

# 25 rokov v komplexnej starostlivosti a liečbe hemofílie

**Bátorová A.**

Klinika hematológie a transfuziológie LFUK, a SZU, Univerzitná nemocnica, Bratislava

*Transfuzie Hematol. dnes, 25, 2019, No. 1, p. 50-55*

## SÚHRN

Obdobie posledných 25 rokov prinieslo významný pokrok v starostlivosti a liečbe hemofílie a ostatných vrodených krvácajúcich ochorení. Práve začiatok 90. rokov 20. storočia znamenal začiatok modernej liečby hemofílie v Slovenskej i Českej republike. Nevyhnutnou podmienkou radikálnej zmeny liečby bolo zavedenie bezpečných vírusovo inaktivovaných koncentrátov a domácej liečby u všetkých jedincov s ťažkým stupňom hemofílie. Postupne sa zvyšujúca dostupnosť koncentrátov, dnes na Slovensku dosahujúca úroveň FVIII 8,0 IU/kg/rok, umožnila zlepšovanie komplexnej starostlivosti, vrátane plánovaných operácií, zavedenia profylaxie i manažmentu inhibítorov. Dosiahnutý významný pokrok priviedol súčasnú starostlivosť o hemofíliu u nás na úroveň ostatných rozvinutých krajín Európy.

## KLÚČOVÉ SLOVÁ

hemofília – komplexná starostlivosť – profylaxia – inhibítory

## SUMMARY

**Bátorová A.**

### 25 years in comprehensive care and treatment of haemophilia

Over the past 25 years, significant progress has been made in the treatment and comprehensive care for haemophilia and other congenital bleeding disorders in Slovakia and the Czech Republic. The era of modern haemophilia treatment began in the early 1990s. The most significant factor that led to a radical change in treatment was the introduction of safe viral-inactivated concentrates and home therapy in all subjects with severe haemophilia. The gradually increasing availability of concentrates, in Slovakia this is currently up to 8.0 IU/kg /year of FVIII, has helped improve comprehensive care, including elective surgery; introduce prophylaxis and manage inhibitors. The significant progress achieved has brought current haemophilia care in our countries to a level comparable with other developed countries in Europe.

## KEY WORDS

haemophilia – comprehensive care – prophylaxis – inhibitors

## ÚVOD

Obdobie ostatných 25 rokov, ktoré možno definovať ako obdobie modernej liečby hemofílie u nás nadväzuje na historické základy starostlivosti o pacientov s hemofíliou v našich krajinách, položené už v 50. rokoch 20. storočia. V súlade s trendom vo svete aj u nás už v 70. rokoch vznikli prvé centrá špecializovanej starostlivosti o hemofíliu, na Slovensku na Klinike hematológie a transfuziológie Fakultnej nemocnice v Bratislave a v Českej republike v Ústave hematologie a krevní transfuze v Prahe. Tieto pracoviská založili celonárodné registre pacientov s hemofíliou a vrodenými krvácajúcimi chorobami, ktoré boli v tom čase jednými z prvých v Európe [1]. Hlavnou limitáciou liečby pred rokom 1990

však bolo, rovnako ako v ostatných krajinách strednej Európy, používanie čerstvo zmrazenej plazmy, kryoprecipitátu a tzv. frakcie PPSB (koncentrát faktorov protrombínového komplexu). Nerovnomerná dostupnosť, limitovaná výrobnými možnosťami transfúzných pracovísk bola absolútne nedostatočná (1-1,5 IU FVIII/1 obyvateľa/rok). Akceptovaným argumentom zdravotníckych autorít pre používanie prípravkov vyrobených z plazmy od malého počtu darcov bola snaha ochrániť našich pacientov pred importom krvou prenášaných infekcií zo zahraničia koncentrátmi vyrobenými z veľkých zmesí („poolov“) plazmy. Táto politika skutočne ochránila našich pacientov pred infekciou HIV (na Slovensku nebol infikovaný ani

