proLékaře.cz | 23.10.2026

Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s vrozenou hemofilií a s inhibitorem FVIII/FIX

Pracovní skupina ČNHP pro standardy: **Smejkal P.[1], Blatný J.[2], Hluší A.[3], Hrdličková R.[4], Komrska V.[5], Penka M.[1], Šlechtová J.[6]**

Jménem Koordinační rady a Výkonné rady ČNHP: **Blatný J.[2], Blažek B.[7], Čermáková Z.[4], Černá Z.[8], Dulíček P.[9], Hak J.[10], Hluší A.[3], Hrdličková R.[4], Komrska V.[5], Ovesná P.[11], Pospíšilová D.[12], Procházková D.[13], Smejkal P.[1], Šlechtová J.[6], Timr P.[14], Ullrychová J.[15], Vonke I.[16], Walterová L.[17], Penka M.[1]**

[1]Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno
[2]Oddělení dětské hematologie, Fakultní nemocnice Brno
[3]Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc
[4]Klinika hematoonkologie a Krevní centrum, Fakultní nemocnice Ostrava
[5]Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha
[6]Ústav klinické biochemie a hematologie, Fakultní nemocnice Plzeň
[7]Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava
[8]Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
[9]IV. Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
[10]Dětská klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
[11]Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty, Masarykova univerzita, Brno
[12]Dětská klinika, Fakultní nemocnice Olomouc
[13]Dětská klinika, Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
[14]Dětské oddělení, Nemocnice České Budějovice
[15]Oddělení klinické hematologie, Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
[16]Oddělení klinické hematologie, Nemocnice České Budějovice
[17]Oddělení klinické hematologie, Krajská nemocnice Liberec

Transfuze Hematol. dnes, 22, 2016, No. 1, p. 44–54

SOUHRN

Cílem standardu je stanovit základní diagnostické a především terapeutické postupy v péči o pacienty s vrozenou hemofilií a s inhibitorem koagulačního faktoru VIII, respektive faktoru IX.

KLÍČOVÁ SLOVA

hemofilie – doporučení – léčba – inhibitor – operace

SUMMARY

Smejkal P., Blatný J., Hluší A., Hrdličková R., Komrska V., Penka M., Šlechtová J.
Consensual guidelines of the Czech National Haemophilia Programme (CNHP) for the diagnosis and treatment of patients with congenital haemophilia and inhibitors to FVIII/FIX

proLékaře.cz | 23.10.2026

The aim of these guidelines is to set-up and standardized diagnostic as well as therapeutic approaches to patients suffering from congenital haemophilia and factor VIII or factor IX inhibitors.

KEY WORDS

haemophilia – guidelines – treatment – inhibitor – surgery

PREAMBULE

Ačkoli doporučení a informace obsažené v následujícím textu jsou formulovány v dobré víře a na základě znalostí aktuálně dostupných v době zveřejnění dokumentu, autoři, Český národní hemofilický program (ČNHP), žádná ze zainteresovaných odborných společností, ani vydavatel tohoto doporučení nenesou žádnou právní zodpovědnost za obsah tohoto textu.

VŠEOBECNÉ PŘEDPOKLADY

- Péče o pacienty s hemofilií a inhibitorem koagulačního faktoru (F) VIII či FIX je realizována v centrech komplexní péče (*Haemophilia Comprehensive Care Centre*, HCCC) v rámci center vysocespecializované hematologické péče (CVSHP).
- Pokud pacienti mají spádově blíže běžné hemofilické centrum typu (*Haemophilia Treatment Centre*, HTC), pak vlastní léčba včetně vydávání bypassových aktivit může probíhat v hemofilických centrech podle instrukcí centra typu HCCC (CVSHP), pokud HTC je schopno léčbu zajistit. Tito pacienti by měli být v těchto komplexních centrech minimálně 1krát ročně vyšetřeni a tato centra by měla doporučit pro centra typu HTC strategii léčby – léčba podle potřeby (*on demand*), profylaktická léčba, imunotolerance. Centra typu HTC tuto léčbu bez souhlasu HCCC nemění, ani nemodifikují.
- Operační výkony elektivní, a při možnosti transportu pacienta i akutní, u pacientů s hemofilií a inhibitorem, případně se získanou hemofilií, jsou prováděny pouze v HCCC (CVSHP). Pokud by bylo nutné akutní výkon provádět v centru typu HTC, toto musí postup konzultovat s centrem typu HCCC (CVSHP).

PATOFYZIOLOGIE

- U části hemofiliků po expozici alogennímu FVIII/FIX dochází ke vzniku protilátek proti FVIII/FIX. Tyto protilátky se označují jako inhibitory, protože vazbou na molekulu FVIII/FIX inhibují různými mechanismy jeho účast v koagulaci.
- Protože protilátky proti FVIII se vyskytují téměř 10krát častěji než proti FIX, je známo mnohem více informací o inhibitoru FVIII. Jedná se o polyklonální protilátky třídy IgG, většinou podtřídy IgG4, méně často IgG1 a IgG2. K humorální odpovědi na podaný FVIII dochází za účasti FVIII-specifických T lymfocytů [1].
- Reaktivita inhibitoru se udává v tzv. Bethesda jednotkách (BU). Jedna BU je definována jako množství inhibitoru v krevní plazmě hemofilika, které při smíchání se zdravou krevní plazmou v poměru 1 : 1 a po následné dvouhodinové inkubaci při 37 °C sníží obsah FVIII/FIX v této zdravé krevní plazmě na polovinu oproti kontrolní směsi normální plazmy a pufru [2]. Jestliže přes opakované podání FVIII/FIX nedojde ke vzestupu inhibitoru FVIII/FIX nad 5 BU/ml, označuje se takový pacient jako slabě reagující (*low responder*). Dojde-li k nárůstu hladiny inhibitoru nad 5 BU/ml, označuje se pacient jako silně reagující (*high responder*) [3].
- Pokud pacient není dál vystaven exogennímu FVIII/FIX, dochází u většiny pacientů ke spontánnímu poklesu inhibitoru, ale v případě opětovné aplikace koncentrátu FVIII/FIX inhibitor opět naroste, k jeho vzestupu dochází přibližně týden od počátku aplikace koagulačního faktoru [4].

