

# Standardy péče o nemocné s hemofilií

1. revize, vydání 2012

Salaj P<sup>1</sup>, Smejkal P<sup>2</sup>, Komrska V<sup>3</sup>, Blatný J<sup>4</sup>, Penka M<sup>2</sup> za Český národní hemofilický program

<sup>1</sup>Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, <sup>2</sup>Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno, <sup>3</sup>Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha, <sup>4</sup>Oddělení dětské hematologie, Fakultní nemocnice Brno

*Transfuze Hematol. dnes, 19, 2013, No. 2, p. 96–98*

## STRUKTURA STANDARDU

### I. Charakteristika standardu

- Definice a charakteristika předmětu standardu
- Personální a technické předpoklady

### II. Klinický obraz, diagnostika, terapie

- Klinický obraz hemofilie
- Diagnostika hemofilie
- Terapie hemofilie

### III. Inhibitor FVIII/FIX

### I. Charakteristika standardu

#### Definice a charakteristika

#### předmětu standardu (soubor pacientů)

- Hemofilie jsou recesivně dědičné krvácivé stavy, vázané na chromozom X, charakterizované deficitem koagulačního faktoru VIII (FVIII) – hemofilie A nebo koagulačního faktoru IX (FIX) – hemofilie B.
- Obě onemocnění jsou si geneticky, biologicky a klinicky podobná, dochází k nim v důsledku heterogenních defektů genů pro FVIII a FIX.
- Výskyt onemocnění v populaci je u hemofilie A 1/10 000 obyvatel a u hemofilie B 1/60 000 obyvatel. V ČR je registrováno cca: 850 pacientů s hemofilií A 130 pacientů s hemofilií B.

#### Personální a technické předpoklady

- Lékař s atestací z hematologie a transfuzního lékařství a/nebo lékař s atestací z dětské hematologie a onkologie či s atestací II. stupně z pediatrie a s praxí minimálně 10 let v léčbě pacientů s poruchami krevního srážení.
- Erudovaná sestra.
- Pracoviště akreditované v rámci Českého národního hemofilického programu (ČNHP).

### II. Klinický obraz, diagnostika, terapie

#### Klinický obraz hemofilie

- Hlavním klinickým projevem onemocnění je krvácení, jehož rozsah a intenzita jsou závislé na hladině deficitního faktoru.

- Podle tíže deficitu koagulačních faktorů, rozdělujeme hemofilie do 3 klinických forem: těžká: < 1 %, středně těžká: 1–5 % a lehká forma: > 5 %.
- 90 % krvácivých epizod u hemofilických pacientů představuje krvácení do kloubů a svalů.
- Kolenní a loketní klouby jsou vzhledem ke své relativní nestabilitě a kombinované rotačně-úhlové zátěži, postiženy nejčastěji.
- Klinickou známkou krvácení je bolest, následovaná otokem a fixací kloubu ve flekčním postavení.
- Následkem recidivujících krvácení dochází k synoviální hypertrofii, k dalšímu krvácení a poškozování kloubního aparátu, destrukci synovie, chrupavek a kostí, s ireverzibilním funkčním a anatomickým poškozením.

#### Diagnostika hemofilií

- Pro stanovení diagnózy a tíže onemocnění je nutné přímé vyšetření hladiny deficitních koagulačních faktorů FVIII a FIX.
- Pro diagnostiku hemofilie je důležité provedení podrobné anamnézy (osobní a rodinná anamnéza krvácení, hlavně z matčiny strany).
- Z diferenciálně diagnostického hlediska je nutné vyloučit hlavně von Willebrandovou chorobu, jiné vrozené defekty koagulačních faktorů, případně získaný inhibitor FVIII a lupus antikoagulans.
- Diagnostika hemofilie musí být stanovena v některém z HTC (Haemophilia Treatment Centre) nebo CCC (Comprehensive Care Centre).
- Součástí diagnostiky hemofilií je i DNA analýza genů pro FVIII a FIX, důležitá nejenom pro objasnění rozsahu a lokalizace genetické poruchy, ale i pro stanovení přenašečství a prenatalní diagnostiku plodu.
- DNA diagnostiku provádí CCC.