jeden hemofilik), ale až 90 % ťažkých hemofilikov bolo infikovaných vírusom hepatitídy C a v čase dostupnosti vírusovo inaktivovaných koncentrátov vo svete od polovice 80. rokov tento argument nemal opodstatnenie. Po politicko-ideologických zmenách Európe v r. 1989 sa stala imperatívom zásadná zmena liečby hemofílie na výhradne bezpečné, vírusovo inaktivované koncentráty koagulačných faktorov (KKF). Začiatkom 90. rokov ešte pretrvávali snahy vtedajších spracovateľov plazmy, SEVAC v Českej republike a na Slovensku Imuna Šarišské Michaľany o vyvinutie vlastnej výroby koncentrátov z domácich zdrojov plazmy. To sa však nepodarilo, neskôršie sa stalo alternatívou spracovanie slovenskej a českej plazmy v renomovaných zahraničných spracovateľských centrách (Grifols v Španielsku a Imunno, neskôr Baxter v Rakúsku). Snahy o budovanie národnej sebestačnosti v produkcii plazmy, ktorá by však nemohla pokryť zvyšujúce sa požiadavky na liečbu hemofílie, našťastie nenarušili zavedenie liečby kvalitnými a bezpečnými komerčnými prípravkami zo zahraničia, čo sa na celom území Slovenska podarilo dosiahnuť už v rokoch 1991–1992.

### ZAISTENIE BEZPEČNOSTI LIEČBY HEMOFÍLIE

Dôležitým nástrojom pri dosiahnutí jednotnej dostupnosti vírusovo inaktivovaných KKF vo všetkých regiónoch začiatkom 90. tých rokov bola existencia národných registrov hemofílie. Na Slovensku sme v roku 1992 zaviedli plošný centralizovaný nákup koncentrátov FVIII a FIX a prestala sa používať plazma a kryoprecipitát. Spočiatku sa zabezpečila dostupnosť koncentráty FVIII v množstve 30.000 IU na každého hemofilika evidovaného v centrálnom registri. To zabezpečilo FVIII na úrovni 2,0 IU/obyv./rok a priemernú spotrebu FVIII u ťažkých a stredne ťažkých hemofilikov až 64.000 IU/rok [2]. V tom čase bola vo svete kritériom uspokojivej úrovne liečby hemofílie ročná spotreba 50.000 IU. V priebehu nasledujúcich 25 rokov sme postupne zvyšovali dostupnosť FVIII až na dnešných 8,0 IU/obyv./rok, čo pri aktuálnom počte 535 pacientov predstavuje 83.000 IU/1 hemofilika a 135.000 IU/1 hemofilika so stredným alebo ťažkým stupňom choroby. V rozvinutých Európskych krajinách bola v roku 2016 priemerná spotreba FVIII 5,8 IU/obyv./rok (4,8–10,4 IU/obyv./rok [3]). Za posledných 30 rokov nedošlo k prenosu vírusov HIV a HCV koncentrátmi koagulačných faktorov, avšak pre možné riziko prenosu parvovírusu 19, prípadne doteraz neznámych patogénov sa v súčasnosti preferuje používanie rekombinantných faktorov (rFVIII a rFIX). V krajinách bez limitovaných zdrojov sa rFVIII začal postupne používať od začiatku 90. rokov a rFIX v roku 1998, dnes v týchto krajinách predstavujú re-

kombinantné prípravky 80–100 % liečby hemofílie. Na Slovensku sme prvý rFVIII použili už v roku 1997 v rámci humanitárneho projektu (1 milión IU), ale do centrálného nákupu sa rFVIII dostal až v roku 2008. V Českej republike bol prvý rFVIII použitý v r. 2003 a od r. 2006 je liečba rFVIII u detí súčasťou národných odporúčaní pre liečbu hemofílie. V súčasnosti predstavuje podiel rFVIII na Slovensku 34 % a v Českej republike už viac ako 60 %.

**Národné registre hemofílie**, ktoré poskytujú údaje o prevalencii, incidencii, regionálnej distribúcii pacientov s hemofíliou, mortalite a výskyte komplikácií liečby (vírusové infekcie, inhibítory) umožňujú aj kontrolu úrovne liečby, vrátane profylaxie vo všetkých regiónoch.