EPIDEMIOLOGIE

- Riziko vzniku inhibitoru je nejvyšší u těžké hemofilie A, kumulativní incidence kolísá, většinou mezi 20–30 %, s prevalencí 12–13 % [1, 5, 6, 7], u hemofilie B se incidence pohybuje do 3 % [8], u těžké formy do 5–8 % [1, 5, 9, 10]. Jen ojediněle vzniká inhibitor u středně těžké a lehké hemofilie B, zatímco u stejné tíže hemofilie A se objevuje ve 3–13 % pacientů [11]. Celková prevalence inhibitoru u hemofilie A je 5–8 % [6, 12].
- Ke vzniku inhibitoru dochází většinou během prvních 50 dnů podávání koncentrátu koagulačního faktoru, podle recentních prací s mediánem mezi 10. a 16. expozičním dnem (ED) koagulačnímu faktoru [9, 13, 14, 15, 16, 17], s poklesem rizika vzniku inhibitoru mezi 30. a 50. ED. Riziko vzniku inhibitoru po 50.–150. ED je pak již nízké – 3 případy na 1 000 pacient/roků [18]. V ČR se výjimečně u doposud neléčených pacientů (*previously untreated patients*, PUPs) s těžkou hemofilií A vyvinul v průběhu posledních let inhibitor po 20 ED, nikdy po 50 ED [7].

proLékaře.cz | 23.10.2026

DIAGNOSTIKA

- Vyšetření titru inhibitoru se provádí pomocí Bethesda metody, respektive její Nijmegen modifikací, která odfiltruje falešně pozitivní inhibitory o nízkém titru a která proto byla doporučena jako standard stanovení inhibitoru Mezinárodní společností pro trombózu a hemostázu [19, 20, 21]. Centra typu HCCC musí být schopna provést stanovení titru inhibitoru touto Nijmegen modifikací, v centrech typu HTC je dostačující stanovení titru inhibitoru klasickou Bethesda metodou.
- Inhibitor je nutno pravidelně sledovat v průběhu substituce koncentráty FVIII/FIX. Během prvních 20 ED koncentrátů FVIII/FIX vyšetřit inhibitor FVIII/FIX po každých cca 5 ED koncentrátu FVIII/FIX, později – do 50. ED – každých cca 10 ED a následně á 6 měsíců do 150. ED. Později by se měl inhibitor vyšetřit (je-li pacient léčen koncentráty FVIII/FIX) alespoň jednou ročně a také vždy před plánovaným operačním výkonem a při nedostatečné účinnosti substituční léčby [22, 23, 24, 25].
- Při změně koncentrátu FVIII/FIX je doporučeno během prvních třiceti expozičních dnů aplikace nového koncentrátu inhibitor vyšetřovat každých 5–10 ED. U dospělých pacientů, již předléčených vícero koncentráty, podle klinického stavu – při podezření na snížení terapeutické odpovědi na podávaný faktor.
- Po intenzivní substituční léčbě trvající 5 a více po sobě následujících dnů je vhodné (během prvních 50 ED u těžké formy hemofilie a kdykoli v průběhu života pacienta u středně těžké a lehké formy hemofilie) vyšetřit inhibitor v rozmezí dvou týdnů až měsíce od poslední aplikované dávky faktoru v rámci dané intenzivní substituční léčby.

Tab. 1 Faktory ovlivňující vznik inhibitoru [1, 6, 14, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]

Vrozené (potvrzené)	Typ genetického defektu FVIII: – riziko zvyšují mutace spojené s úplným chyběním FVIII – u středně těžké a lehké formy hemofilie je riziko zvýšeno při výskytu některých mutací: p.Arg612Cys, p.Trp2124Cys, p.Arg2169Cys, p.Trp2248cys, p.Pro2319Leu
	jiné genetické změny mimo gen pro FVIII (ovlivňující imunitní reakce organismu): – HLA genotyp, polymorfismus tumor nekrotizujícího faktoru α a interleukinu 10
	výskyt inhibitoru je vyšší u černochů a Hispánců
Získané (podezřelé, vliv není často definitivně potvrzen)	Typ koncentrátu: – neexistuje jednoznačný názor, zda po rekombinantních koncentrátech FVIII je inhibitor častější, většinou není statisticky významný rozdíl v počtu high responderů – obdobně není jednoznačně prokázáno zvýšení rizika při střídání různých druhů koncentrátů FVIII oproti používání trvale jen jednoho druhu plazmatického koncentrátu – u plazmatických koncentrátů je zvažováno nižší riziko díky vyššímu obsahu VWF v plazmatických koncentrátech, což ale není doposud jednoznačně prokázáno
	Časná první expozice koncentrátu FVIII: – podání FVIII před 6. měsícem života je podezřelé z vyššího rizika inhibitoru – riziko je přičítáno i vlivu aplikace většího množství FVIII v krátkém časovém úseku (> 4 dny a/nebo > 50 j/kg/den) při první expozici koncentrátu FVIII
	Způsob aplikace: – původní podezření na vyšší riziko inhibitoru po aplikaci FVIII formou kontinuální infuze není prokázané, bylo dáno vlivem záměnných mutací se zvýšeným rizikem vzniku inhibitoru – naopak nižší riziko je při podávání FVIII formou profylaxe oproti „on demand“, zejména při použití nízkých dávek FVIII 25–35 j/kg 1krát týdně
	Nebezpečné signály – imunologická stimulace, podezření je na vyšší riziko při aplikaci FVIII v průběhu: – infekce, očkování (doposud však nepotvrzeno), při užívání léků ovlivňujících imunitu, vlivem velkého krvácení, operace

proLékaře.cz | 23.10.2026

FAKTORY MAJÍCÍ VLIV NA VZNIK INHIBITORU A JEJICH MOŽNÉ OVLIVNĚNÍ V KLINICKÉ PRAXI

V tabulce 1 jsou uvedeny faktory mající vliv na vznik inhibitoru, jde o údaje platné pro inhibitor FVIII, který je mnohem častější a je o něm i více informací než o inhibitoru FIX.

Z uvedeného vyplývají doporučení pro léčbu koncentráty FVIII, která lze převzít i pro FIX:

