



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Hemofílie

Petr Smejkal
OKH FN Brno



Hemofílie je

- dědičná krvácivá choroba
- hemofílie A
 - chybění srážlivého (koagulačního) faktoru VIII
(**F VIII**)
- hemofílie B
 - chybění srážlivého (koagulačního) faktoru IX
(**F IX**)



Hemofílie

- nejčastější krvácivé onemocnění
(s těžkými krvácivými projevy)
 - hemofílie A 1 / 5 000 chlapců
 - hemofílie B 1 / 30 000 chlapců
- nemocní muži, ženy jsou přenašečky



Hemofílie dělení dle tíže defektu FVIII nebo FIX (normální hladina FVIII i FIX = 50-150%)

■ **těžká (<1%)**

- ☐ spontánní krvácivé projevy
- ☐ do kloubů více než 1x měsíčně
- ☐ do svalů zhruba 2 x ročně

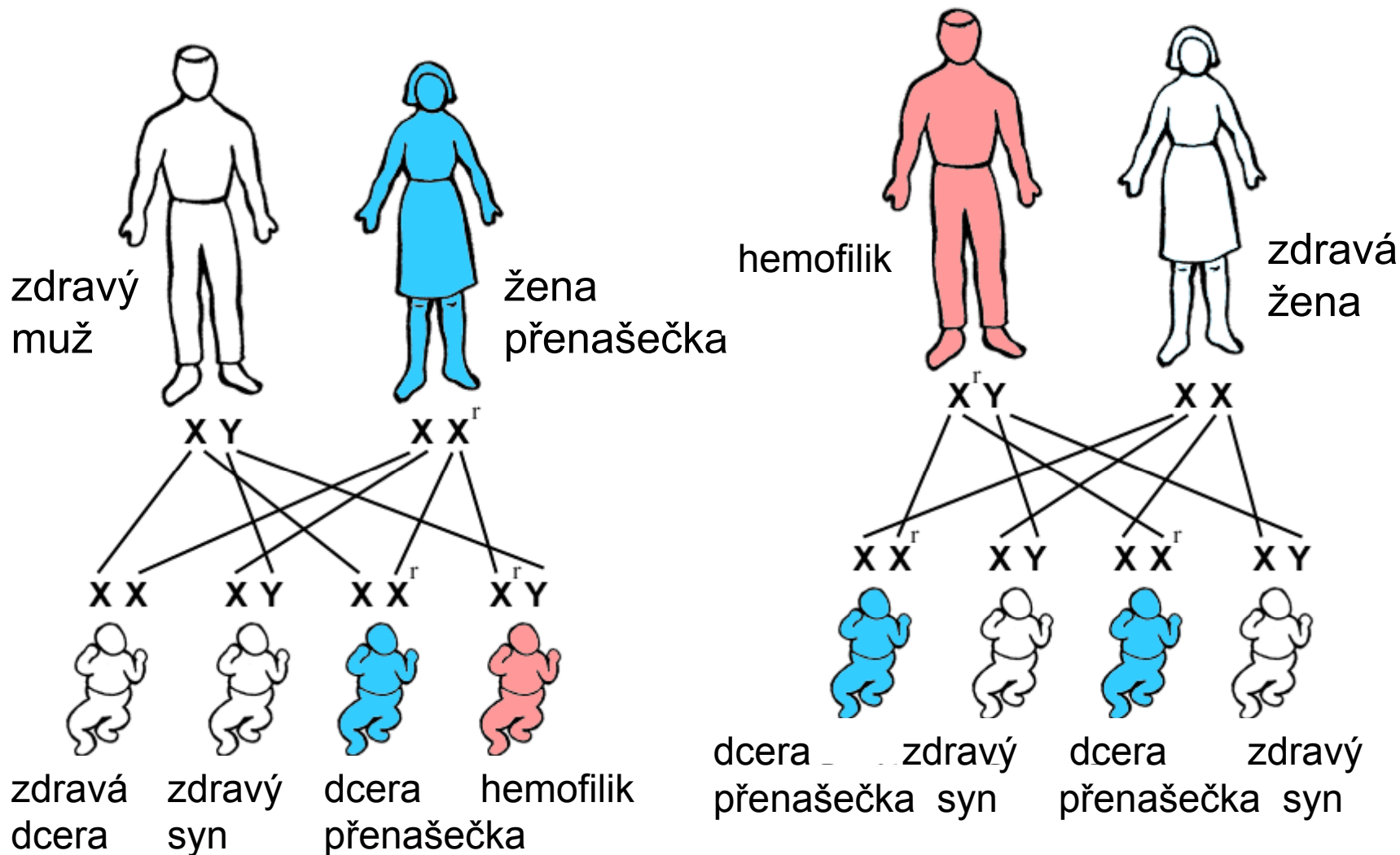
■ **středně těžká (1-5%)**

- ☐ : krvácení do kloubů a svalů i po malých úrazech

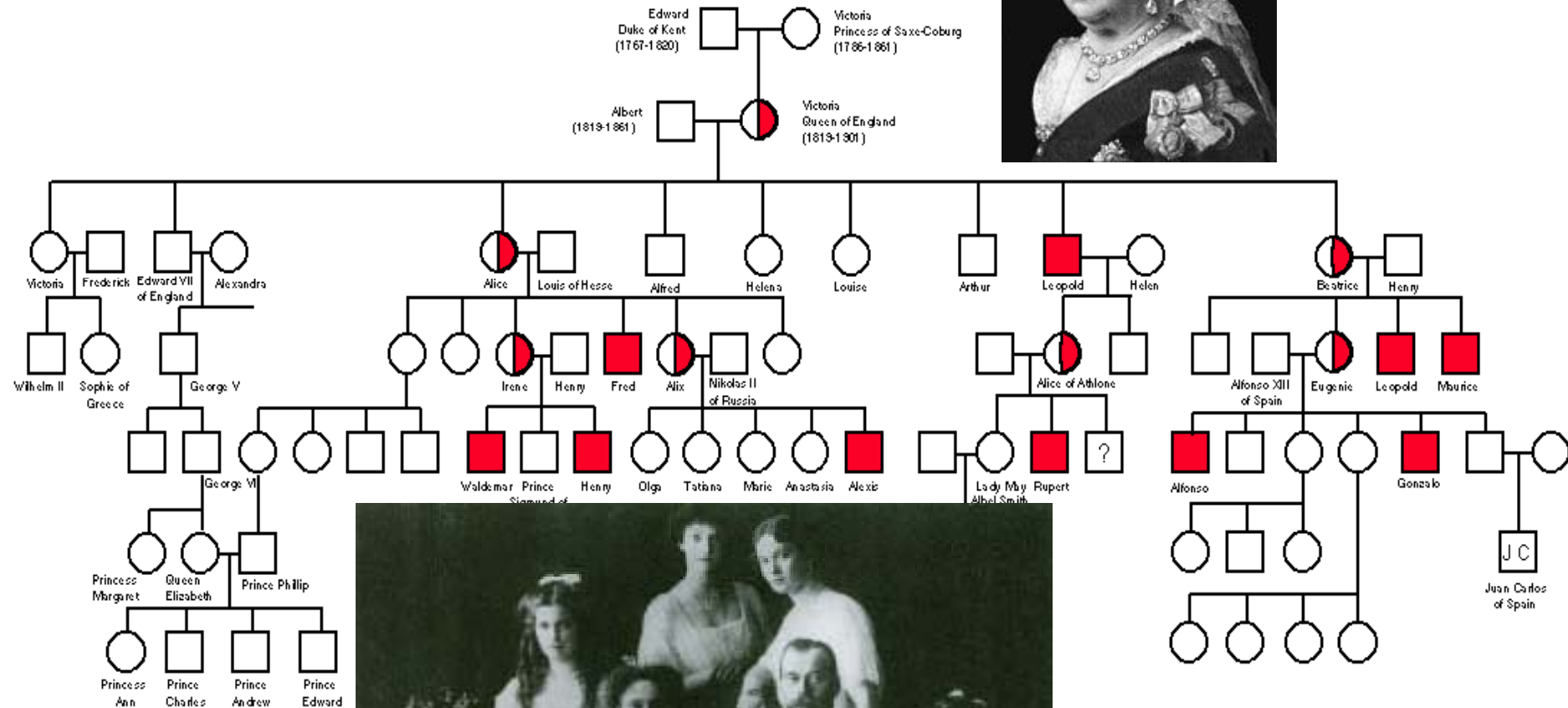
■ **lehká (5-40%)**

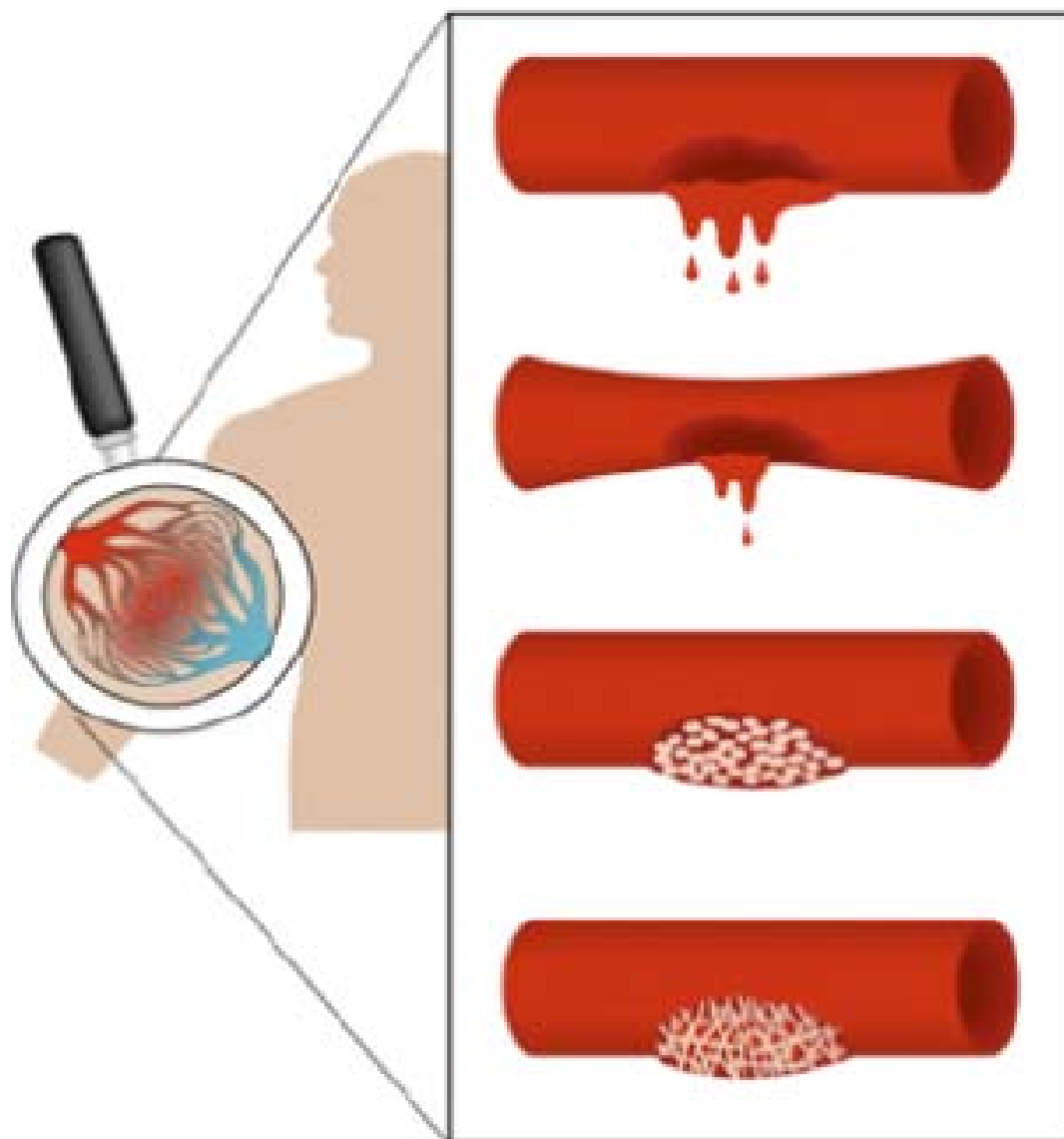
- ☐ krvácení při chirurgickém či stomatologickém zákroku, po úrazech

Hemofílie – pohlavně vázaná dědičnost (X-recesivní)



Hemofílie – královská nemoc





Zástava krvácení

- poranění cévy
- smrštění cévní stěny
 - ihned
- shluk krevních destiček
 - sekundy
- vznik krevní sraženiny
 - minuty

normální srážlivost krve:



srážlivost krve hemofilika:



Krevní srážlivost

- koagulační faktory XII-II se navzájem aktivují na XIIa-IIa
- FIIa mění FI na FIa (fibrinogen na fibrin), který vytváří krevní sraženinu
- u hemofilie chybí FVIII nebo FIX
 - ↓ fibrinu
 - nepevná krevní sraženina