### DOMÁCA LIEČBA A PROFYLAXIA

Bezpečné KKF umožnili aj u nás okamžitú implementáciu domácej liečby, zameranej na rýchlu kontrolu krvácaní a zníženie závažnosti muskuloskeletálneho postihnutia u jedincov s ťažkým stupňom hemofílie. Dnes je zlatým štandardom liečby hemofílie u detí profylaxia. Prvé správy o tejto liečbe, ktorej cieľom je zmena ťažkej na stredne ťažkú hemofíliu (FVIII >1 %) a prevencia spontánnych krvácaní do kĺbov a včasného vývoja hemofilickej artropatie, pochádzajú z konca 50. rokov zo Švédska [4]. Zavedenie profylaxie v Európe však bolo viazané na zvýšenie dostupnosti KKF a potvrdenie jej efektu. Význam profylaxie dokázali retrospektívne štúdie najmä zo škandinávskych krajín [5] a v roku 2007 aj výsledky prvej prospektívnej randomizovanej štúdie porovnávajúcej profylaxiu a epizodickú liečbu u detí [6]. Primárna profylaxia je definovaná ako pravidelná aplikácia FVIII/FIX, začatá pred 2. rokom života alebo v čase či po prvom krvácaní počas najmenej 45 týždňov v roku. Ako sekundárna sa označuje profylaxia začatá neskôršie, po 2. roku života alebo po 1 krvácaní do kĺbu [4]. V literatúre sa však možno stretnúť s viacerými modifikáciami kritérií primárnej a sekundárnej profylaxie. Na Slovensku sme začali primárnu profylaxiu zavádzať v roku 2004 pri úrovni FVIII 4,0 IU/obyv./rok, dnes je na profylaxii 95 % detí do 18 rokov. Prospektívne štúdie potvrdili, že aj u jedincov s už existujúcim kĺbnym poškodením môže profylaxia zlepšiť stav muskuloskeletálneho aparátu a spomaliť progresiu hemofilickej artropatie [7]. Túto tzv. terciárnu profylaxiu dnes v rozvinutých krajinách Európy využíva už 30 % (Francúzsko) až 100 % (Belgicko, Švédsko) [8] a na Slovensku približne 35 % dospelých ťažkých hemofilikov. Pre plné využitie profylaxie existuje viacero prekážok, vrátane zlého venózneho prístupu, spolupráce („compliance“) pacienta a obmedzenej dostupnosti liekov [9]. Profylaxia v celej

populácii ťažkých hemofilikov pri štandardnom dávkovaní 30 IU/kg 3x do týždňa by vyžadovala zabezpečenie FVIII na úrovni 8,5–9,0 IU/obyv./rok.

### KOMPLEXNÁ STAROSTLIVOSŤ O HEMOFÍLIU

Poskytovanie vysokej kvality starostlivosti o hemofíliu vyžaduje dostatočnú erudíciu a skúsenosť od prvej diagnózy a počas celého života hemofilikov [10]. Hemofilické centrá komplexnej starostlivosti dosiahli vďaka sústredeniu veľkého počtu pacientov a dlhoročnej praxi vysoký stupeň expertízy na poskytovanie špecializovaných služieb, vrátane diagnostiky a liečby komplikovaných prípadov, elektívnych chirurgických, najmä ortopedických výkonov, genetického poradenstva i prenatalnej diagnostiky. Na Slovensku poskytuje základnú liečbu hemofílie 42 Hematologicko transfuziologických oddelení a vyššie špecializovanú liečbu hemofilické centrá v Bratislave, Banskej Bystrici, Martine a Košiciach. Národné hemofilické centrum (NHC) v Bratislave je certifikovaným Európskym hemofilickým centrom komplexnej starostlivosti (EHCCC) a Hemofilické centrum v Banskej Bystrici má certifikát Európskeho hemofilického liečebného centra (EHTC), obidve centrá sú súčasťou Európskej siete hemofilických centier (EUHANET). Hlavnými kritériami pre zaradenie do EUHANET je dostatočný počet ťažkých hemofilikov v starostlivosti, komplexný profil poskytovaných služieb a výsledky liečby [11]. NHC v Bratislave v Národnom registri vrodených koagulopatií eviduje 2800 pacientov, z nich 605 s hemofíliou A a B. NHC aktívne dispenzarizuje 800 jedincov s krvácajúcimi chorobami. Substitučnú liečbu každoročne podáva viac ako 250 pacientom, z nich 145 pacientom s hemofíliou A a B (108 s ťažkým stupňom hemofílie), 45 pacientom s von Willebrandovou chorobou a 25 pacientom s vrodeným defektom FVII, zvyšok tvorí liečba jedincov s defektmi fibrinogénu, FXI, FV a vrodenými trombocytopatiami.