- Nově narozenému hemofilikovi aplikovat koncentráty FVIII/FIX pokud možno až po 6., ideálně až kolem 12. měsíce života (neprovokovat předčasnou vertikalizací a pokusy o chůzi – riziko krvácení následkem pádů batolete; elektivní operace odložit minimálně po 6., ideálně po 12. měsíci života).
- U těžkých hemofiliků začít s profylaxí co nejdříve po první expozici koncentrátu koagulačního faktoru. Vhodné je zahájení profylaxe během prvních 5–10 ED (vzhledem k výše uvedenému mediánu vzniku inhibitoru u hemofilie A, u hemofilie B nejsou data). To platí zejména, pokud bylo 5 a více dnů expozice jdoucích po sobě, a/nebo byla-li podávána dávka nad 50 j/kg/den [14]. Dnes se doporučuje s profylaxí začít v období mimo tzv. „nebezpečné signály“ stimulující imunitní odpověď (viz tab. 1), což v praxi znamená začít s profylaktickou aplikací koagulačního faktoru v dávce 25–35 j/kg 1krát týdně nejpozději po objevení se prvních závažných podkožních hematomů, které ještě nevyžadují substitucí koncentrátem chybějícího faktoru a/nebo před ukončeným druhým rokem života (cokoli nastane dříve) [35]. První kloubní krvácení je pak absolutní indikací zahájení primární profylaxe.
- Minimálně v období prvních 50 ED nestřídat typy ani komerční značky koncentrátů a podávat tedy hemofilikovi pokud možno stále stejný koncentrát FVIII/FIX.
- U lehkých hemofiliků s mutací rizikovou pro vznik inhibitoru perioperačně upřednostnit bolusovou aplikaci před kontinuální infuzí [34, 36].
- Nejsou důvody pro doporučení upřednostňovat plazmatické koncentráty před rekombinantními, či naopak, protože nebylo dosud prokázáno, že by použití rekombinantních faktorů bylo spojeno se signifikantně vyšším rizikem vzniku inhibitoru. Několik studií prokázalo vyšší výskyt inhibitorů po rekombinantních koncentrátech FVIII oproti plazmatickým derivátům [30, 37, 38], jiné studie [32], víceré metaanalýzy retrospektivních studií [39, 40] a prospektivní evropská studie EUHASS (EUropean HAemophila Safety Surveilance) [17] signifikantně vyšší výskyt high responderů po léčbě rekombinantními koncentráty nepotvrdily. Pacienti s lehkou hemofilií A a prokázanou mutací s vysokým rizikem vzniku inhibitoru by měli být léčeni přednostně 1-deamino-8-D-arginin vasopressin (DDAVP) [34, 36], což však dosud není realizovatelné, protože DDAVP není v ČR registrován.

LÉČBA KRVÁCENÍ

a) low responder

- Pacienti s inhibitorem pod 5 BU/ml, respektive u kterých nedochází k vzestupu inhibitoru nad 5 BU/ml při opakovaném podávání koncentrátu lidského FVIII/FIX.
- Inhibitor lze „vysytit“ podáním FVIII/FIX v množství: (j.) FVIII/FIX = objem plazmy (ml) x BU inhibitoru – a k tomu standardní dávka FVIII/FIX, obdobně jako u pacientů bez inhibitoru za monitorování hladiny FVIII/FIX [23, 41].
- Podmínkou léčby je možnost monitorování laboratorní odpovědi – hladiny koagulačního faktoru. FVIII/IX je vhodné podávat v kratších intervalech nebo formou kontinuální i. v. infuze.
- Pacienti s hladinou inhibitoru 5–10 BU/ml jsou posuzováni individuálně, podle klinické reakce na podání faktoru. Někdy lze i pacienty s hladinou inhibitoru kolem 5 BU/ml úspěšně léčit vysokou dávkou koncentrátu FVIII/FIX a udržovat hemostatickou hladinu FVIII/FIX do anamnestického vzestupu titru inhibitoru 5–7 dní od zahájení aplikace FVIII/FIX. Tento postup je doporučován v léčbě život ohrožujícího krvácení, protože následně dojde k výraznému vzestupu titru inhibitoru, což pak znemožní tento způsob léčby na několik dalších měsíců až let. V jiných případech je však nutná léčba jako u *high responder*.
- V období začátku očekávané/možné anamnestické odpovědi inhibitoru (5.–7. den aplikace FVIII/FIX) je třeba hladinu faktoru pečlivě monitorovat, protože není jistota, že pacient odpovídající dříve jako *low responder* zůstane *low responderem* i nadále [4].
- U pacientů s lehkou hemofilií a inhibitorem FVIII, který nereaguje s vlastním pacientovým FVIII, ale pouze s alogenním FVIII, je možno dosáhnout v některých případech hemostatické hladiny FVIII pomocí aplikace DDAVP [23].
- Pokud *low responder* neodpovídá na vysoké dávky koagulačního faktoru, platí doporučení pro léčbu jako u *high responderů*.

b) high responder

Pacienti s inhibitorem nad 5 BU/ml, respektive u kterých dochází k vzestupu inhibitoru po opakovaném podávání koncentrátu FVIII nad 5 BU/ml. Pro léčbu a prevenci krvácení u *high responderů* jsou následující možnosti:

1. NovoSeven® – rekombinantní aktivovaný FVII (rFVIIa)

proLékaře.cz | 23.10.2026

Krvácení, které není život ohrožující

- Standardní dávkování je 90–120 µg/kg a pokračovat stejnou dávkou á 2–3 hod. do zástavy krvácení [22, 42, 43, 44]. Možné je následně podat ještě jednu stejnou zajišťující dávku za 2–6 hod. od poslední aplikace [45].
- Při nedostatečné léčebné odpovědi lze použít i dávkování vyšší než 120 µg/kg á 2 hod. (zejména u dětí pro kratší plazmatický poločas rFVIIa) [44].
- Při začínajícím krvácení lze použít i jednorázovou aplikaci 270–300 µg/kg se stejnou účinností jako u opakovaných standardních dávek 90–120 µg/kg (dosažení zástavy krvácení přibližně u 90 % krvácivých epizod) [46, 47]. Tato dávka by měla být podána co nejdříve od vzniku/počátku krvácení.

Závažná a život či končetinu ohrožující krvácení

- Iniciální dávka 120–270 µg/kg, následně opakovaně podávat á 2–3 hod. dávku 90–120 µg/kg do zástavy krvácení s podáním jedné i více zajišťovacích dávek 90–120 µg/kg, mezi kterými lze intervaly prodloužit na 4–6 hod.
- Následně podle klinického stavu lze přejít i na krátkodobou profylaktickou aplikaci 90–120 µg/kg 1–3krát denně [48, 49], u dětí je popsaná profylaxe dávkou až 200 µg/kg [50].

Malé operace

- Bolus 90–120 (u dětí až 150) µg/kg s pokračováním stejné dávky á 2–3 hod. s individuální délkou podávání podle konkrétní povahy výkonu.
- Na jednoduché zubní extrakce je doporučené podat minimálně 4 bolusové dávky, tedy jednu před extrakcí a další minimálně 2–3 po extrakci [51], vícečetné či komplikované extrakce pak je vhodné zabezpečit obdobně jako malou chirurgii. V případě zubních extrakcí vždy přidat antifibrinolytikum minimálně na týden.
- Na zavedení centrálního venózního katétru minimálně 10 bolusových aplikací po dobu několika dní, podle literatury většinou použito 10–40 dávek [41, 52].

