nebo u operací byl preparát podáván v dávce 150 µg/kg à 2 hod [34]. Jednorázová dávka 270 µg/kg je v EU schválena k léčbě nekompliko-

vaného krvácení. Její účinnost v léčbě je stejná jako při standardním dávkování (zástava krvácení v přibližně 90% případů). Účinnost obou preparátů v léčbě nekomplikovaného krvácení je srovnatelná, i když existují názory, že NovoSeven® je účinnější, avšak neexistují o tomto přímé důkazy – studie na pacientech srovnávající účinnost obou preparátů. Mezinárodní studie FENOC ukončená v roce 2006 rozdíl v účinnosti léčby nekomplikovaného krvácení do kloubu mezi oběma preparáty neprokázala [35]. V léčbě život ohrožujících krvácení a při velkých operačních výkonech je u NovoSeven® výhodou, že lze jeho dávku zvyšovat při pokračujícím krvácení. Problémem je ale vysoká cena. Reakce jednotlivého pacienta na ten či onen preparát může být individuální, pokud nedojde k zástavě krvácení při použití jednoho, je nutno ho nahradit tím druhým (pouze u NovoSeven® lze i navyšovat dávky). Nově bylo, při selhání samostatné aplikace, popsáno podání FEIBA® a NovoSeven® pacientům střídavě během jednoho dne, v odstupech 4–8 hod [36]. Bohužel u dospělých pacientů již byly ojediněle popsány při této kombino-

vané léčbě trombotické komplikace [37,38], které jsou však v menší míře popisovány po obou preparátech i při oddělené aplikaci. Nejasné zůstává, jak lze účinnost podané terapie v léčbě krvácení u hemofilie s inhibitem laboratorně monitorovat; zkouší se především tromboelastograf a trombin generační test, nejsou však dosud stanovena žádná doporučení, dosažení jakých parametrů zabezpečí 100% účinnost v zástavě krvácení.

### Imunotolerance

Největší přínos pro hemofilika s inhibitem má, když se podaří inhibitor eradikovat. Opakovanou aplikací koncentráty FVIII/FIX po dobu až několika let (denně nebo jen 3krát týdně) můžeme navodit toleranci imunitního systému na FVIII/FIX za současného vymizení inhibitoru. Hrubým odhadem je imunotolerance úspěšná u asi 90% hemofiliků A s nízkým titrem inhibitoru před jejím zahájením ( $< 10$  BJ/ml) a nejvyšším titrem inhibitoru u pacienta v minulosti do 50–200 BJ/ml, kdy stačí pro imunotoleranci dávka faktoru zhruba 25–50 j/kg denně, případně pouze 3krát týdně. U pacientů nesplňujících tyto vstupní požadavky je účinnost imunotolerance nižší (u hemofilie A v rozsahu 70–90%) a zároveň je nutné podávat vysokou dávku faktorů 200–300 j/kg denně [39–42]. Pro hemofilii B je k dispozici mnohem méně dat vzhledem k asi 10krát menší incidenci inhibitoru FIX. Účinnost imunotoleranční terapie je oproti hemofilii A nižší (15–31%) [41], a to především kvůli 2 obávaným komplikacím při imunotoleranci inhibitoru FIX (jejich výskyt je kolem 50%), pro které je většinou třeba aplikaci FIX přerušit – kvůli anafylaktické reakci na podaný FIX a rozvoj nefrotického syndromu, jehož patogeneze nebyla dosud plně objasněna [9].

K imunotoleranci by se mělo přistoupit co nejdříve po poklesu inhibitoru pod 10 BJ/ml (pokud k němu spontánně dojde, lze postupný pokles očekávat až po dobu 2 let). V praxi se

imunotolerance provádí u dětí a pouze ojediněle u dospělých pacientů, protože jde většinou o pacienty s vysokým titrem inhibitoru a bylo by nutné použít protokol s dávkou 200–300 j/kg denně. Při současné ceně FVIII i FIX, dle sazebníku VZP zhruba 10 Kč za 1 j, by to u pacienta vážícího 75 kg znamenalo roční náklady na imunotoleranci zhruba 55 mil. Kč. Nutno ještě poznamenat, že k navození imunotolerance většinou dochází zhruba po 6–18 měsících jejího trvání, resp. imunotoleranční léčba by měla pokračovat, pokud v rozpětí 6 měsíců dochází k dalšímu poklesu inhibitoru, vyjma prvních 3 měsíců imunotolerance, kdy dochází u všech „high responderů“ k nárůstu inhibitoru [24]. Při jejím selhání lze použít imunosupresi. Zhruba posledních 5 let je zkoušena protilátka anti-CD20 rituximab, která se zdá být účinná v léčbě inhibitoru u dětí, u kterých byly již popsány desítky kazuistik s dobrými výsledky, zatímco u dospělého těžkého hemofilika s inhibitorem byl popsán úspěch jen zcela ojediněle [43].