V ČR pracuje 17 hemofilických centier komplexnej starostlivosti, z nich 8 centier lieči detských hemofilikov. Šesť hemofilických centier je v sieti EUHANET, z nich jedno centrum v Prahe a Ostrave a 2 centrá v Brne majú certifikát EHCCC a centrá v Plzni a v Liberci majú certifikát EHTC [12].

### ŠTANDARDNÉ POSTUPY PRE LIEČBU HEMOFÍLIE

Liečba a starostlivosť o hemofíliu sa riadi medzinárodnými a národnými štandardnými odporučeniami [13-18]. Základom sú Európske princípy liečby hemofílie vytvorené odborníkmi veľkých európskych hemofilických centier, vrátane nášho pracoviska [19]. Tabuľka 1 prezentuje základné princípy súčasnej liečby hemofílie,

ktoré majú byť dostupné v každej európskej krajine. Aj na Slovensku aj v Českej republike boli publikované odporúčenia pre liečbu a komplexnú starostlivosť o hemofíliu [13,16–18]. Najnovším výsledkom zasadania expertov európskych hemofilických centier komplex-

Tab. 1. Európske princípy starostlivosti a liečby hemofílie [19]

1	Centrálna hemofilická organizácia s podporou regionálnych skupín
2	Národný register hemofílie
3	Centrá komplexnej hemofilickej starostlivosti a hemofilické liečebné centrá
4	Spolupráca pri zabezpečovaní liečby hemofílie
5	Bezpečné a účinné koncentráty pre poskytovanie optimálnej úrovne liečby
6	Domáca liečba hemofílie
7	Dostupnosť profylaxie
7	Zabezpečenie špecializovaných služieb a urgentnej starostlivosti
9	Manažment inhibítorov
10	Vzdelávanie a výskum

Tab. 2. Odporúčenia zo IV. Kreuth mítingu európskych expertov na liečbu hemofílie v roku 2016 [20]

Odporúčenie	
1	Definícia centier podľa kritérií projektu EUHANET (EHCCC/EHTC)
2	Národné štandardné postupy pre liečbu hemofilikov vyššieho veku
3	Zabezpečenie FVIII minimálne 4 IU/obyv./rok v každej krajine
4	Zabezpečenie FIX minimálne 0,5IU/obyv./rok v každej krajine
5	Dostupnosť liečby hepatitídy C priamou antivírusovou liečbou pre všetkých hemofilikov
6	Dostupnosť genetickej analýzy a genetického poradenstva
7	Dostupnosť ITI pre pacientov s inhibítormi
8	Prístup k plánovaným operáciám pre pacientov s inhibítormi v špecializovaných centrách
9	Národné a regionálne tendre pre koncentráty s účasťou odborníkov na hemofíliu a patientskej organizácie
10	Dokumentácia výsledkov liečby: HRQoL, ABR, mortality, HJHS, absencia v škole/v práci
11	Koncentráty s predĺženým účinkom: individualizácia liečby, zvýšenie minimálnej hladiny/krvácajúci fenotyp
12	Inhibítory u PUPs – Rôzna incidencia medzi produktami. Ďalší výskum a minimalizácia rizika.