Hemostáza

■ primární

- ☐ vasokonstrikce
- ☐ adheze trombocytů
- ☐ agregace trombocytů

ihned
sekundy
sekundy až minuty

■ sekundární (koagulace)

- ☐ aktivace koagul. faktorů
- ☐ tvorba fibrinu

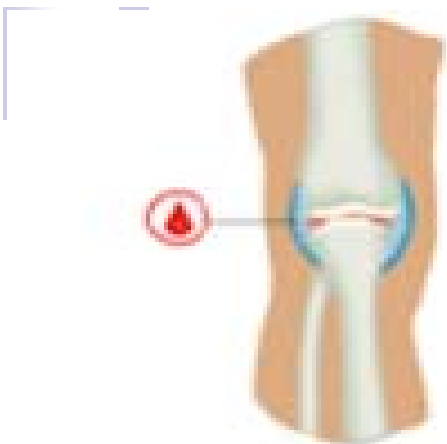
sekundy až minuty
minuty

■ fibrinolýza

- ☐ aktivace
- ☐ lýza krevní sraženiny

minuty
hodiny

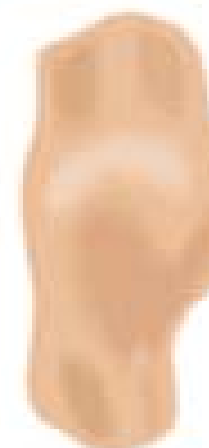
Nejčastější projev: krvácení do kloubu



- chvění
- brnění
- horkost



- bolest
- omezení pohybu
- horkost
- otok



- otok
- bolest
- omezení pohybu
 - ztuhlost
 - svalová slabost





Hemofílie – léčba krvácení

FVIII / FIX > 30-50%

- FVIII:C 1 j. / kg = vzestup hladiny o 2%
plazmatický poločas = 12 hod.
- FIX:C 1 j. / kg = vzestup hladiny o 1%
plazmatický poločas = 18 hod.



Hemofílie - způsob léčby

- dle potřeby při krvácení („on demand“)
- profylaxe (cílem je hladina FVIII/FIX > 2%):
 - *primární:*
 - zahájení:
 - < 2 roky
 - při prvním krvácení do kloubu
 - *sekundární:*
 - zahájená později
 - v ČR od druhé poloviny 90. let u dětí
 - *krátkodobá*
 - po operaci, velkém krvácení, před rehabilitací



Hemofílie - způsob léčby: kde?

- **ve zdravotnickém zařízení**

- ☐ ambulantně
- ☐ za hospitalizace

- **formou domácí léčby**

- ☐ faktor je podán od počátku krvácení rychleji
 - ↓ rozsah krvácení
 - ☐ ↓ poškození pacienta (kloubu)
 - ↓ spotřeba koncentráту faktoru
 - ↓ omezení života pacienta



Léčba hemofílie: komplikace

■ přenos infekcí

- žloutenka typu A, B, C + AIDS (virus HIV)
 - vyšetřování dárců
 - protivirové ošetření použité plazmy
- variantní forma Creutzfeldt-Jakobovy choroby (nemoc šílených krav) a další vzácnější infekce
 - vyřazení rizikových dárců
- jiné, dosud neobjevené infekce
 - rekombinantní koncentráty FVIII (FIX)

■ vznik inhibitoru FVIII (FIX)



Hemofílie – léčba

Plazmatické koncentráty:

- vysoce čištěné
 - 50 (100) – 1 000 j / mg
- monoklonální
 - 2 500 j / mg
- priony (vCJD)
 - odolné na fyzikální metody inaktivace
 - nanofiltrace
- parvovirus B 19
- očkování
 - hepatitis A,B



Hemofílie – léčba

Rekombinantní koncentráty:

- Syntetizované na zvířecích buňkách:
 - Starší s lidským albuminem
- 4 000 j / mg
- prioritně:
 - PUPs
 - HCV a HIV negativní
 - HIV pozitivní
 - ↓ Negativní vliv na imunitu
 - HCV pozitivní
 - ↓ Negativní vliv na imunitu



