

# Diagnostika a léčba získané hemofilie – konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP)

**Pracovní skupina ČNHP pro standardy: Čermáková Z.<sup>1</sup>, Hrdličková R.<sup>1</sup>, Smejkal P.<sup>2</sup>, Zavřelová J.<sup>2</sup>, Gumulec J.<sup>1</sup>, Kořístek Z.<sup>1</sup>, Hajšmanová Z.<sup>3</sup>, Procházková J.<sup>4</sup>, Blatný J.<sup>5</sup>**

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

<sup>1</sup>Klinika hematooonkologie a Krevní centrum, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>2</sup>Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno

<sup>3</sup>Ústav klinické biochemie a hematologie, Fakultní nemocnice Plzeň

<sup>4</sup>Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

<sup>5</sup>Oddělení dětské hematologie, Fakultní nemocnice Brno

<sup>6</sup>Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>7</sup>Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

<sup>8</sup>IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>9</sup>Dětská klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>10</sup>Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

<sup>11</sup>Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty, Masarykova univerzita, Brno

<sup>12</sup>Dětská klinika, Fakultní nemocnice, Olomouc

<sup>13</sup>Dětská klinika, Krajská zdravotní a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

<sup>14</sup>Dětské oddělení, Nemocnice České Budějovice

<sup>15</sup>Oddělení klinické hematologie, Krajská zdravotní a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

*Transfuzní Hematol. dnes, 23, 2017, No. 2, p. 101-109*

## 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, ČNHP (Český národní hemofilický program) ani žádná ze zainteresovaných odborných společností ani vydavatel tohoto doporučení nenesou žádnou právní zodpovědnost za obsah tohoto textu.

## STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA STANDARDU

Cílem standardu je stanovit základní diagnostická a terapeutická doporučení v péči o pacienty se získanou hemofilií (AHA – Acquired Haemophilia A).

## A. Epidemiologie a patogenese

(Z. Čermáková, R. Hrdličková)

Incidence AHA je přibližně 0,2-4/milion obyvatel/rok. Onemocnění osciluje ve dvou věkových kategoriích: u žen mezi 20.-40. rokem v souvislosti s graviditou a obdobím 1 roku po porodu; druhý věkový vrchol je u osob starších 65 let [1]. Podstatou onemocnění je vznik inhibitoru a jeho vazba na některé z funkčních míst FVIII. Ačkoliv je AHA často asociována se základní diagnózou (solidní tumory, lymfoproliferační, graviditou, eventuálně indukovaná léky, téměř u 50 % nemocných se nepodaří příčinu odhalit [2, 3]. Mortalita na krvácivé komplikace se zlepšením dia-

gnostiky a dostupností léčby v posledních letech klesá, na druhou stranu roste mortalita způsobená komplikacemi léčby zejména infekčními, a progresí základního onemocnění [3, 4]. Výskyt inhibitorů ostatních koagulačních faktorů je vzácný.

### Klinické projevy

V krvácivých projevech dominují rozsáhlé podkožní hematomy, krvácení do měkkých tkání, svalů a sliznic, hematurie, závažné krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT) a centrálního nervového systému (CNS). Výskyt těžkého a život ohrožujícího krvácení je častý (více než 70 %), přesto existuje skupina pacientů (6–33 %), kteří nekrvácí, případně mají jen minimální příznaky, nevyžadují léčbu a jediným projevem onemocnění jsou patologické hodnoty výsledků laboratorních vyšetření [2, 3, 5].

### B. Doporučení k diagnostice a monitorování získané hemofilie [6, 7, 8]

(J. Zavřelová, P. Smejkal, Z. Čermáková)

Diagnostika AHA a její odlišení od ostatních koagulačních abnormalit vyžaduje speciální vyšetření, která by měla být prováděna v centrech péče o pacienty s krvácivými chorobami, což jsou centra komplexní péče (*Comprehensive Care Centre – CCC*) a hemofilická centra (*Haemophilia Treatment Centre – HTC*).

Typickým laboratorním nálezem u AHA (přítomnost inhibitoru FVIII) je prodloužení koagulačního času aktivovaného parciálního tromboplastinového testu (aPTT), které není korigováno normální plazmou bezprostředně nebo po inkubaci. Laboratorní diagnostika AHA probíhá v několika krocích:

#### 1. Screening (protrombinový test, aktivovaný parciální tromboplastinový test, fibrinogen)

Vzhledem k možnému současnému výskytu i jiných koagulopatií je doporučeno provádět všechny základní koagulační testy, nejen aPTT. V případě nálezu abnormálních koagulačních časů je u pacientů s krvácivými projevy nutno vyloučit vliv antikoagulační terapie včetně přímých inhibitorů (anti-IIa, anti-Xa).

#### 2. Průkaz inhibitoru (směsné korekční testy s inkubací na principu aPTT)

Vzhledem k časové a teplotní závislosti inhibitoru FVIII je nutno provádět korekční testy s inkubací 2 hod. při 37 °C, výsledky korekčních testů vyhodnotit porovnáním koagulačních časů směsi vyšetřované a normální plazmy s časem normální a vyšetřované plazmy před inkubací a po inkubaci. Pro přítomnost

inhibitoru svědčí žádná nebo jen částečná korekce výsledků abnormálních testů.