EHCCC – European Hemophilia Centre of Comprehensive Care; EHTC – European Hemophilia Treatment Centre; ITI – imunotolerančná indukcia; HRQoL – Health related quality of life (kvalita života v závislosti na zdraví); ABR – Annual Bleeding Rate (ročný výskyt krvácania); HJHS – Hemophilia joint health score (skóre kĺboho zdravia hemofílie); PUPs – previously untreated patients (doposiaľ neliečení pacienti).

nej starostlivosti z 36 krajín (IV. Kreuth Meeting 2016) bolo vydanie odporúčaní, ktorých cieľom je odstrániť rozdiely v úrovni liečby medzi Európskymi krajinami, štandardizovať starostlivosť pre všetkých pacientov a zaisťiť rovnaký prístup ku komplexnej starostlivosti v každej krajine Európy (tab. 2.) [20].

### POKROKOVÉ SPÔSOBY LIEČBY HEMOFÍLIE

**Operačná liečba** je neodmysliteľnou súčasťou manažmentu pacientov s hemofíliou. Zvyšujúca sa dostupnosť KKF umožnila výkon aj tých najnáročnejších operácií a vďaka profylaxii viedla k posunu elektívnych ortopedických operácií od synovektómií, zameraných na zníženie frekvencie kĺbných krvácaní, ku rekonštrukčným operáciám veľkých kĺbov. NHC v Bratislave bolo jedným z prvých pracovísk vo svete, ktoré zaviedlo farmakokineticky riadenú kontinuálnu infúziu u pacientov s hemofíliou i von Willebrandovou chorobou (vWCH), ktorá má významný klinický aj ekonomický benefit [21, 22]. Od roku 1993 sme kontinuálnou infúziou KKF manažovali viac ako 160 operácií a vykonali sme viac ako 80 totálnych artroplastík kolenných a bedrových kĺbov s dobrým efektom [23].

**Pri profylaxii** sa dnes preferuje individualizovaný prístup, pri ktorom voľba režimu (dávkovanie a intervaly liečby) zohľadňujú krvácajúci fenotyp, fyzické aktivity pacienta a životný štýl rodiny, udržateľnosť hladiny FVIII >1 % a faktory spolupráce na liečbe („*adherencie*“). Za najmodernejší spôsob sa považuje farmakokineticky riadená profylaxia, ktorá sa opiera o vyšetrenie farmakokinetiky (PK) s využitím viacerých komputrových programov, ktoré určujú ideálne dávkovanie a intervaly pre konkrétneho pacienta. Vyšetrenie PK možno vykonať na základe kompletného odberu série 9–11 vzoriek po podaní koncentráta [24], prípadne na základe nového prístupu na určenie individuálnej PK informácie s využitím Bayesovho odhadu a populačnej PK (PopPK) [25].

Novú éru v profylaxii predstavujú koncentráty rFVIII a rFIX s prolongovaným biologickým účinkom, ktorý možno dosiahnuť pegyláciou alebo fúziou rFVIII a rFIX s Fc fragmentom IgG a fúziou rFIX albumínom. Pri rFVIII to znamená 1,5 násobné a pri rFIX až 4,8–5,3 násobné predĺženie biologického polčasu. Tieto lieky budú mať význam predovšetkým u malých detí, jedincov so zlým žilovým prístupom, individuálne kratším biologickým polčasom a potrebou vyššej minimálnej hladiny FVIII [26]. rFVIIIc a rFIXFc sme na Slovensku začali používať v roku 2018.

### INHIBÍTORY

Inhibítory FVIII a FIX v súčasnosti predstavujú najzávažnejšiu komplikáciu liečby s incidenciou 20–30 % u hemofilikov A ťažkého stupňa a nižšou incidenciou

pri hemofílii B (3–5 %). Prevalencia inhibítorov FVIII u ťažkých hemofilikov (t.j. pacienti s perzistujúcim inhibítorom bez alebo po zlyhaní imunotolerančnej liečby) sa v Európskych krajinách pohybuje medzi 2,5–6,7 %, na Slovensku je prevalencia inhibítorov 2,5 %. Inhibítory spôsobujú neúčinnosť špecifickej liečby a znemožňujú efektívnu profylaxiu. Morbidita aj mortalita jedincov s inhibítormi je významne vyššia ako bez inhibítorov, riziko úmrtia na krvácanie je vyššie až o 70 % [27].