Velké operace

- Bolus 120–180 µg/kg s pokračováním 90–120 µg/kg á 2 hod. dalších 48 hod. Zvážit lze i úvodní bolus až 270 µg/kg u dětí.
- 3.–4. den po operaci prodloužit intervaly aplikace na 3 hod.
- 5.–7. den po operaci prodloužit intervaly aplikace na 4 hod.
- Do zhojení pak pokračovat 90–120 µg/kg s prodloužením intervalů mezi dávkami na 4–6 hod. [53, 54, 55, 56].
- Publikovaná minimální délka pooperační léčby rFVIIa je 10 dnů, většinou je doporučována na 14 dnů, respektive individuálně do zhojení jizvy, kolísá mezi 10–20 dny [41, 52, 53, 54, 57].
- Následně podle klinického stavu lze přejít i na krátkodobou profylaktickou aplikaci 90–120 µg/kg 1–3krát denně.
- Aplikace rFVIIa formou kontinuální infuze není pro vysoké riziko krvácení v prvních pooperačních dnech doporučována, lze ji využít cca od 4. pooperačního dne. Preferovaná dávka je 45–50 µg/kg/hod. a cílovou

Tab. 2 Doporučené dávkování aPCC a rFVIIa pro operace [53, 55, 56, 61]

aPCC denně maximálně 200 j/kg	**Před výkonem**	**Den 1–5 (1–7)**	**Den 6–14 (8–21)**
Malé operace	50–75 j/kg (50–100 j/kg)	50–75 (50–100) j/kg á 12–24 hod., další 1–2 dávky (den 1–7)	
Středně velké	75–100 j/kg	75–100 j/kg á 8–12 hod.	75–100 j/kg á 12 hod.
Velké operace	75–100 j/kg	75–100 j/kg á 8–12 hod. (á 8 hod. den 1–7)	75–100 j/kg á 12 hod.
rFVIIa – bolusy	**Před výkonem**	**den 1–5**	**den 6–14**
Malé operace	90–120 µg/kg děti 120–150 µg/kg	90–120 µg/kg á 2 hod. 4krát, dál á 3–6 hod. dalších 24 hod.	
Středně velké	120 µg/kg děti 150 µg/kg	90–120 µg/kg á 2 hod. den 1, á 3 hod. den 2, á 4 hod. den 3–5	90–120 µg/kg á 6 hod.
Velké operace	jako středně velké		
	120–180 µg/kg	90–120 µg/kg á 2 hod. den 1+2, á 3 hod. den 3+4, á 4 hod. den 5–7	od 8. dne á 6 hod. do zhojení, většinou den 10–12
rFVIIa – kont. infuze		15–50 µg/kg/hod.	

proLékaře.cz | 23.10.2026

hladinou FVII:C 3000–4000 % [54, 57, 58], což ale nevede k úspoře rFVIIa oproti bolusové aplikaci 90–120 µg/kg á 2 hod.
- rFVIIa je vhodné u operačních výkonů kombinovat s podáním antifibrinolytika, ve standardně doporučované dávce tranexamové kyseliny 25 mg/kg á 8 hod. p. o. nebo v poloviční dávce i. v.
- Přehledně je doporučovaná perioperační substituce uvedena v tabulce 2. Někteří autoři kromě malé a velké chirurgie uvádí zvláštní doporučení pro středně velké operace, za které považují artroskopii, uvolnění nervů, odstranění malých osteofytů a cyst [53].

2. FEIBA® – aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (aPCC)
- Minimální účinná dávka je 50 j/kg á 12 hod., standardně doporučovaná jednotlivá dávka při větším krvácení 75–100 j/kg [22, 42, 43, 59].
- U dětí se doporučuje pro vyšší clearance preparátu dávkování obecně vyšší: 80–100 j/kg.
- Maximální jednorázová dávka je 100 j/kg, maximální denní dávka je 200 j/kg. Při aplikaci více než 200 j/kg hrozí riziko rozvoje diseminované intravaskulární koagulace, které bylo popsáno především u dávek přesahujících 210 j/kg denně. Podle některých doporučení [42, 44] lze v případě život ohrožujícího krvácení či při selhání standardních dávek tuto maximální denní dávku (200 j/kg) krátkodobě překročit (1–2 dny), což nastává při doporučeném dávkování 75 j/kg á 8 hod.
- Pro anamnestický vzestup inhibitoru FVIII po podání aPCC u části pacientů není žádoucí používat aPCC před plánovanou imunotoleranční terapií, což se samozřejmě týká i hemofilie B vzhledem k FIX obsaženém v aPCC.
- Antifibrinolytika jsou při léčbě aPCC kontraindikována, výrobce doporučuje šestihodinový odstup od podání obou preparátů navzájem. Byla však publikována jedna práce, kdy byla tranexamová kyselina podávána pacientům s aPCC bez klinických i laboratorních nežádoucích účinků [60], což však zatím neopravňuje k doporučení, že spolu s aPCC lze antifibrinolytika běžně aplikovat.

Krvácení, které není život ohrožující
- Minimálně 50–75 j/kg á 8–12 hod. do zástavy krvácení.

Slizniční krvácení
- 50 j/kg á 6 hod. do zástavy krvácení.

Rozsáhlejší krvácení a život či končetinu ohrožující krvácení
- 75–100 j/kg á 12 hod. do zástavy krvácení.
- Podle klinického stavu následně krátkodobá profylaxe 50–85 j/kg/den.

Malé operace
- 75 j/kg první dávka.
- Pokračovat 50–75 j/kg á 12 hod. cca 5 dnů.

Velké operace
- První dávka 100 j/kg.
- Druhou dávku podle klinického stavu lze podat v intervalu kratším (za 6–8 hod.) než běžně doporučovaných 12 hod.
- Další dávky individuálně do celkové dávky 200 j/kg/24 hod., doporučováno je podávat 100 j/kg á 12 hod., případně 70–75 j/kg á 8 hod. [53, 61].
- Překročení maximální denní dávky 200 j/kg nejvýše po 1–2 dny a nepřesáhnout cca 225 j/kg/den.
- Od 6. do 8. pooperačního dne by měla být postačující dávka 75–100 j/kg á 12 hod.
- Délka aplikace podle klinického stavu, doporučovaná je na 14 dnů, respektive individuálně do zhojení jizvy, což je většinou 10–20 dnů.
- Podle klinického stavu následně krátkodobá profylaxe 75–85 j/kg/den.
- V přehledu je perioperační substituce uvedena v tabulce 2.