#### Terapie hemofilie

- Hlavním cílem terapie pacientů s hemofilií je:
  - prevence a léčba krvácení

- předcházení a léčba komplikací s hemofilií souvisejících (hemofilická artropatie, inhibitor FVIII/FIX).
- Základem léčby pacientů s hemofilií je promptní, dostatečná substituce chybějících (defektních) koagulačních faktorů, přičemž dávkování je závislé na hladině deficitního faktoru u pacienta, cílové hladině, kterou chceme dosáhnout a typu krvácení.
- V terapii hemofilie lze používat jen vysoce čištěné a protivirově ošetřené koncentráty plazmatického původu (pFVIII/IX), nebo koncentráty rekombinantně připravené (rFVIII/IX).
- rFVIII/IX jsou především vhodné pro nově narozené a/nebo dosud neléčené či minimálně léčené a tedy krevním derivátům či transfuzním přípravkům neexponované osoby s hemofilií.
- Antifibrinolytika je vhodné aplikovat při krvácení z dutiny ústní či jiných částí GIT a při extrakcích zubů.  
Kontraindikována jsou při hematurii z horní etáže močových cest a při současné aplikaci aPCC.
- Obecně jsou kontraindikovány nitrosvalové injekce.
- Podávání salicylátů a v době krvácení i jiných NSAID je kontraindikováno, při nutnosti jejich použití jsou preferovány selektivní COX-2 inhibitory.

#### Prevence krvácení – profylaxe

#### On demand – domácí terapie

- Cílem profylaxe je zamezení spontánního krvácení a rozvoje či zhoršení sekundárního (artropatického) poškození kloubů u pacientů s hemofilií.
- Profylaxe je indikována u *dětských pacientů* v období růstu:
  - **Primární profylaxe:** aplikace koncentrátů FVIII/FIX započatá nejpozději po objevení se první krvácivé epizody nebo do ukončení druhého roku života.
  - **Sekundární profylaxe:** toto označení nese profylaxe započatá později než primární.
- U *dospělých pacientů* je indikována po operaci, úrazu, při rehabilitaci, a při nedostatečné odpovědi na bolusové dávky.
  - **Krátkodobá profylaxe** je preventivní aplikace FVIII/FIX týdny až měsíce.
  - **Mladí dospělí** v dětském věku léčení **primární** profylaxí mohou v této **profylaxi pokračovat**, je-li to indikováno (zejména tehdy, krvácejí-li často).
- On demand – domácí terapie (DT) je léčebným přístupem volby u dospělých a části dětských pacientů (u kterých není indikována profylaktická terapie) se spontánním krvácením (většinou těžká a část středně těžkých forem hemofilie).
- Byla zavedena do praxe s cílem zajistit co nejrychlejší terapii už vzniklého krvácení a zlepšení kvality života.
- On demand – DT se rozumí aplikace koncentrátu FVIII/FIX bezprostředně po krvácení pacientem, nebo blízkou osobou.
- HTC/CCC vydávající koncentráty FVIII/FIX pro domácí léčbu musí nejprve pacienty seznámit s technikou aplikace koncentrátů a jejich skladováním, náležitě poučit o způsobu léčby krvácivých epizod a možných rizicích této léčby.
- Zavedení DT u pacienta musí být zaznamenáno ve zdravotnické dokumentaci a stvrzeno podpisem (doporučeno formou protokolu shrnujícího hlavní zásady domácí léčby) pacienta či jiné oprávněné osoby – zákonného zástupce (většinou rodičů).
- U spolupracujících, klinicky stabilizovaných nemocných je vhodné deriváty pro domácí terapii vydávat tak, aby pokryly potřebu FVIII/FIX minimálně na dobu 1 měsíce.
- Pacient je povinen vést přesnou a pravdivou dokumentaci o domácí terapii dle požadavku ošetřujícího pracoviště.

#### Podpůrná terapie

- Součástí terapie krvácení je i fyzikální chlazení („ledování“) místa krvácení, jeho krátkodobá imobilizace a fyzický klid pacienta po krvácení.

#### Terapie hemofilických komplikací

- V případě, že pacient neodpovídá dostatečně na substituční terapii, měl by být jeho stav konzultován s příslušným HTC/CCC, které doporučí další diagnosticko-terapeutický postup.
- U všech pacientů krvácejících do kloubů je vhodné pravidelně kontrolovat stav kloubního aparátu.
- Pacienti s hemofilickou artropatií by měli být dispenzarizováni na erudovaném ortopedickém pracovišti, které po domluvě s CCC indikuje další postup.
- Vzhledem k riziku přenosu infekčních nemocí je u pacientů s hemofilií nutné pravidelně provádět cílený infekční screening.
- Doporučeno je očkování proti hepatitidě A a B.
- Léčbu hepatitid koordinuje CCC/HTC a provádí erudované infektologické/hepatologické pracoviště.

#### III. Inhibitor FVIII/FIX

- Inhibitor vzniká jako imunitní odpověď na terapii FVIII/FIX, obsaženém v krevních derivátech.