Diagnostika a manažment inhibítorov sa robí v hemofilických centrách komplexnej starostlivosti. V liečbe krvácania sa používajú „*bypassové*“ aktivity (BPA), ako sú rekombinantný FVIIa (rFVIIa) a koncentrát aktivovaných faktorov protrombínového komplexu (aPCC). Profylaktické použitie týchto liekov však nie je štandardizované. Novou nádejou pre profylaxiu u pacientov s inhibítormi je nový liek emicizumab, bišpecifická protilátka proti FIXa a FX, ktorá supluje FVIII v hemostáze a aplikuje sa s. c. raz za týždeň. Klinické skúšky potvrdili vynikajúcu účinnosť profylaxie týmto liekom, zaisťujúcu absenciu spontánnych krvácaní [28]. Vyšetrenia FVIII, inhibítorov a aktivity emicizumabu však vyžadujú špeciálne laboratórium a reagenty. Emicizumab predchádza krvácaniu, ale vzniknuté krvácanie nelieči. Na liečbu krvácania sa používa rFVIIa. Pre obavy z trombogenity a pozorovanie niekoľkých prípadov trombotických komplikácií po liečbe krvácania s aPCC u pacientov užívajúcich emicizumab sa odporúča vyhýbať sa aplikácii aPCC, ten sa môže použiť len v nevyhnutných prípadoch a v dávke nepresahujúcej 100 IU/kg/deň. Emicizumab ako nový liek podlieha prísnej farmakovigilancii a jeho indikácia a sledovanie pacientov sú viazané na EHCCC s adekvátnou nonstop 24 hodinovou službou [29]. V SR sa emicizumab začne používať už začiatkom roka 2019.

Dôležitým cieľom je eradikácia inhibítora pomocou indukcie imunologickej tolerancie FVIII/FIX (ITI), pri ktorej sa denne aplikujú stredne až veľmi vysoké dávky koncentráta FVIII alebo FIX. Manažment pacientov s inhibítormi je veľmi náročný a vyžaduje zabezpečenie FVIII na úrovni 1–1,5 IU/obyvateľa ročne. Na Slovensku je ITI dostupná pre všetkých pacientov s novo vzniknutým inhibítorom a vhodných pacientov s dlhotrvajúcim inhibítorom. Od roku 1993 sme vykonali celkom 29 ITI u 25 pacientov s inhibítormi s efektívnosťou až 84 %, u troch pacientov ITI ešte pokračuje.

Príčiny vzniku inhibítorov nie sú dodnes jasné. S pacientom súvisiace faktory, ako napr. stupeň hemofílie, veľké génové mutácie alebo výskyt inhibítora v rodine nemožno ovplyvniť. V posledných rokoch sa intenzívne diskutuje najmä vplyv typu koncentráta FVIII na

vznik inhibítorov, závery sú však kontroverzné. Prvá randomizovaná prospektívna štúdia SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Products Exposed Toddlers) u predtým neliečených pacientov (PUPs) odhalila vyšší výskyt inhibítorov po rFVIII s HR (hazard ratio):1,87; 95% KI:1,15–3,03 [30]. Podobnú súvislosť potvrdili aj ďalšie štúdie, vrátane sledovania výskytu inhibítorov u 59 PUPs s ťažkou hemofíliou v SR v rokoch 1997–2016 [31] a výsledkov najnovšie publikovanej štúdie z Francúzska [32]. Na druhej strane, iné štúdie [33–34] a metaanalýzy [35] túto súvislosť nepotvrdili a otázka typu používaného koncentráta u PUPs ostáva otvorenou. Faktom však je, že adjustované riziko vzniku inhibítorov v rokoch 2005–2009 sa oproti obdobiu rokov 1990–1994 signifikantne zvýšilo až 2,4 (1,42–4,92) násobne [36]. Úlohu nepochybne zohráva používanie intenzívnejších liečebných postupov a vysoko purifikovaných koncentrátov. Snaha o redukciu vzniku inhibítorov sa preto musí sústrediť na ovplyvnenie tzv. modifikovateľných rizikových faktorov, ako sú včasná intenzívna liečba vysokými dávkami FVIII, typ koncentráta, operácie. Výskyt inhibítorov môže znížiť včasná profylaxia nízkymi dávkami FVIII [37].