#### 3. Průkaz specifity inhibitoru (vyšetření specifických faktorů)

Specifitu inhibitoru je doporučeno confirmovat průkazem snížení funkční aktivity FVIII. Snížení FVIII může být výrazné (< 1 %), ale setkáváme se i s hladinami v rozsahu 1–10 % a eventuálně vyššími. Vyšetření funkční aktivity FVIII lze provádět jednofázovou koagulační metodou na principu aPTT, anebo dvoufázovou fotometrickou metodou.

#### 4. Kvantifikace inhibitoru

Specifitu inhibitoru je doporučeno confirmovat kvantitativním průkazem inhibitoru Bethesda metodou. Principem testu je vyhodnocení zbytkové aktivity FVIII po 2hodinové inkubaci titrované vyšetřované plazmy s normální plazmou. Výsledky inhibitoru jsou vyjadřovány v Bethesda jednotkách (BU/ml), kde 1 BU/ml je definována jako množství inhibitoru, které inaktivuje 50 % nabídnutého faktoru po dvouhodinové inkubaci při 37 °C.

*Problémy Bethesda metody:*

a) Vzhledem k tomu, že se jedná o inkompletně neutralizující inhibitor (reakční kinetika typu II), může docházet v případě nízkých titerů inhibitoru (1–10 BU/ml) k podhodnocení, v případě vysokých titerů (> 20–50 BU/ml) naopak k jeho nadhodnocení. Doporučuje se proto odečítat v ředění vyšetřované plazmy, které je nejbližší 50% inhibici FVIII po 2 hodinách inkubace.

b) V případě hladiny FVIII > 10 % ve vyšetřované plazmě je nutno odečítat zbytkovou aktivitu ve vyšších titrech nebo nejlépe inaktivovat FVIII při 56 °C po dobu 30 min. nebo déle.

Další metodou detekce specifického inhibitoru FVIII je ELISA metoda, která umožňuje kvantitativní stanovení protilátek. Tato metoda detekuje neutralizující i neneutralizující protilátky, a proto má význam pro výzkum, nikoliv pro klinickou praxi.

#### 5. Vyloučení jiných koagulopatií

a) vrozených i získaných (např. při hepatopatii) V některých případech může silný inhibitor FVIII interferovat s vyšetřením jiných faktorů (mohou být např. sníženy všechny faktory vnitřní cesty). Jedná se o artefakt způsobený neutralizací FVIII ve faktor-deficitních plazmách. V těchto případech se doporučuje použít sériové ředění vyšetřované plazmy (1 : 10, 1 : 20, ...1 : 80), které vyvolá korekci nespecificky reduko-

Tab. 1. Diferenciální laboratorní diagnostika získané hemofilie

Diferenciální diagnostika	Interference s diagnostikou AHA	Vhodná opatření
<b>Von Willebrandova choroba nebo získaný von Willebrandův syndrom</b>	Při deficitu VWF může být snížení FVIII:C (a eventuálně i prodloužený aPTT)	Testy VWF (VWF:Ag, VWF:Rco vazebná kapacita VWF pro FVIII;
<b>Lupus antikoagulans</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prodlužuje aPTT</li> <li>• Působí jako (rychle reagující) inhibitor při smíšeném testu aPTT</li> <li>• Někdy může interferovat v analýze FVIII:C a kvantifikaci inhibitoru Bethesda metodou</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Použít více než jeden test na LA – např. dRVVT a dAPTT</li> </ul> Prodloužení dRVVT není u AHA a může, ale nemusí být u LA. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Provést smíšený test aPTT s inkubací a vyhodnotit časovou závislost/ nezávislost inhibitoru</li> <li>• Použití aPTT reagentie se sníženou citlivostí k LA nebo fotometrickou metodu pro vyšetření FVIII:C a Bethesda metodou.</li> </ul> Klinické posouzení
<b>Antagonisté vitamínu K</b>	Prodlužují aPTT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normální protrombinový čas/INR vylučuje agens</li> </ul> Smíšený test aPTT, FVIII:C a test Bethesda nejsou ovlivněny
<b>Nefrakcionovaný heparin</b>	Prodlužuje aPTT Působí jako (rychle reagující) inhibitor při smíšeném testu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normální trombinový čas vylučuje heparin</li> </ul> Testy FVIII:C a Bethesda jsou ovlivněny pouze velmi vysokými dávkami
<b>Nízkomolekulární heparin a heparinoidy</b>	Prodlužuje aPTT dle dávky léku a typu použité reagentie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test Anti-Xa pro potvrzení nebo vyloučení působení antikoagulačního léku</li> <li>• Vysazení léku a opakování testu</li> </ul> Testy FVIII:C a Bethesda jsou ovlivněny pouze při velmi vysokých dávkách
<b>Přímé inhibitory Xa (rivaroxaban a apixaban)</b>	Prodlužují aPTT a ovlivňují testy FVIII:C dle hladiny léku a typu použité reagentie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test Anti-Xa pro potvrzení nebo vyloučení působení antikoagulačního léku</li> <li>• Provedení odběru před podáním další dávky léku a opakování testu</li> <li>• Vysazení léku a opakování testu</li> </ul>
<b>Přímé inhibitory trombinu (lepirudin, argatroban a dabigatran)</b>	Prodlužují aPTT a narušují test FVIII:C dle hladiny léku a typu použité reagentie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombinový čas</li> <li>• Provedení odběru před podáním další dávky léku a opakování testu</li> <li>• Vysazení léku a opakování testu</li> </ul>