DALŠÍ POZNÁMKY K TERAPII KRVÁCENÍ BYPASSOVÝMI AKTIVITAMI

- Účinnost obou preparátů (FEIBA® i NovoSeven®) v léčbě nekomplikovaného krvácení je porovnatelná, s individuální reakcí jednotlivého pacienta (většinou 80–90 % u FEIBA® [59] a kolem 90 % u NovoSeven® [45, 62, 63, 64]. Mezinárodní komparativní studie FENOC ukončená v roce 2006 rozdíl v účinnosti léčby nekomplikovaného krvácení do kloubu mezi oběma preparáty neprokázala [65].
- Pro děti s nově diagnostikovaným inhibitorem FVIII je rFVIIa léčbou první volby s ohledem na perspektivu následné imunotolerance i pro jeho vyšší bezpečnost.
- V léčbě život ohrožujících krvácení a při velkých operačních výkonech je u rFVIIa výhodou, že lze jeho dávku zvyšovat při pokračujícím krvácení a kombinovat s antifibrinolytikem.
- Reakce jednotlivého pacienta na jednotlivý preparát může být individuální, pokud nedojde k zástavě krvácení při použití jednoho, je nutno ho nahradit druhým preparátem (pouze u rFVIIa lze i navyšovat dávky).
- Při selhání samostatné aplikace aPCC či rFVIIa lze použít i jejich střídavou aplikaci během jednoho dne, v odstupu přibližně 6 hodin, podle literárních zkušeností byla používána dávka aPCC cca 50–80 j/kg a rFVIIa cca 100–200 µg/kg s odstupem 4–8 hod. [66, 67, 68]. Pro riziko trombotických komplikací je kombinovanou léčbu pomocí aPCC i rFVIIa vhodné používat až po vyčerpání ostatních terapeutických možností.

proLékaře.cz | 23.10.2026

- V dostupných mezinárodních ani národních guidelines [22, 24, 69, 70] dosud není doporučeno ani určeno, jak lze účinnost podané terapie v léčbě krvácení u hemofilie s inhibitorem laboratorně monitorovat, respektive jakých parametrů je nutno dosáhnout, aby bylo dosaženo účinné hemostázy. Zkouší se především trombin generační test (TGT) a trombelastograf (TEG), nejsou však dosud stanovena žádná standardní doporučení, dosažení jakých parametrů zabezpečí dostatečnou účinnost v zástavě krvácení. Pro pracoviště typu HCCC, která zabezpečují operativu pacientů s inhibitorem, by tato vyšetření měla být dostupná a pacient s inhibitorem před elektivní operací by mohl profitovat z vyšetření odezvy TEG a/nebo TGA na obě dostupné bypassové aktivity (aPCC a rFVIIa) a z případného perioperačního monitorování léčby těmito technikami [71, 72]. K monitorování rFVIIa se zkoušelo stanovení plazmatické hladiny FVII:C, což ale nekorelovalo s klinickou účinností při hladině FVII:C 1400–1800 %. Bylo navrženo, že pro pooperační stavy je při kontinuální infuzi dostatečná hladina FVII:C 3000–4000 % a jako nedostatečná pak hladina pod 1000 % [58].
- I u pacientů s inhibitorem lze podle klinického stavu přistoupit k profylaxi, při použití aPCC v dávkách od 50 j/kg 3krát týdně až po 100 j/kg/den. V případě rFVIIa je dávkování ještě méně jasné, používají se různé režimy dávek a intervalů aplikace (denně i obden). Vhodné je minimálně 90 µg/kg/den a vyšší, popsáno je u dětí až 200 µg/kg á 6–12 hod. [24, 48, 49, 50, 73, 74, 75).

• Před operačním výkonem je nutné mít vyšetřen aktuální titr inhibitoru, agregaci trombocytů, vyloučit současné snížení i von Willebrandova faktoru (VWF), které je v populaci časté. Ideálně mít vyloučený i deficit ostatních koagulačních faktorů způsobujících prodloužení aPTT a FXIII.

3. Porcinní FVIII

Výroba koncentrátu porcinního FVIII (HYATE C®) byla pozastavena pro riziko infekce prasečím parvovirem.

V dohledné době zřejmě bude k dispozici rekombinatní koncentrát porcinního FVIII, který je v USA již schválen k léčbě krvácení u získané hemofilie A.

4. Imunoadsorpce a aplikace koncentrátu FVIII/FIX

- Hemostatickou hladinu FVIII/FIX lze v některých případech dosáhnout aplikací koncentrátu FVIII/FIX po předchozím snížení titru inhibitoru provedením série imunoadsorpcí IgG s následnou substitucí FVIII/FIX [76, 77].
- Vždy je nutno počítat s anamnestickým vzestupem inhibitoru přibližně 5–8 dnů od počátku substituce FVIII/FIX. Je-li pacient *high responder*, anamnestický vzestup inhibitoru FVIII pak může zabránit dosažení účinné hemostatické hladiny FVIII/FIX, což také u většiny *high responderů* nastává.
- Je-li imunoadsorpce kromě substituce vysokými dávkami koncentrátu FVIII spojena i s imunosupresí (tzv. Malmö protokol), lze takto dosáhnout i trvalou eradikaci inhibitoru [76, 78].

5. DDAVP

DDAVP je možností doporučovanou v léčbě krvácení u pacientů s lehkou formou hemofilie A a inhibitorem FVIII, kdy uvolnění endogenního FVIII může zabezpečit vzestup jeho plazmatické hladiny až na hemostaticky dostatečnou, zejména pokud inhibitor není namířen proti endogennímu FVIII, ale proti alogennímu při substituci [24].

IMUNOTOLERANCE

- Jedná se o postup, který navodí imunotoleranci (*immune tolerance induction*, ITI) vůči podávanému koncentrátu FVIII/FIX. Cílem je vymizení inhibitoru, dosažení normalizace „*recovery*“ i plazmatického poločasu podaného FVIII/FIX. Pacienta lze následně opět při krvácení či jeho profylaxi léčit koncentráty FVIII/FIX.
- Navození imunotolerance by mělo být cílem u všech nově diagnostikovaných *high responderů* v dětském i v dospělém věku. Tato léčba je indikována i u nově diagnostikovaných *low responderů* s těžkou formou hemofilie A, u kterých inhibitor přetrvává déle než půl roku v dětském věku i v dospělosti, pokud pacienti nemohou být při krvácení účinně léčeni substitucí koagulačního faktoru [5, 8, 24].
- Za nepříznivé prognostické známky jsou považovány titr inhibitoru před zahájením ITI nad 10 BU/ml, titr inhibitoru kdykoli v minulosti nad 200 BU/ml, v minulosti přerušená ITI [8, 22, 23, 24, 79, 80], vzestup inhibitoru během ITI nad 250 BU/ml [81] a některými pracemi i délka trvání inhibitoru nad 5 let [8].
- Se zahájením ITI je proto doporučováno počkat na spontánní pokles inhibitoru pod 10 BU/ml. Na pokles titru inhibitoru lze čekat 1–2 roky a pokud do té doby nedojde k požadovanému poklesu, je ITI také na zvážení [5, 8, 23, 24].
- U pacientů s nepříznivou prognózou (především vstupní titr nad 10 BU/ml a historický nad 200 BU/ml) je většinou doporučován vysoce dávkovaný (*high dose*) protokol s dávkou FVIII/FIX nad 200 j/kg/den (200–300 j) aplikovanou rozděleně ve dvou denních dávkách. Evropské doporučení z roku 2006 [5] doporučuje dávku alespoň 100 j/kg/den. Takzvaný Bonnský protokol doporučuje současně i profylaktické podání aPCC v dávce přibližně 100 j/kg/den, především v počátečních