Hemofílie – profylaxe

- pokles:
 - život ohrožujících krvácení
 - krvácení do kloubů i jiných
- hladina faktoru > 1 - 2%
 - 25 – 40 j / kg, ale u dospělých i jen 10 – 15 j / kg
 - FVIII 3x týdně nebo obden
 - FIX 2x týdně nebo třetí den
 - 50 j /kg 1xT → 30 j / kg 2xT → 25 j /kg 3xT
- ↓ riziko vzniku inhibitoru:
 - při expozici koncentrátům FVIII > 6 – 12 měsíců
 - ne velkou dávkou faktoru při první aplikaci → ne operace
- reálná spotřeba 1 800 – 4 000 j /kg / rok



Ukončení profylaktické aplikace v dospělosti

- asi 1/3 může ukončit bez podstatného navýšení frekvence krvácení, jestliže během profylaxe:
 - ☐ pozdější začátek
 - ☐ ↓ krvácení
 - ☐ ↓ dávka

** Fischer K. Haemophilia 2001: 544-50*
- asi 1/3 pokračuje v profylaxi
- asi 1/3 profylaxi přechodně ukončí nebo sníží

** Richards M. Haemophilia 2007: 473-79*
** Hay CRM. Haemophilia 2007(S2): 10-15*
** Biss TT. Haemophilia 2008: 923-3*
- profylaxe v dospělosti u těžkých hemofiliků:
 - ☐ 31% USA
 - ☐ 25% ESCHQoL (2/3 těžká hemofilie)

** Walsh CE. Haemophilia 2009: 1014-21*



Hemofílie – léčba krvácení

(WFH – Guidelines for the Management)

není-li omezení	FVIII (FIX)	nedostatek koncentrátů
■ klouby: □ 40- 60% □ 1 – 2 dny i déle ■ svaly: □ 40 – 60% □ 2 – 3 dny i déle ■ iliopsoas: □ 80 – 100% (60-80%) □ 30 – 60% □ profylaxe ■ hematurie: □ 50% (40%) ■ hluboké rány □ 50% (40%)	1 – 2 dny 3 – 5 den 3 – 5 dnů 5 – 7 dnů	■ 10 – 20% ■ 10 – 20% ■ 20 – 40% (15 – 30%) ■ 10 – 20% ■ 20 – 40% (15 – 30%) ■ 20 – 40% (15 – 30%)



Hemofílie – léčba krvácení

(WFH – Guidelines for the Management)

není-li omezení	FVIII (FIX)	nedostatek koncentrátů	
■ CNS			
☐ 80 – 100% (60 – 80%)	den 1 – 7	■ 50 – 80%	den 1 – 3
☐ 50% (30%)	den 8 – 21	■ 30 – 50%	den 4 – 7
		■ 20 – 40%	den 8 – 14 až do 21
■ GIT			
☐ 80 – 100% (60 – 80%)	den 1 – 6	■ 30 – 50%	den 1 – 3
☐ 50% (30%)	den 7 – 14	■ 10 – 20%	den 4 – 7
■ operace			
☐ 80 – 100% (60 – 80%)	úvod	■ 60 – 80% (50 – 70%)	
☐ 60 – 80% (40 – 60%)	den 1 – 3	■ 30 – 40%	den 1 – 3
☐ 40 – 60% (30 – 50%)	den 4 – 6	■ 20 – 30%	den 4 – 6
☐ 30 – 50% (20 – 40%)	den 7 - 14	■ 10 – 20%	den 7 - 14



Hemofílie - zubní extrakce

- 50 - 100% FVIII:
 - FVIII 50 j. / kg (za 8 – 12 h. 20 j. / kg)
- 40 - 80% FIX:
 - FIX 60 - 80 j. / kg (za 12 h. 20 j. / kg)
- + antifibrinolytikum p.o. 8 - 10 dnů
 - Exacyl 3 - 4 x 15 - 25 mg / kg
 - Pamba 4 x 250 mg

Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s hemofíliou a inými vrodenými koagulopatiami

Typ krvácania	Iniciálna cieľová hladina FVIII/IX	Iniciálna dávka FVIII/IX (IU/kg)	Minimálna udržiavacia hladina FVIII/IX	Interval podávania FVIII/IX (hod)	Trvanie liečby (dni)
Ľahké krvácanie, epistaxa, hemartos, hematóm	30 až 60%	15 až 30	15 až 20 %	24	1 až 3
Veľký hemartos, svalový hematóm, otvorené poranenie	≥ 80 %	40	≥ 30 až 40 %	12 - 24	5 až 7
Úraz hlavy bez krvácania	75 až 100 %	35 až 50	>30 až 50 %	12	3
Extrakcia zubov	80 %	40		12 až 24	3 až 7
Vnútorne krvácanie, krvácanie do CNS, operácia, trauma,	100 %	50	≥ 50 % 1. až 6. deň ≥ 40 % 7. až 10. deň ≥ 30 % 11. až 14. deň	12 24 24	7 až 14 resp. do vyhojenia