Legenda: AHA – získaná hemofilie A; VWF – von Willebrandův faktor; FVIII:C – prokoagulační aktivita faktoru VIII; aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový test; VWF:Ag – antigen von Willebrandova faktoru; VWF:Rco – aktivita ristocetinového kofaktoru; LA – lupus antikoagulans; dRVVT – diluční test s jedním Russellovým zmijem (*dilute Russell Viper Venom test*); dAPTT – diluční aktivovaný parciální tromboplastinový test; INR – mezinárodní normalizovaný poměr.

vaných faktorů, zatímco specificky snížený faktor zůstane nízký (tab. 1).

b) přítomnost dalších typů inhibitorů

Lupus antikoagulans (LA) by měl být vyloučen v případě snížení hladiny koagulačních faktorů u pacientů bez krvácení. LA prodlužuje aPTT, které není korigováno normální plazmou bez časové závislosti. LA interferuje v průkazu specifity a kvantity inhibitoru. Sériové ředění při vyšetření faktorů vnitřní cesty není pro eliminaci vlivu LA dostačující, a proto se doporučuje použití aPTT reagentie se sníženou citlivostí k LA a eventuálně ředění nebo použití fotometrické metody.

K odlišení obou typů inhibitorů se využívá jednak časová závislost inhibitoru (tato je typická pro specifický inhibitor a většinou se u LA nevyskytuje), dále testy prokazující zaměření inhibitoru (tj. snížení jednoho koagulačního faktoru u specifického inhibitoru a neutralizace prodlouženého aPTT nadbytkem fosfolipidů u LA) a prodloužení dRVVT (diluční test s jedním Russellovým zmijem – *dilute Russell Viper Venom test* – není pozitivní u inhibitoru FVIII a může, ale nemusí být prokazatelný u LA).

Testy k odlišení specifického inhibitoru a LA však nemusí poskytovat jednoznačné výsledky. Současný výskyt obou typů inhibitorů je rovněž možný.

## 6. Laboratorní monitorování pacientů se získanou hemofilií

Po nasazení léčby je doporučeno monitorovat aPTT, funkční aktivitu faktorů a hladinu specifického inhibitoru do jeho vymizení (normalizace faktorů nemusí vzhledem k nelineární kinetice znamenat nepřítomnost inhibitoru). Také po dosažení remise onemocnění je nutné pravidelně kontrolovat aPTT a hladinu faktorů.

### Doporučení:

1. Pacienti s AHA by měli být léčeni v CCC nebo HTC centru, které má s touto léčbou zkušenosti.
2. Na diagnózu AHA by se mělo myslet v případech akutního nebo neočekávaného krvácení, které je spojeno s nevysvětlitelným prodloužením APTT.
3. Na přítomnost získaných inhibitorů jiných koagulačních faktorů by se mělo myslet v případech akutního nebo neočekávaného krvácení, které je spojeno s nevysvětlitelným prodloužením aPTT nebo PT, které se při korekci normální plazmou nezkracuje.

## C. Léčba

Léčba pacientů s AHA se odvíjí ve dvou krocích:

1. Léčba krvácení
2. Eradikace inhibitoru

### 1. Léčba krvácení

(Z. Čermáková, R. Hrdličková)

U některých méně závažných krvácení, zejména subkutánních hematomů, lze postupovat pouze konzervativně s ohledem na zvýšené riziko trombotických komplikací v souvislosti s použitím bypassové léčby u starších pacientů s komorbiditami.

Krvácivé projevy u pacientů se závažným krvácením a/nebo s inhibitorem  $\geq 5$  BU/ml se léčí faktory s bypassovou aktivitou [6, 9, 10]. V současné době jsou dostupné dva tyto faktory – rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa – Novoseven®, Novo Nordisk A/S, Dánsko) a plazmatický koncentrát aktivovaného protrombinového komplexu (aPCC – FEIBA®, Baxalta Inc., USA). Doporučené dávkování rFVIIa je 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  každé 2–3 hodiny do zástavy krvácení [6, 11]; aPCC (FEIBA) se podává ve zvyklé dávce 50–100 IU/kg v intervalu 8–12 hodin, přičemž by neměla být překročena dávka 200 IU/kg/den [6].

K zabránění relapsu závažných forem krvácení je možná udržovací léčba bypassovými přípravky. Je možno použít buď rFVIIa v dávce obdobné jako při léčbě vrozené hemofilie A s inhibitorem s nižší frekvencí podávání, anebo aPCC s doporučenou dávkou 30 IU/kg/den do poklesu hladiny inhibitoru o více než 50 % [12, 13]. Jestliže je terapeutická odpověď na bypassový

preparát použitý v první linii nedostatečná a jsou známky pokračujícího krvácení, je doporučena jeho výměna [10]. Účinnost léčby oběma přípravky je vysoká (kolem 90 %) a srovnatelná [13, 14].