proLékaře.cz | 23.10.2026

fázích protokolu, kdy je riziko krvácení největší [8]. Alternativně lze k profylaxi během tohoto protokolu použít i rFVIIa.

- U pacientů bez nepříznivých prognostických známek jsou přibližně stejné výsledky ITI s různými dávkami FVIII/FIX, a lze proto použít i protokol s nízkou dávkou (*low dose*) – protokol 25–50 j FVIII/FIX/kg obden, případně 3krát týdně, evropské doporučení uvádí pravděpodobně vyšší účinnost při použití dávek nad 100 j/kg/den bez ohledu na výchozí prognostické podmínky [5]. Zda u pacientů s příznivými prognostickými podmínkami má smysl používat i *high dose* protokol 200 j/kg, zkoumala studie srovnávající dávkování 50 j/kg 3krát týdně a 200 j/kg/den [81]. Na základě výsledků této studie může být i u pacientů s příznivými prognostickými podmínkami výhodné používat *high dose* protokol 200 j/kg/den, neboť to vede k menšímu výskytu závažných krvácivých epizod v průběhu ITI a k rychlejšímu vymizení inhibitoru. Na druhou stranu, absolutní počet krvácení nebyl extrémně vysoký ani u *low dose* protokolu, který rovněž vedl ve srovnatelném procentu k eradikaci inhibitoru u pacientů s příznivými prognostickými faktory. Trvalo to však delší čas.
- S přihlédnutím k výsledkům výše zmíněné studie uvádí nejpropracovanější doporučení pro dávku aplikovaného FVIII při ITI britský doporučený postup UKHCDO (*United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation*) [24]:

1. Při maximálním titru inhibitoru FVIII < 5 BU/ml podávat 50 j/kg obden.
2. Při maximálním titru inhibitoru FVIII < 200 BU/ml a výchozím titru < 10 BU/ml podávat 100 j/kg/den, dokud nedojde k poklesu inhibitoru < 5 BU/ml.
3. Při maximálním titru inhibitoru FVIII > 200 BU/ml a/nebo výchozím titru > 10 BU/ml podávat 200 j/kg/den.
4. Pokud v případě dávkování ITI 50 j/kg obden či 100 j/kg/den dochází ke krvácivým epizodám, ITI je doporučeno navýšit na 200 j/kg/den.

- Hrubým odhadem je ITI při výše uvedeném dávkování koagulačního faktoru, které zohledňuje výchozí rizikové faktory, úspěšná v 70–80 % u hemofiliků A, i když celkové rozpětí účinnosti tohoto postupu kolísá většinou mezi 50–90 %. Jde však o data získaná především od dětských pacientů léčených časně po diagnóze inhibitoru. V literatuře nejsou odděleně zhodnoceny výsledky imunotolerance u dětských a dospělých pacientů. Lze předpokládat, že u dospělých pacientů s déle trvajícím inhibitorem bude úspěšnost imunotolerance nižší, než jak je uvedeno výše.
- Koncentráty s obsahem VWF by u některých hemofiliků A mohly být v ITI účinnější, což zkoumá probíhající studie RESIST, zatím však pro toto nejsou jasné důkazy a většinou je doporučováno ITI provádět stejným koncentrátem faktoru, který byl podáván v době jeho zjištění a kterým bude vedena následná léčba.
- Za úspěšnou lze ITI podle mezinárodního a evropského doporučení [5, 8] považovat při dosažení negativní hladiny inhibitoru, respektive < 0,6 BU/ml, očekávaný vzestup FVIII (*recovery*) ≥ 66 % a plazmatického poločasu FVIII ≥ 6 hod., respektive britský doporučený postup uvádí plazmatický poločas FVIII > 7 hod. a hladinu před aplikací další dávky (tzv. *trough level*) FVIII ≥ 1 % při aplikaci koncentrátu FVIII ≤ 50 j/kg obden [24]. Vzhledem asi k o jeden řád nižšímu výskytu inhibitoru FIX není pro eradikaci inhibitoru FIX definována dostačující normalizace plazmatického poločasu.
- Po dosažení imunotolerance jakýmkoli způsobem existuje zhruba 15% riziko recidivy inhibitoru během 15 let [82]. Riziko snižuje následné profylaktické podávání koncentrátu FVIII nebo FIX, které je doporučováno minimálně po dobu 6–12 měsíců od vymizení inhibitoru [5], ideálně trvale.
- Za selhání ITI je doporučeno považovat stav, kdy po dosažení vrcholu inhibitoru během ITI (což je většinou během prvních 3 měsíců ITI) nedochází k poklesu titru alespoň o 20 % za 6 měsíců [8].
- Při selhání ITI koncentráty FVIII je doporučováno v případě hemofilie A přejít při případné další tzv. záchranné (*rescue*) ITI na koncentrát FVIII obsahující VWF (pokud byla předchozí ITI vedena vysoce čištěným pFVIII či rFVIII) a zvážit podání rituximabu či jiné imunosuprese [24].
- Imunosuprese ani imunoadsorpce nejsou většinou doporučovány jako postup první volby. Podle evropského doporučení lze imunoadsorpci zvážit u pacientů s vysokým titrem inhibitoru před začátkem ITI a imunosupresi u pacientů s vysokým, dlouhotrvajícím titrem inhibitoru neodpovídajícím na jinou léčbu [5].
- U pacientů se středně těžkou a lehkou formou hemofilie A a inhibitorem FVIII je většinou klasická ITI pouze s aplikací FVIII neúspěšná, a ITI proto není standardně doporučována. Pokud je krvácivý fenotyp u těchto pacientů obdobný jako u získané formy hemofilie A, je doporučeno zvážit imunosupresi [24]. Nejlepší výsledky jsou popisovány s rituximabem [83].
- Pro hemofilii B je k dispozici mnohem méně dat vzhledem k asi 10krát menší incidenci inhibitoru FIX. Účinnost imunotoleranční terapie se udává 15–31% [8]. Nedávno však italští autoři v malém souboru pacientů s hemofilií B popsali mnohem vyšší úspěšnost ITI: čtyři z pěti léčených pacientů (80 %) dosáhli kompletní remisi a 1 (20 %) parciální odpověď [84]. Při ITI u inhibitoru FIX často dochází k anafylaktické