Levnější než klasická imunotolerance pouze vysokými dávkami FVIII je tzv. Malmö protokol, dle kterého je nejprve odstraněn inhibitor pomocí plazmaferézy s imunoabsorpce, poté jsou podávány vysoké dávky faktoru (až 100 j/kg několikrát denně) s cílem dosáhnout u pacienta normalizace hladiny FVIII/FIX spolu s imunosupresí cyklofosfamidem a imunoglobuliny. Účinnost tohoto postupu na vymizení inhibitoru je orientačně něco přes 50% [39]. Oba dva posledně uvedené postupy (rituximab i Malmö protokol) však nejsou doporučovány jako první krok v pokusu o imunotoleranci [24,41] kvůli riziku nežádoucích účinků imunosuprese (především vzhledem k tomu, že imunotolerance je nejčastěji realizována u dětí). Jsou však výhodné, pokud je třeba inhibitor potlačit v krátké době, protože především po Malmö protokolu lze inhibitor odstranit během několika dnů až týdnů. Po dosažení imunotolerance jakýmkoli způsobem

existuje zhruba 10–15% riziko recidivy inhibitoru [8]. Riziko snižuje následné profylaktické podávání koncentráty FVIII nebo FIX, které je doporučováno minimálně po dobu 6–12 měsíců od vymizení inhibitoru [24].

### Ortopedické komplikace

Nejde o komplikace terapie, ale přirozeného průběhu onemocnění, kdy následkem opakovaného krvácení do kloubů dochází k rozvoji těžké artropatie – viz kapitola o patogenezi. Pokud dojde k rozvoji chronické synovitidy s krvácením do kloubů víc než 3krát za 1/2 roku, je vhodné provedení radiační synoviortézy s aplikací radionuklidu do kloubu, případně chemické synoviortézy při nedostupnosti radiační. Náročnější je chirurgická synovectomie, která může být arthroscopická či otevřená. Jako poslední lze použít rekonstrukční operace: náhradu kloubu protézou (především kolenních a kyčelních), případně osteotomie nebo při kontrakturách kapsulotomie a prodloužení šlach a jako definitivní řešení artrodéza [20].

### Infekční komplikace

Přes snahu různými úpravami výsledných koncentrátů snížit riziko virového přenosu na minimum nelze ani v současné době na 100% vyloučit riziko infekce krví přenosnou chorobou (HIV, hepatitidy, parvoviry, variantní forma Creutzfeldt-Jakobovy choroby a další), dále alergické reakce a imunizaci. Z těchto důvodů jsou do léčby zaváděny rekombinantní koncentráty FVIII/FIX. Jednou z možností prevence virových hepatitid A + B je očkování, které je u hemofiliků doporučováno. Většina hemofiliků léčených do 1. poloviny 80. let 20. století, kdy se začalo s protivirovým ošetřením koncentrátů koagulačních faktorů, byla infikována hepatitidou C (83–100%) [44], v některých zemích i HIV (60–70% těžkých hemofiliků v západní Evropě a USA) [45], méně často hepatitidou B a A. V ČR byl výskyt HIV u hemofiliků spíše ojedinělý; hemofilici v roce 2001 tvořili pouze

3,1% všech HIV-pozitivních pacientů [45]. Situace s hepatitidou C v ČR není zmapována; na našem pracovišti jsou pozitivní všichni pacienti s těžkou hemofilií narození před rokem 1984 [45], přibližně u 1/3 z nich RNA viru není dále prokazatelná. Pacienty pozitivní na RNA-HCV je vhodné pro hepatitidu C léčit vzhledem k riziku vzniku cirhózy (asi 20–30% riziko po 20 letech od expozice) [44,46] a následně hepatocelulárního karcinomu. Standardem je kombinace interferon  $\alpha$  + ribavirin, s účinností na eradikaci viru hepatitidy C kolem 50% [44].

### Prognóza

Krvácivé projevy jsou celoživotní, většinou se objevují u těžké formy onemocnění již v batolecím věku. V období růstu mohou být častější než v dospělém věku. Tíže postižení pohybového aparátu závisí na tíži onemocnění a včasnosti a dostatečném dávkování koncentrátů chybějících koagulačních faktorů při léčbě každého krvácení. Nejmenší kloubní postižení je při dlouhodobé profylaktické aplikaci FVIII/FIX.