Hemostatického efektu je v závislosti na místě a závažnosti krvácení většinou dosaženo do 72 hodin. V případě neúspěšnosti léčby bypassovými přípravky uvedenými výše je vhodné zvážit použití rekombinantního porcinního faktoru VIII (rFVIIIp – OBIZUR®, Baxalta Inc, USA). Léčba rFVIIIp se zahajuje dávkou 200 IU/kg, následné dávky a frekvence podání se řídí klinickou odpovědí a naměřenou aktivitou FVIII [15].

Rizikem léčby u všech bypassových přípravků jsou trombotické komplikace. Procento výskytu těchto komplikací je podle Evropského registru získané hemofilie (*European Acquired Haemophilia Registry, EACH2*) 2,6–4,8 % [6, 16]. Z důvodu zvýšení rizika trombotické příhody (starší lidé, často již primárně s vyšším rizikem tromboembolických komplikací a konkomitantními onemocněními) se nedoporučují léčebné režimy kombinující rFVIIa a aPCC [17], kromě stavů život ohrožujícího krvácení a léčby po selhání ostatních léčebných režimů [18]. Nedoporučuje se také podávání antifibrinolytik současně s léčbou aPCC (SPC FEIBA). Mezi podáním obou přípravků je doporučen minimálně 6hodinový odstup [6].

Pro titer inhibitoru  $< 5$  BU/ml, pokud není přítomno závažné krvácení, jsou doporučovány vysoké dávky FVIII [19, 20]. Použití vysokých dávek lidského plazmatického nebo rekombinantního FVIII je případně možné pouze u akutního krvácení v souvislosti se získanou hemofilií s velmi nízkým titrem inhibitoru a nedostupností preparátu s bypassovou aktivitou. Nevýhodou je nemožnost predikce hemostatického účinku, nutnost pečlivého monitorování plazmatické aktivity FVIII (opakované krevní odběry mohou provokovat krvácení) a riziko anamnestické odpovědi [6, 9, 10].

Užitečnou doplňkovou léčbou je zejména při slizničním krvácení kyselina tranexamová (EXACYL®, Sanofi-Aventis, Francie). Je doporučeno zvážit její podání u všech krvácení s výjimkou hematurie z horních močových cest s rizikem obstrukce v dávce 10–15 mg/kg i. v. 3krát denně nebo 20–25 mg 3krát denně per os s redukcí dávky při renálním selhání.

### 2. Eradikace inhibitoru

(J. Gumulec, Z. Kořístek)

Riziko krvácení trvá po celou dobu přítomnosti inhibitoru, a proto má být léčba s cílem odstranit inhibitor zahájena co možná nejdříve [3, 10, 21]. Pozdní zahájení eradikační léčby sice prodlužuje

Tab. 2. Léčebná odpověď a toxicita imunosupresivních režimů 1. linie

Režim	n	CR, n (%)	Dny od startu IST, medián				Nežádoucí účinky				Literatura		
			Vymizení inhibitoru	FVIII > 70%	Ukončení IST	Relaps, n (%)	sCR, n (%)	Celkem	Infekce	Neutropenie		Cukrovka	Psychiatrické onemocnění
Monoterapie kortikosteroidy	142	83 (58)	34 (17-76)	32 (15-51)	108 (55-208)	15 (18)	68 (48)	36 (25)	23 (16)	2 (1)	11 (8)	6 (4)	23
	134	96 (72) <sup>1</sup>										40	
	101	48 (47) <sup>2</sup>	29 (26-43)	*	*	°°	*	*	*	*	*	4	
	57	40 (70)	*									2	
	34	26 (76)	49 (31-62)									3	
	31	13 (42)	*	*	β								5
	211	165 (78) <sup>1</sup>	*	*									40
	99	88 (89)											2
	83	66 (80)	32 (12-77)	40 (18-81)	74 (52-151)	8 (12)	58 (70)	34 (41)	22 (27)	12 (14)	5 (6)	3 (4)	23
	45	35 (78)	39 (34-57)										3
Kortikosteroidy + cytosstatikum, zpravidla cyklofosfamid	44	37 (84)	44									35	
	35	21 (60) <sup>°</sup>	*	*	*	*	°°	*	*	*	*	*	4
	10	5 (50) <sup>4</sup>											5
	71	>90%											24
Režimy s rituximabem	51 <sup>§</sup>	31 (61)	65 (29-144)	64 (28-206)	43 (22-96)	1 (3)	30 (59)	19 (37)	6 (12)	9 (18)	11 (22)	1 (2)	23
	42	33 (79)	58									35	
	15 <sup>§</sup>	14 (93)	106 (25-184) <sup>5</sup>	**	*	*	*	*	*	*	*	36	
	10	8 (80)	57 (5-180)	28	3 (30)	7 (70)	*	*	*	*	*	49	
	9	7 (78) <sup>°</sup>	*	*	*	°°	*	*	*	*	*	4	
	8	7 (88)	28-280	28	*	*	*	*	*	*	*	50	
	6	6 (100)	7-364	28	*	*	*	*	*	*	*	51	