proLékaře.cz | 23.10.2026

alergické reakci na podávaný koncentrát FIX a opakované podávání FIX bývá spojeno s rozvojem nefrotického syndromu, jehož patogeneze dosud nebyla plně objasněna. Doporučení pro ITI u hemofilie B nejsou mnohdy jednoznačná. Vzhledem ke snaze zkrátit období vysoké expozice koncentrátům FIX by k ITI u hemofilie B mohl být vhodnou variantou Malmö protokol, u kterého v případě úspěchu ITI (pět z devíti pacientů) byla průměrná doba aplikace koncentrátu FIX do dosažení eradikace inhibitoru pouze 23 dnů [76]. S úspěchem byla v průběhu ITI použita i kombinace imunosuprese imunoglobuliny, mycofenolát a dexamethason, případně s anti-CD20 protilátkou (rituximab) [85].

LITERATURA

1. Astermark 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.
2. Kasper C, Aledort L, Counts R, et al. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. Thrombos Diathes Haemorrh 1975; 34: 869–872.
3. White GC, Rozendal F, Aledort L, et al. Definitions in Hemophilia. Thromb Haemost 2001; 85: 560.
4. Kasper C. Human factor VIII for bleeding in patients with inhibitors. Vox Sang 1999; 77 (Suppl 1): 47–48.
5. Astermark J, Morado M, Rocino A, et al. Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia 2006; 12: 363–371.
6. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia 2003; 9: 418–435.
7. Blatny J, Komrska V, Blazek B, Penka M, Ovesna P. Czech National Haemophilia Programme. Blood Coagul Fibrinolysis 2015; 26(6): 673–678.
8. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemophilia 2007; 13(Suppl. 1): 1–22.
9. Astermark J. Overview of inhibitors. Semin Hematol 2006; 43 (Suppl. 4): 3–7.
10. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, 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: 1047–1054.
11. Peerlinck K, Jacquemin M. Characterictics of inhibitors in mild/moderate haemophilia A. Haemophilia 2006; 12 (Suppl. 6): 43–47.
12. Abbonizio F, Giampaolo A, Coppola A, et al. Therapeutic management and cost of severe haemophilia A patients with inhibitors in Italy. Haemophilia 2014; 20: e243–e250.
13. Hay CRM. The epidemiology of factor VIII inhibitors. Haemophilia 2006; 12 (Suppl. 6): 23–29.
14. 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.
15. Calvez T, Chambost H,Claeyssens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. Blood 2014; 124(23): 3398–3408.
16. Collins PW, Palmer BP, Chalmers AE, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000–2011. Blood 2014; 124(23): 3389–3397.
17. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophila Safety Surveilance (EUHASS) project. Thromb Haemost 2015; 113: 968–975.
18. Xi M, Makris M, Marcuci M, et al. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Thromb Haemost 2013;11: 1655–1662.
19. Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE, et al. A detailed comparison of the performance of the standard versus the Nijmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII:C inhibitors in the haemophilia A population of Canada. Thromb Haemost 1998; 79: 872–875.
20. DiMichele D. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: inhibitor diagnosis. Haemophilia 2006; 12 (Suppl. 6): 37–42.
21. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, et al. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitor. Improved specifity and reliability. Thromb Haemost 1995; 73: 247–251.
22. Gringeri A, Mannucci PM. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia 2005; 11: 611–619.
23. 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.
24. Collins PW, Chlamers E, Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). Br J Haematol 2013; 160: 153-170.
25. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013;19: e1–e47.
26. Lusher JM. Natural history of inhibitor development in children with severe hemophilia A treated with factor VIII products. In: Lee CA, Berntorp E, Hoots WK. Textbook of Hemophilia. 1. vyd. Malden, Oxford, Carlton: Blackwell Publishing 2005: 34–38.
27. Astermark J. Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia. Haemophilia 2006; 12(Suppl. 3): 52–60.
28. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. Haemophilia 2010; 16: 747–766.
29. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. Haemophilia 2006; 12(Suppl. 6): 15–22.
30. 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 hemophila A. Blood 2006; 107: 46–51.