### Literatura

- White GC, Rozendal F, Aledort L et al. Definitions in Hemophilia. *Thromb Haemost* 2001; 85: 560.
- Forbes CD, Aledort L, Madhok R. Hemophilia. London: Chapman & Hall 1997.
- O'Mahony B. WFH: back to the future. *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl 4): 1–8.
- O'Shaughnessy D, Makris M, Lillicarp D. Practical Hemostasis and Thrombosis. 1st ed. Blackwell Publishing 2005.
- Annual Global Survey. World Federation of Hemophilia 2006. <http://www.wfh.org/index.asp?lang=EN>.
- Matýšková M, Penka M. Hemofilie. *Vnitř Lék* 1991; 37: 397–403.
- Matýšková M, Zavřelová J, Hrachovinová I. Hematologie pro zdravotní laboranty. 1. vyd. Brno: IDVPZ; 2. díl.
- Bolton-Maggs PHB. Optimal haemophilia care versus the reality. *Br J Haematol* 2005; 132: 671–682.
- Lee CA, Berntorp E, Hoots WK. Textbook of Hemophilia. 1st ed. Blackwell Publishing 2005.
- Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. *Br J Haematol* 2007; 136: 777–787.
- Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112: 264–274.
- Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia 2005. [http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis\\_and\\_Treatment/Guidelines\\_Mng\\_Hemophilia.pdf](http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/Guidelines_Mng_Hemophilia.pdf)
- Habart D. Směrnice pro správnou laboratorní praxi při molekulárně genetických vyšetřeních u hemofilie A. [http://www.uhkt.cz/nrl/nrl-dna/nrl-dna/std\\_ha.html](http://www.uhkt.cz/nrl/nrl-dna/nrl-dna/std_ha.html)
- Habart D. Von Willebrandova choroba typu 2N (Normandy). *Vnitř Lék* 2003; 49: 253–255.
- Gringeri A, Mannucci PM. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2005; 11: 611–619.
- Hay CRM, 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: 591–605.
- Habart D. Nové obzory v léčbě hemofilie – rekombinantní a transgenní koncentráty, genová léčba a modifikované koagulační faktory. *Čas Lék Čes* 2006; 145: 104–111.
- Guidelines for dental treatment of patients with inherited bleeding disorders. World Federation of Hemophilia 2006. [http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Dental\\_Care/TOH-40\\_Dental\\_treatment.pdf](http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Dental_Care/TOH-40_Dental_treatment.pdf).
- Hemophilia of Georgia, U.S.A. Protocol for the treatment of haemophilia and von Willebrand Disease. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1): 84–93.
- Kubeš R. Hemofilie: Návrh terapeutického postupu u komplikací postihujících pohybový aparát. *Zdravotnické noviny* 25. 7. 2002.
- Astenmark J. Basic aspects of inhibitors to factors VIII and IX and the influence of non-genetic risk factors. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 6): 8–14.
- Pipe SW, Valentino LA. Optimizing outcomes for patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 4): 1–16.
- Hay CRM. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 2): 10–15.
- Astenmark J, Morado M, Rocino A et al. Current European practise in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2006; 12: 363–371.
- Peerlinck K, Jacquemin M. Characteristics of inhibitors in mild/moderate haemophilia A. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 6): 43–47.
- Astenmark J. Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 3): 52–60.
- Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2006; 107: 46–51.
- Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4648–4654.
- Peerlinck K, Hermans C. Epidemiology of inhibitor formation with recombinant factor VIII replacement therapy. *Haemophilia* 2006; 12: 579–590.
- Mehta R, Parameswaran R, Shapiro AD. An overview of the history, clinical practice concerns, comparative studies and strategies to optimize therapy of bypassing agents. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 6): 54–61.
- Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J et al. A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated factor VII (NovoSeven®). *J Thromb Haemost* 2003; 1: 450–455.
- Kavakli K, Makris M, Zulfikar B et al. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost* 2006; 95: 600–605.
- Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A et al. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 367–371.
- Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD, Wallny T et al. Elective orthopaedic surgery for inhibitor patients. *Haemophilia* 2003; 9: 625–631.
- Astenmark J, Donfield SM, DiMichele DM et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109: 546–551.
- Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ et al. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience. *Haemophilia* 2007; 13: 244–248.

37. Juvonen E, Kolho E, Anttila VJ et al. Acute myocardial infarction complicating therapy with FVIII followed by APCC and rFVIIa in a 23-year-old man with haemophilia A and FVIII inhibitor. *Haemophilia* 1998; 4: 240.
38. Lentz SR. Pulmonary embolism after sequential use of recombinant factor VIIa and activated prothrombin complex concentrate in a factor VIII inhibitor patient. *Thromb Haemost* 2002; 87: 925–926.
39. Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 436–463.
40. DiMichele DM. Immune tolerance: critical issues of factor dose, purity and treatment complications. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 6): 81–86.
41. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 1): 1–22.
42. Hay CRM, Recht M, Carcao M et al. Current and Future Approaches to Inhibitor Management and Aversion. *Semin Tromb Hemost* 2006; 32 (Suppl 2): 15–21.
43. Neme D, Candela M, Bianco RP. Rituximab for the management of alloimmune antibodies in a patient with severe haemophilia A and a giant pseudotumor. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2): 57.
44. Franchini M. Hepatitis C in haemophiliacs. *Tromb Haemost* 2004; 92: 1259–1268.
45. Husa P, Smejkal P, Husová L et al. Úspěšnost léčby chronické hepatitidy C u hemofiliků v závislosti na historickém vývoji doporučovaných léčebných schémat. *Vnitř Lék* 2004; 50: 30–35.
46. Makris M, Baglin T, Dusheiko G et al. Guidelines on the diagnosis, management and prevention of hepatitis in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7: 339–345.

MUDr. Petr Smejkal  
www.fnbrno.cz  
e-mail: psmejkal@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 15. 5. 2008  
Přijato po recenzi: 14. 6. 2008