\* chybí data

\*\* žádný z těchto pacientů nedostal všechny 4 plánované infuze rituximabu

°° ve studii dosáhlo sCR 49 (48%) pacientů s trváním sledování v mediánu 403 dní

<sup>1</sup> souhrnná data z 25 malých souborů pacientů s AHA

<sup>2</sup> hodnoceno dosažení PR

<sup>3</sup> heterogenní skupina pacientů rituximabem v monoterapii nebo v kombinaci s jinými léky

<sup>4</sup> cyklofosfamid byl přidán k terapii prednisonem nebylo-li po třech týdnech dosaženo odpovědi

<sup>5</sup> u pacientů s kombinací imunosupresiv včetně rituximabu 346 (120-580)

Chybí výsledky metaanalýzy (k dispozici jen abstrakt, kde je hodnoceno 359 pacientů, z nichž CR dosáhlo 94 % při kombinované chemoterapii, 82 % při duální imunosupresi a 68 % při monoterapii kortikoidy) [16]

Legenda: IST – imunosupresivní terapie; CR – kompletní odpověď; sCR – stabilní kompletní odpověď; AHA – získaná hemofilie A; PR – parciální odpověď.

období zvýšeného rizika krvácení, ale není důvodem pro eskalaci imunosuprese [1]. Léčba vedoucí k odstranění inhibitoru je indikována vždy i přes skutečnost, že byly popsány případy spontánního vymizení inhibitoru (postpartální, polékové) [6, 10, 21, 22]. Imunosupresivní terapie bývá spojena se závažnými nežádoucími účinky [21]. Nejvýznamnějšími a nejčastějšími jsou infekce, neutropenie, steroidní diabetes mellitus a psychiatrické poruchy navozené kortikosterapií [23]. Závažné infekce jsou hlavní příčinou úmrtí pacientů s AHA léčených imunosupresí [24]. Imunosupresivní protokoly mají být přizpůsobeny věku, celkové kondici a přidruženým onemocněním pacientů s cílem vybalancovat výhody eradikace s riziky nežádoucích účinků terapie [25]. Vysoký věk a přidružená nádorová onemocnění jsou rizikové faktory zvyšující mortalitu [2, 16]. Naopak nízký titr inhibitoru (< 16–20 BU), respektive aktivita FVIII nad 1 % v době diagnózy, jsou spojeny s vyšší pravděpodobností dobré a rychlé léčebné odpovědi na imunosupresivní léčbu [3, 4]. Někteří autoři preferují u těchto pacientů režimy spojené s menším výskytem závažných nežádoucích účinků (např. monoterapii kortikosteroidy spíše než kombinaci kortikosteroidů s cyklofosfamidem nebo rituximabem) [4, 26]. Významné autority upozorňují na nedostatek spolehlivých důkazů o bezpečnosti tohoto přístupu a nabádají ke zdrženlivosti [6].

Během imunosupresivní terapie a následného sledování, kdy lze předpokládat trvání imunodeficitu, má být každý pacient pečlivě klinicky monitorován s cílem včasného zachytu zejména infekčních komplikací [6]. V tomto duchu má být také adekvátně a opakovaně edukován. K odstranění inhibitoru se nejčastěji používají kortikosteroidy, cyklofosfamid a rituximab [6, 10, 21]. Je možno použít i jiná imunosupresiva, přičemž nejvíce publikovaných zkušeností je s cyklosporinem A nebo takrolimem v monoterapii nebo v kombinaci s kortikosteroidy [23, 27–31]. Naopak IVIG (intravenózní imunoglobuliny) nemají v eradikaci inhibitoru dostatečně velkou a dlouhou účinnost a nejsou indikovány v první linii terapie ani samostatně, ani v kombinaci s jinými imunosupresivy [2, 3, 6, 24, 32]. Možné je jejich použití v rámci imunitoleranční léčby nebo plazmaferézy/imunoadsorpce [33]. V platných britských doporučeních jsou IVIG doporučovány jako doplněk komplexní hemostatické terapie u pacientů se získanými inhibitory koagulačních faktorů v situacích život nebo končetinu ohrožujícího krvácení při selhání standardní léčby [6].

Frekvence léčebné odpovědi a toxicity imunosupresivních režimů 1. linie jsou uvedeny v tabulce 2.

### Hodnocení léčebné odpovědi

Hodnocení léčebné odpovědi má být standardizované. Kompletní remise (CR) je definovaná stavem s nedetekovatelným inhibitorem a FVIII > 70 % u pacienta s ukončenou imunosupresivní terapií [23]. Jinou definicí CR je normalizace aktivity FVIII a nedetekovatelný inhibitor nebo titr inhibitoru < 1 BU/ml bez krvácení [32]. Stabilní CR (sCR) je CR bez relapsu ve sledovaném časovém úseku [23]. Parciální remise (PR) znamená pokles titru inhibitoru o > 50 % a aktivity FVIII > 25 % u pacienta bez známek krvácení [34]. Laboratorní monitorování léčebného efektu má být pravidelné, v průběhu léčby zpravidla jednou týdně. Četnost kontrol je třeba upravit podle klinické situace a zvoleného eradikačního protokolu.