### Medzinárodná spolupráca

Posledných 25 rokov prinieslo možnosti medzinárodnej spolupráce v odborných pracovných skupinách i medzinárodných hemofilických organizáciách, ako sú WFH (World Federation of Hemophilia), EAHAD (European Alliance of Hemophilia and Allied Disorders) a EHC (European Hemophilia Consortium). NHC v Bratislave získalo cenu WFH za pokrok liečby hemofílie v 90. rokoch a výsledky odbornej spolupráce s partnerským Národným hemofilickým centrom v Tel Avive a participovalo aj na tvorbe Európskych princípov liečby hemofílie [19]. Doc. Blatný, vedúci HCCC v Brne, je členom Výkonného výboru EAHAD a prof. Bátorová dve funkčné obdobia pracovala vo Výkonnom výbore WFH a toho času pôsobí ako jeden zo 4 členov Medicínskeho výboru EHC. Viaceré hemofilické centrá v SR aj ČR sú zapojené do dôležitého programu EUHASS (European Hemophilia Safety Surveillance), ktorý monitoruje všetky vedľajšie a nežiaduce účinky liečby hemofílie.

### Nové perspektívy liečby hemofílie

V súčasnosti očakávame výsledky klinického skúšania nových liekov, či už nefaktorovej liečby so zásahom do inhibítorov koagulácie (TFPI a antitrombín) alebo nové KKF a BPA s predĺženým účinkom. Sľubné výsledky najnovších štúdií génovej terapie hemofílie A aj hemofílie B potvrdzujú progres aj v génovej liečbe hemofílie [38–39]. I keď existujú mnohé nezodpovedané

otázky a potenciálne riziká génového transferu (mutagenicita, imunogenicita), súčasné výsledky dávajú dobrú nádej na perspektívne definitívne vyliečenie hemofílie.

### LITERATURA

1. Hrubíšková K, Filová A, Bátorová A. Dispenzárna starostlivosť o vrodene krvácajúce ochorenia na Slovensku. *Vnitr Lék* 1984;30(7): 633–641.
2. Bátorová A, Filová A, Makai F, et al. Development of haemophilia care in Slovakia – The rapid progress in the 1990's. *Haemophilia* 1998;4(3):201.
3. WFH Global Survey 2016. World Federation of Hemophilia, 2017. Dostupné na [www.wfh.org](http://www.wfh.org).
4. Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1976;65:129–135.
5. van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, et al. Long term outcome of individualised prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001;107:561–565.
6. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe haemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535–544.
7. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia* 2008;14:945–951.
8. Berntorp E, Dolan G, Hay C, et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. *Haemophilia* 2017;23:105–114.
9. Richards M, Altisent C, Bátorová A, et al. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia. An European survey of practice and outcome data. *Haemophilia* 2007;13(5):473–479.
10. Evatt BL, Black C, Bátorová A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia* 2004;10(Suppl. 4):9–13.
11. Makris M, Calizzani G, Fischer K, et al. The European Haemophilia Network (EUHANET). *Blood Transfus* 2014;12(Suppl 3):s515–s518.
12. EUHANET certified Centres. Dostupné na [www.euhass.org/asp.aspx/certcentres.aspx](https://www.euhass.org/asp.aspx/certcentres.aspx). Last update 16/04/2018.
13. Bátorová A, Jankovičová D, Žarnovičanová M, et al. Národné štandardné postupy pre liečbu hemofílie a iných vrodených koagulopatií na Slovensku. *Lek Obzor* 2008;7–8:330–340.
14. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s hemofíliou a inými vrodenými koagulopatiami. *Vestník MZ-SR* z dňa 29.5.2009, roč. 57, čiastka 22–24:158–161.
15. Hermans C, Altisent C, Bátorová A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: Literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15:639–658.
16. Smejkal P, Blatný J, Hluší A, a spol. Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHPP) pro diagnostiku a léčbu