proLékaře.cz | 23.10.2026

31. Peerlinck K, Hermans C. Epidemiology of inhibitor formation with recombinant factor VIII replacement therapy. Haemophilia 2006; 12: 579–590.
32. Gouw SC, van der Born JG, Auerswald G, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 2007; 109: 4693–4697.
33. Batorova A, Holme P, Gringeri A, et al. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. Haemophilia 2012;18: 753–759.
34. Eckhardt EL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. Blood 2013; 122(11): 1954–1962.
35. Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization that avoids immunological ganger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients – long-term follow-up and continuing experience. Haemophilia 2012; 18: e18–e20.
36. Eckhardt CL, Menke LA, van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593 ® Cys station are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. J Thromb Haemost 2009; 7: 930–937.
37. Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. Haemophilia 2007; 13: 149–155.
38. Mancuso ME, Mannucci PM, Rocino A, et al. Source and purity of factor VIII produst as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. J Thromb Haemost 2012; 10: 781–790.
39. Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophila A patients treated with plasma--derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost 2010; 8: 1256–1265.
40. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patient with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systemic review. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2012; 8: 82–93.
41. Jones ML, Wight J, Paisley S, Knight C. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. Haemophilia 2003; 9: 464–520.
42. Teitel J, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. Haemophilia 2007; 13: 256–263.
43. 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.
44. Astermark J, Rocino A, von Depka M, et al. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia 2007; 13: 38–45.
45. Key NS. Inhibitors in congenital coagulation disorders. Br J Haematol 2004; 127: 379–391.
46. 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.
47. Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, et al. Home treatment of haemarthroses using a single dose regiment of recombinant activated factor VII in patiens with haemophilia and inhibitors. Thromb Haemost 2006; 95: 600–605.
48. Morfini M, Auerswald G, Kobelt RA, et al. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centres. Haemophilia 2007; 13: 502–507.
49. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost 2007; 5: 1904–1913.
50. Young G, McDaniel M, Nugent DJ. Prophylactic recombinant factor VIIa in haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia 2005; 11: 203–207.
51. Valentino LA, Cooper DL, Goldstein B. Surgical experience with rVIIa (NovoSeven) in congenital haemophilia A nad B patiens with inhibitors to factors VIII or IX. Haemophilia 2011; 17: 579–589.
52. Quintana-Molina M, Martínez-Bahamonde F, González-García E, et al. Surgery in haemophilic patiens with inhibitor: 20 years of experience. Haemophilia 2004; 10(Suppl. 2): 30–40.
53. Rodriguez-Merchan EC, Rocino A, Ewenstein B, et al. Consensus perspectives on surgery in haemophilia patients with inhibitors: summary statement. Haemophilia 2004; 10(Suppl. 2): 50–52.
54. Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD, Salony T, et al. Elective orthopaedic surgery for inhibitor patients. Haemophilia 2003; 9: 625–631.
55. Giangrande PLF, Wilde JT, Madan B, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII(eptacog alfa (activated); NovoSeven) in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. Haemophilia 2009; 15: 501–508.
56. Kulkarni R. Comprehensive care of the patient with haemophilia and inhibitors undergoing surgery: practical aspects. Haemophilia 2013; 19: 2–10.
57. Obergfell A, Auvinen MK, Mathew P. Recombinant activated factor VII for haemophilia patients with inhibitors undergoing orthopaedic surgery: a review of the literature. Haemophilia 2008; 14: 233–241.
58. Ewenstein BM. Continuous infusion of recombinant factor VIIa: Continue or not? Thromb Haemost 2001: 856: 942–944.
59. Negrier C, Gomperts ED, Oldenburg J. The history of FEIBA: a lifetime of success in the treatment of haemophilia complicated by an inhibitor. Haemophilia 2006; 12 (Suppl. 5): 4–13.
60. Tran HTT, Sorensen B, Rea CJ, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. Haemophilia 2014; 20: 369–375.
61. Rangarajan S, Austin S, Goddard NJ, et al. Consensus recommendation for the use of FEIBA® in haemophilia A patients with inhibitors undergoing elective orthopaedic and non-orthopaedic surgery. Haemophilia 2013; 19: 294–303.
62. Young G, Cooper DL, Gut RZ. Dosing and effectiveness of recombinant activated factor VII (rFVIIA) in congenital haemophilia

proLékaře.cz | 23.10.2026

with inhibitors by bleed type and location: the experience of the Haemophilia and Thrombosis Research Society (HTRS) Registry (2004-2008). Haemophilia 2012; 18: 990–996.
63. Chambost H, Santagostino E, Laffan M, et al. Real-world outcomes with recombinant factor VIIa treatment of acute bleeds in haemophilia patients with inhibitors: results from the international ONE registry. Haemophilia 2013; 571–577.
64. Birschmann I, Klamroth R, Eichler H, et al. Results of the WIRK prospective, non-interventional observational study of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in patients with congenital haemophilia with inhibitors and other bleeding disorders. Haemophilia 2013; 19: 679–685.
65. Astermark 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.
66. Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, Zouny G. 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.
67. Gomperts ED, Astenmark J, Gringeri A, Teitel J. From theory to practice: applying current clinical knowledge and treatment strategies to the care of hemophilia A patients with inhibitors. Blood Rew 2008; 22 (Suppl. 1): 1–11.
68. Gringeri A, Fischer K, Karafoulidou A, et al. Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. Haemophilia 2011; 17: 630–635.
69. Kasper CK. Diagnosis and management of inhibitors to factors VIII and IX. World Federation of Hemophilia 2004.
70. Bátorová A, Jankovičová D, Žarnovičanová M, et al. Národné štandardné postupy pre liečbu hemofilie a iných vrodených koagulopatií v Slovenskej republike. Lek Obz 2008; 56: 330–340.
71. Barrowcliffe TW. Monitoring inhibitor patients with the right assays. Semin Hematol 2008; 45 (Suppl. 1): 25–30.
72. Dargaud Y, Sorensen B, Shima M, et al. Global Haemostasis and point of care testing. Haemophilia 2012; 18 (Suppl. 4): 81–88.
73. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med 2011; 365: 1684–1692.
74. Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, et al. When should prophylaxis therapy in inhibitor patients be consider? Haemophilia 2011; 17: e849–e857.
75. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of propfylaxis and on-demand regress FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitor. Haemophilia 2014; 20: 65–72.
76. Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, et al. Immunoadsorption for removal of inhibitors: update on treatments in Malmö-Lund between 1980 and 1995. Haemophilia 1998; 4: 16–20.
77. Jansen M, Schmaldienst S, Banyal S, et al. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoadsorption (Ig-Theasorb). Br J Haematol 2001; 112: 91–97.
78. Nilsson IM, Berntorp E, Freiburghaus Ch. Treatment of patients with factor VIII and IX inhibitors. Thromb Haemost 1993; 70(1): 56–59.
79. DiMichele DM. Immune tolerance: critical issues of factor dose, purity and treatment complications. Haemophilia 2006; 12(Suppl. 6): 81–86.
80. Hay CRM, Recht M, Carcao M, Reipert B. Current and Future Approaches to Inhibitor Management and Aversion. Semin Tromb Hemost 2006; 32(Suppl. 2): 15–21.
81. Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. Blood 2012; 119: 1335–1344.
82. Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patiens with haemophilia with inhibitors: a systematic review. Haemophilia 2003; 9: 436–463.
83. Lim MY, Nielsen B, Lee K, et al. Rituxibam as first-line treatment for the management of adult patients with non-severe hemophilia A and inhibitors. J Thromb Haemost 2014; 12: 897–901.
84. Castaman G, Bonetti E, Messina M, Morfini M, Rocino A, Scaraggi FA, Tagariello G on behalf of Italian Association of Hemophilia Centers. Inhibitors in haemophilia B: the Italian experience. Haemophilia 2013; 19: 686–690.
85. Batorova A, Morongova A, Tagariello G, Jankovicova D, Prigancova T, Horakova J. Challenges of the management of hemophilia B with inhibitor. Semin Thromb Hemost 2013; 39(7):767–771.

Poděkování

Podpořeno z dotačního programu Ministerstva zdravotnictví Národní akční plány a koncepce.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

SP – příprava první verze rukopisu
BJ, HA, HR, KV, PM, ŠJ – kritická revize rukopisu a schválení konečné verze

Čestné prohlášení autorů

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce dne 22. 12. 2015.
Přijato po recenzi dne 29. 1. 2016.

MUDr. Petr Smejkal, Ph.D.
Oddělení klinické hematologie
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: psmejkal@fnbrno.cz

Inzerce A16I002987 ▶