- Postihuje 5–10 % pacientů s hemofilií A, v 95 % vzniká u nemocných s těžkou a středně těžkou formou onemocnění.
- Výskyt závisí též na typu genetického postižení pacienta.
- Ke vzniku inhibitoru dochází většinou během prvních 50 dnů léčby koncentráty FVIII/FIX (nejčastěji mezi 10.–12., resp. 9.–36. dnem aplikace).
- **Cílem péče o pacienty s hemofilií a s inhibitory je přiblížit jejich kvalitu života k pacientům s hemofilií bez inhibitoru.**

#### **Prevence vzniku inhibitoru**

- Nově narozenému pacientovi s hemofilií aplikovat koncentráty FVIII/FIX pokud možno až po 6.–12. měsíci života a pokud možno použít dávku nižší než 50 IU/kg.
- U pacientů s těžkou formou hemofilie je ideální začít s profylaxí co nejdříve po první expozici koncentrátu koagulačního faktoru (vhodné do 5.–10. dne expozice), případně i před prvním krvácením, dosáhnou-li 12 měsíců věku, dávkou 25–35 IU/kg 1 x týdně.
- Nestřídat různé typy koncentrátů a pokud možno podávat stále stejný koncentrát FVIII/FIX.
- Perioperačně upřednostnit bolusovou aplikaci před kontinuální infuzí.

#### **Eradikace inhibitoru**

- Navozování imunitní tolerance „immune tolerance induction“ (ITI)
  - Dlouhodobé (většinou 8–24 měsíců), časté a pravidelné aplikování FVIII/FIX pacientům s inhibitory FVIII/FIX s cílem vymizení inhibitoru, dosažení normalizace recovery i plazmatického poločasu podaného FVIII/IX.
  - Indikováno u všech dětských „high responderů“ a u „low responderů“, u kterých inhibitor přetrvává déle než půl roku.
- Imunosupresivní léčba
  - Vzhledem k malému efektu není u pacientů s hemofilií a inhibitory indikována jako léčba první linie.

#### **Terapie krvácení u hemofilie s inhibitory**

- Výběr terapeutického postupu závisí na tíži onemocnění, titru inhibitoru a odpovědi pacienta na aplikaci FVIII/FIX („low“ versus „high responder“).
- Substituce FVIII/IX je vhodná jenom u pacientů s nízkým titrem inhibitoru a s anamnestickým průkazem, že jsou „low responders“.

- **U všech ostatních pacientů je indikována terapie s tzv. „by-pass“ aktivitou – rekombinantní aktivovaný koagulační faktor VII (rFVIIa) nebo koncentrát aktivovaného protrombinového komplexu (aPCC).**
- Jednoznačně je preferována domácí terapie, která přináší možnost rychlého a efektivního terapeutického zásahu – rychlé řešení krvácivé epizody a minimalizace případných následných komplikací z hlediska efektivity. Doporučujeme aplikaci terapie do 2 hodin od vzniku krvácení.
- Zvolené dávkovací schéma by mělo odpovídat charakteru krvácení a situaci pacienta. Závažné krvácení nebo krvácení do cílového kloubu je vhodné řešit podáním vyšší dávky.

#### **Indikace profylaktické terapie preparáty**

##### **s „by-pass“ aktivitou u pacientů s inhibitory:**

- V rámci předoperační a pooperační terapie.
- Při vyšší frekvenci krvácivých epizod, recidivách krvácení do identického kloubu (místa) v krátkém časovém úseku.
- V rámci zajištění pacienta při intenzivní rehabilitaci.
- Příprava pacienta pro ITI terapii podáváním rFVIIa (s cílem dosažení hladiny inhibitoru pod 10 BU).
- V průběhu ITI, je-li třeba předcházet závažným a/ nebo častým krvácením.

**Tento článek vznikl za podpory projektu OPVK Vzdělávací síť hemofilických center (CZ.1.07/2.4.00/12.0048)**

Doručeno do redakce: 12. 3. 2013

Přijato po recenzi: 17. 4. 2013

#### **Kontaktní adresa – koordinátoři ČNHP** **MUDr. Petr Smejkal, Ph.D.**

Oddělení klinické hematologie  
FN Brno, pracoviště medicíny dospělého věku  
Jihlavská 20  
625 00 Brno

e-mail: psmejkal@fnbrno.cz

#### **prim. MUDr. Jan Blatný, Ph.D.**

Oddělení dětské hematologie  
FN Brno, pracoviště dětské medicíny  
Černopolní 9  
613 00 Brno  
jblatny@fnbrno.cz