### Kortikosteroidy a cyklofosfamidy

Kombinace kortikosteroidu (nejčastěji prednison v dávce 1 mg/kg/den) s cyklofosfamidem (nejčastěji per os v dávce 2 mg/kg/den) je účinnější než monoterapie kortikosteroidy (častější dosažení sCR) [2, 3, 16, 23].

Nežádoucí účinky monoterapie kortikosteroidy se objevují u 25 % pacientů s AHA (infekce u 16 % pacientů, méně často cukrovka a psychiatrické potíže). Kombinace imunosupresiv vede k vyššímu výskytu nežádoucích účinků (až u 41 % léčených), přičemž infekce se objevují u 27 % pacientů a 55 % osob s infekčními komplikacemi má současně neutropenii. Frekvence infekčních komplikací u pacientů léčených perorální či parenterální formou cyklofosfamidu je srovnatelná (41, resp. 44 %) [23].

Imunosupresivní léčba by měla být zahájena prednisonem v dávce 1 mg/kg/den samostatně nebo v kombinaci s cyklofosfamidem 1–2 mg/kg/den *per os* [6]. U křehkých pacientů s nízkým titrem inhibitoru (< 16–20 BU/ml), s aktivitou FVIII > 1 % a klinicky mírným průběhem je na zvážení preference monoterapie kortikosteroidy před kombinací imunosupresiv [4, 23, 26].

Medián doby od zahájení imunosupresivní léčby do dosažení remise je 5 týdnů [3, 23]. Není-li během 3–5 týdnů dosaženo CR nebo zřetelného trendu k poklesu titru inhibitoru a vzestupu aktivity FVIII, je nutno uvažovat o léčbě druhé linie [6, 21].

### Terapie druhé linie

Pacienti, kteří v první linii neodpověděli na monoterapii kortikoidy, mají dostat kombinaci kortikoidů s cyklofosfamidem nebo rituximabem. V případě selhání kombinace kortikosteroidu s cyklofosfamidem je doporučován režim na bázi rituximabu nebo cyklosporinu A. Pokud selže rituximab podaný v rámci

první linie terapie, má být ve druhé linii podán kortikosteroid s cyklofosfamidem [6, 23].

### **Rituximab**

Režimy na bázi rituximabu (zpravidla v kombinaci s jinými imunosupresivy) jsou nejčastější modalitou léčby druhé linie [6]. Doposud totiž nebyla publikovaná data dokumentující větší účinnost (výskyt CR nebo sCR) rituximabu vůči kombinaci kortikosteroidů s cyklofosfamidem, respektive proti jiné léčebné modalitě, která by opravňovala jeho použití v první linii terapie [23, 24, 35]. Efekt léčby rituximabem nastupuje navíc později [23, 36]. Zatím není dostatek důkazů pro preferenci rituximabu ani v rámci léčby pacientů s vysokým titrem inhibitoru [6, 26].

Rituximab může být zvažován jako lék první volby u pacientů, u nichž jsou ostatní imunosupresiva kontraindikována [6]. Standardní dávkování je 375 mg/m<sup>2</sup> v i. v. infuzi v týdenních intervalech celkem čtyřikrát. Je třeba respektovat skutečnost, že v monoterapii je účinek na eradikaci inhibitoru menší a rozvíjí se později [23].

### **Imunotoleranční léčba**

Jaká je funkce FVIII v imunotoleranční léčbě? Exogenní FVIII má stimulovat buňky produkující protilátky, a zvýšit tak jejich citlivost na současně podávanou cytotoxickou kombinaci cyklofosfamidu, vinkristinu a kortikosteroidu. Léčebná odpověď tohoto režimu je dostatečně účinná a zdá se být rychlá. Role FVIII však není úplně jasná, protože intenzita imunoprese je podstatně větší než v jiných studiích [37, 38]. Jiný typ imunotolerančního protokolu kombinuje FVIII s parenterálně podávaným cyklofosfamidem a methylprednisolonem s 93% úspěšností CR s mediánem 4,6 týdnů do dosažení odpovědi srovnatelném s jinými méně náročnými režimy [39]. Režimy na bázi vysoko dávkovaných koncentrátů FVIII s kombinací imunosupresiv jsou tedy alternativou pro pacienty s AHA a těžkým život nebo končetinu ohrožujícím krvácením refrakterním na standardní léčbu první linie [40].

Zhruba 10–20 % pacientů s AHA, kteří dosáhli CR, během 7,5 měsíce (1 týden až 14 měsíců) relabuje [3, 23]. Pacienti po dosažení CR proto mají být nejméně 6 měsíců klinicky a laboratorně monitorováni v intervalu asi jednoho měsíce a dále podle vývoje stavu. Podrobné vyšetření adekvátní anamnéze AHA musí předcházet všem intervenčním výkonům [6].