- pacientů s vrozenou hemofilií a s inhibítorem FVIII/FIX. *Transfuzie Hematol* dnes 2016;22(1):44–54.
17. Hrdličková R, Smejkal P, Blatný J, et al. Konsenzuální doporučení českého národního hemofilického programu (ČNHPP) pro zajištění chirurgických a invazivních výkonů u pacientů s hemofilií. *Transfuzie Hematol* dnes 2016;22(1):39–43.
  18. Blatný J, Blažek B, Čermáková Z. Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu pro diagnostiku a léčbu pacientů s hemofilií. Vydání 2. *Transfuzie Hematol* dnes 2017;23(2):82–99.
  19. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. on behalf of the IDWG. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361–374.
  20. Giangrande PLF, Peyvandi F, O'Mahony B, et al. Kreuth IV: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia* 2017;23:370–337.
  21. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patient undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110:715–720.
  22. Holme PA, Tjønnfjord GE, Batorova A. Continuous infusion of coagulation factor concentrates during intensive treatment. *Haemophilia* 2018;24(1):24–32.
  23. Jankovičová D, Šteňo B, Prigancová T, et al. Manažment veľkých operácií u pacientov s hemofiliou A kontinuálnou infúziou a bolusovými injekciami FVIII – farmakokinetický prístup k liečbe. *Transfuzie Hematol* dnes 2017;23(2):61–72.
  24. Morfini M, Lee M, Messori A. The design and analysis of half-life and recovery studies for factor VIII and factor IX. *Thromb Haemost* 1991;66:384–386.
  25. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, et al. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017;15:2461–2465.
  26. Collins P, Chalmers E, Chowdhury P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia* 2016;22:487–498.
  27. Peyvandi F, Ettingshausen CE, Goudemand J, et al. New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies. *Haemophilia* 2017;23(Suppl.1):4–13.
  28. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:809–818.
  29. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;374:2054–2064.
  30. Collins PW, Liesner R, Makris M, et al. Treatment of bleeding episodes in hemophilia A complicated by a F VIII inhibitor in patients receiving emicizumab. Interim Guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia* 2018;24:344–347.
  31. Batorova A, Jankovicova D, Morongova A, et al. Inhibitors in severe hemophilia A: 25-year experience in Slovakia. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(5):550–562.
  32. Calvez T, Chambost H, d'Oiron R, et al. Analyses of the FranceCoag cohort support differences in immunogenicity among one plasma-derived and two recombinant factor VIII brands in boys with severe hemophilia A. *Haematologica* 2018;103(1):179–189.
  33. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. EUHASS participants. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost* 2015;113(5):968–975.
  34. Blatny J, Komrska V, Blazek B, et al. Czech National Haemophilia Programme. Inhibitors incidence rate in Czech previously untreated patients with haemophilia A has not increased since introduction of recombinant factor VIII treatment in 2003. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015;26(6):673–678.
  35. Marcucci M, Mancuso EM, Santagostino E, et al. Type and intensity of FVIII exposure on inhibitor development in PUPs with haemophilia A. *Thromb Haemost* 2015;113:958–967.
  36. van den Berg HM, Hashemi SM, Fischer K, et al. Increased inhibitor incidence in severe haemophilia A since 1990 attributable to more low titre inhibitors. *Thromb Haemost* 2016;115:729–737.
  37. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, et al. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haematologia* 2010;16:256–262.
  38. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med* 2017;377(23):2215–2227.
  39. Rangarajan S, Walsh L, Perry D, Pasi J. AAV5–Factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2017;377:2519–2530.

### Čestné prohlášení

Autor práce prehlasuje, že v súvislosti s témou, vznikom a publikáciou tohto článku nie je v strete záujmov a vznik ani publikácia článku nebola podporovaná žiadnou farmaceutickou firmou.

*Doručené do redakcie dne 8. 10. 2018.*

*Přijaté po recenzii dne 5. 11. 2018.*

### prof. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK a SZU  
Univerzitná nemocnica  
Antolská 11  
851 07 Bratislava  
Slovenská republika  
e-mail: batorova@hotmail.sk