Většina relabujících pacientů (70 %) dosáhne druhé CR po léčbě druhou linií léků (viz výše). Část pacientů však vyžaduje dlouhodobou udržovací terapii [6, 23].

### **3. Imunoadsorpce (IA)**

(R. Hrdličková, Z. Čermáková)

Pro technickou a ekonomickou náročnost se v současné době nejedná o léčbu první volby, ale o alternativu, která by měla být zavčas zvážena především u pacientů s život či končetinu ohrožujícím krvácením (krvácení do CNS, GIT, kompartment syndrom), s vysokým titrem inhibitoru, před chirurgickým výkonem a v případech, kde standardní léčba není účinná, nebo jsou její vedlejší účinky pro pacienta nepřijatelné. IA s ošetřením 2,5–3,0 plazmatického objemu pacienta každých 24 hodin vede během 24 až 48 hodin k rychlé kontrole krvácení [41], k rychlému poklesu hladiny inhibitoru a výraznému zkrácení doby imunosupresivní terapie se snížením rizika infekčních komplikací. U pacientů léčených modifikovaným Bonn-Malmö protokolem (zahrnuje kromě IA à 24 hod. po dobu 5 dnů i substituci intravenózními imunoglobuliny, kombinovanou imunosupresivní léčbu cyklofosfamid + prednison a vysoké dávky FVIII) bylo dosaženo kompletní remise u 88,5 % všech pacientů a u 97 % pacientů bez doprovodného onkologického onemocnění v mediánu 3,9 týdnů léčby (rozmezí 3,2–4,5 týdnů) [41].

Náklady na adsorpční kolony mohou být velmi rychle kompenzovány redukováním počtem dnů, kdy je nutno pacienta léčit bypassovými přípravky [41, 42, 43].

### **D. Postpartální získaná hemofilie**

(R. Hrdličková, Z. Čermáková)

AHA je velmi vzácná komplikace gravidity, jejíž incidence v České republice není známa, ve Velké Británii je udáván 1 případ na 350 000 porodů. U pacientek s postpartální AHA sledovaných v EACH2 registru se objevila první krvácivá epizoda v mediánu 2,5 měsíce po porodu a u 25 % se iniciální krvácivá epizoda objevila mezi 4. a 10. měsícem po porodu. Nicméně u 19 % gravidních žen sledovaných v EACH2 se příznaky korelující s diagnózou AHA objevily již před porodem. U těchto žen je riziko transplacentárního přenosu protilátek inhibující aktivitu FVIII i na plod s rizikem krvácivých komplikací u novorozence [44, 45]. Léčba krvácivých epizod u postpartální AHA je stejná jako u ostatních pacientů se získanou hemofilií. U fertálních žen je trend upřednostňovat v bypassové terapii 1. linie rFVIIa ve snaze eliminovat i teoretické riziko přenosu krví přenosných chorob.

Ačkoliv jsou u postpartální AHA popisované také spontánní remise, je doporučeno zahájit imunosupresivní léčbu eradikací inhibitoru ve snaze zkrátit období, kdy je pacientka v riziku krvácivých komplikací [46, 47]. Při výběru imunosupresivní terapie je

nutno zohlednit i potenciální komplikace a vedlejší účinky této léčby s ohledem na fertilitu. V 1. linii léčby je doporučena monoterapie kortikoidy a pokud možno bez cyklofosfamidu a dalších alkylačních léků. Je popsáno úspěšné podání rituximabu u peripartální AHA, ale chybí důkazy podporující jeho nadřazenost jiným léčebným možnostem [48]. U pacientek s vysokým titrem inhibitoru a/nebo závažnými krvácivými epizodami lze uvažovat i o imunoadsorpci s cílem urychlit eliminaci inhibitoru a zkrátit dobu podávání vysoko dávkované imunosuprese.

Ženy s anamnézou peripartální AHA je nutno informovat o riziku možného relapsu v následující graviditě. Je doporučeno každé následující těhotenství těchto pacientek pečlivě monitorovat ve spolupráci s hematologem, specializovaným na hemostázu, s cílem časného záchytu relapsu a rychlejšího zahájení léčby.

## LITERATURA

- Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012;10(4):622–631.
- Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003;121(1):21–35.
- Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109(5):1870–1877.
- Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015;125(7):1091–1097.
- Green D, Rademaker AW, Briet E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost* 1993;70(5):753–757.
- Collins P, Chalmers E, Hart D, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013;162:758–773.
- Tiede A, Werwitzke S, Scharf RE. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:803–811.
- Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. British Committee for Standard in Haematology. Guideline on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2012;157:47–58.
- Franchini M, Mannucci PM. Acquired haemophilia A: a 2013 update. *Thromb Haemost* 2013;110(6):1114–1120.
- Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94:566–575.
- Sborov D, Rodgers M. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2013;161:157–165.
- Zanon E, Milan M, Gamba G, et al. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) for the treatment and prevention of bleeding in patients with acquired haemophilia: A sequential study. *Thromb Res* 2015;136(6):1299–1302.
- Tiede A, Amano K, Ma A, et al. The use of recombinant activated factor VII in patients with acquired haemophilia. *Blood Rev* 2015;29(S1):S19–S25.
- Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012;120:39–46.
- Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2015;21(2):162–170.
- Bitting RL, Bent S, Li Y, Kohlwes J. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20(7):517–523.
- Ingerslev J, Sorensen B. Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review. *Br J Haematol* 2011;155:256–262.
- Teitel J, Belliveau D, Blanchette A, et al. A Canadian survey of self-infusion practice in persons with haemophilia A. *Haemophilia* 2012;18(6):e403–e405.
- Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol* 2005;80(1):55–63.
- Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematology* 2006:432–437.
- Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010;3:161.
- Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS. Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med* 1987;147(6):1077–1081.
- Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012;120(1):47–55.
- Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008;112(2):250–255.
- Kessler CM, Knobl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol* 2015;95(Suppl 81):36–44.
- Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm. *Haemophilia* 2005;11(1):13–19.
- Pardos-Gea J, Altisent C, Parra R, Vilardell-Tarres M, Ordi-Ros J. Acquired haemophilia A. First line treatment with calcineurin inhibitors and steroid pulses: a 10-year follow-up study. *Haemophilia* 2012;18(5):789–793.
- Pfliegler G, Boda Z, Harsfalvi J, et al. Cyclosporin treatment of a woman with acquired haemophilia due to factor VIII:C inhibitor. *Postgrad Med J* 1989;65(764):400–402.

29. Au WY, Lam CC, Kwong YL. Successful treatment of acquired factor VIII inhibitor with cyclosporin. *Haemophilia* 2004;10(1):98-100.
30. Haj M, Dasani H, Kundu S, Mohite U, Collins PW. Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel. *Br J Haematol* 2004;329(7461):323.
31. Schulman S, Langevitz P, Livneh A, Mortinowitz U, Seligsohn U, Varon D. Cyclosporine therapy for acquired factor VIII inhibitor in a patient with systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1996;76(3):344-346.
32. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood* 1995;86(2):797-804.
33. Franchini M, Targher G, Manzato F, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors in oncohematology: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66(3):194-199.
34. Barcellini W, Zanella A. Rituximab therapy for autoimmune haematological diseases. *Eur J Intern Med* 2011;22(3):220-229.
35. Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica* 2007;92(1):66-71.
36. Boles JC, Key NS, Kasthuri R, Ma AD. Single-center experience with rituximab as first-line immunosuppression for acquired hemophilia. *J Thromb Haemost* 2011;9(7):1429-1431.
37. Lian EC, Villar MJ, Noy LI, Ruiz-Dayao Z. Acquired factor VIII inhibitor treated with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Am J Hematol* 2002;69(4):294-295.
38. Lian EC, Larcada AF, Chiu AY. Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor. *Ann Intern Med* 1989;110(10):774-778.
39. Nemes L, Pitlik E. New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica* 2000;85(10 Suppl):64-68.
40. Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost* 2011;9(Suppl 1):226-235.
41. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Panek D, et al. Immunoabsorption in the treatment of acquired haemophilia. *Atheroscler Suppl* 2009;10(5):122-125.
42. Freedman J, Rand ML, Russell O, et al. Immunoabsorption may provide a cost-effective approach to management of patients with inhibitors to FVIII. *Transfusion* 2003;43(11):1508-1513.
43. Jansen M, Schmaldienst S, Banyai S, et al. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immuno-adsorption (Ig-Therasorb). *Br J Haematol* 2001;112:91-97.
44. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG* 2012;119(12):1529-1537.
45. Ries M, Wölfel D, Maier-Brandt B. Severe intracranial hemorrhage in a newborn infant with transplacental transfer of an acquired factor VIII:C inhibitor. *J Pediatr* 1995;127(4):649-650.
46. Michiels JJ. Acquired haemophilia A in women post-partum: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Appl Thromb Haemost* 2000;6:82-86.
47. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Postpartum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost* 1995;73:1-5.
48. Bonfanti C, Crestani S, Frattini F, et al. Role of rituximab in the treatment of postpartum acquired haemophilia A: a systematic review of the literature. *Blood Transfus* 2015;13:396-400.
49. Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 2004;103(12):4424-4428.
50. Singh AG, Hamarneh IS, Karwal MW, Lentz SR. Durable responses to rituximab in acquired factor VIII deficiency. *Thromb Haemost* 2011;106(1):172-174.
51. Onitilo AA, Skorupa A, Lal A, et al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost* 2006;96(1):84-87.

#### Podíl autorů na přípravě doporučení

ČZ, HR, SP, ZJ, GJ, KZ, HZ, PJ – v rámci pracovní skupiny ČNHPP pro získanou hemofilii připravili a napsali doporučení a podíleli se na jeho revizi.

BJ – podílel se na revizi a finální verzi doporučení.

#### Prohlášení o konfliktu zájmů

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 23. 3. 2017.

#### doc. MUDr. Zuzana Čermáková, Ph.D.

Krevní centrum FN Ostrava  
17. listopadu 1790  
708 52 Ostrava-Poruba  
email: zuzana.cermakova@fno.cz