Možnosti ortopedické léčby

- synoviortéza
- synovektomie
 - artroskopická (kolena, kotníky)
 - otevřená (i lokty)
- totální protéza - záchrana funkce kloubu
 - kolena, kyčle
- artrodéza – znehybnění
 - odstranění bolesti
 - při infekci TP kolene



Co to je inhibitor FVIII / FIX?

FVIII / FIX podaný v koncentrátu
(pro vlastní organismus cizorodá bílkovina)



pacient s hemofílií reaguje tvorbou protilátky



vazba protilátky na podávaný FVIII / FIX
(inhibitor)



znemožnění funkce FVIII / FIX při srážení krve
(inhibice)



HEMOFÍLIE - chování inhibitoru

- hladina (titr) inhibitoru
 - Bethesda jednotka = BU / ml
 - 1 BU inaktivuje 1/2 faktoru obsaženého ve směsi zdravé krevní plazmy a krevní plazmy pacienta s inhibitorem

„responder“ (kdo odpovídá)	"Low" (nízký)	"High" (vysoký)
■ odpověď na podání faktoru	žádný či pomalý vzestup titru	vysoký vzestup titru
■ titr inhibitoru	< 5 BU / ml	> 5 BU / ml



Hemofílie s inhibitem - léčba krvácení

- vysycení koncentráty **FVIII / FIX**
 - „low responderů“ (< 5 BU / ml)
 - po předchozím odstranění inhibitoru plazmaferézou
- koncentráty vepřového FVIII (**HYATE:C®**)
 - riziko přenosu prasečího parvoviru: vyřazeny
- koncentráty aktivovaných faktorů protrombinového komplexu (**FEIBA®**)
- rekombinantní FVIIa (**NovoSeven®**)
 - bez rizika přenosu infekce



Hemofílie s inhibítorem - léčba inhibítoru

Imunotoleranční léčba:

- navození tolerance na podávaný FVIII / FIX
- opakovaná aplikace koncentrátů FVIII / FIX
 - vysoké titry inhibítoru 1-2 x denně
 - nízké titry inhibítoru 3 x týdně
- efekt za půl roku až 3 roky u 50-90%
- současné podání léků oslabujících imunitu
 - rituximab
 - Malmö protokol
 - cyklofosfamid nebo mykofenolát + imunoglobuliny
 - společně s imunoadsorpční plazmaferézou



Infekční hepatitida C

- infekce z protivirově neošetřených krevních derivátů
- infikováno 80 – 100% hemofiliků opakovaně léčených těmito krevními deriváty
- bez známek akutní hepatitidy
- 80% infekcí přechází do chronicity
 - 20% se cca za 20 let vyvine do jaterní cirhózy:
 - ↑ riziko karcinomu
- léčba
 - monoterapie α interferonem
 - od r. 1999 doporučována kombinace α interferon + ribavirin



Soubor nemocných, metodika

- 104 dospělých hemofiliků (narození před rokem 1985)

- ☐ hemofilie A = 90
- ☐ hemofilie B = 14

- Hemofilie - tíže

	počet	a-HCV vyšetřeno
☐ těžká	37	37
☐ středně těžká	23	21
☐ lehká	44	35

Přehled positivity anti-HCV a HCV-RNA

tíže hemofilie	No	anti-HCV				
		pozitivní			negativní	nevyšetřeno
			HCV-RNA			
			pozitivní	negativní		
těžká	37	33/37 (89%)	22/33 (67%)	11/33 (33%)	4/37 (11%)	0/37 (0%)
stř. těžká	23	8/21 (38%)	5/8 (63%)	3/8 (37%)	13/21 (42%)	2/23 (9%)
lehká	44	4/35 (11%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	31/35 (89%)	9/44 (20%)
celkem	104	45/93 (48%)	29/45 (64%)	16/45 (36%)	48/93 (52%)	11/104 (11%)

➤ Elevace ALT 23/29 = 79%



Léčebné schéma

- indikace léčby
 - sérová pozitivita HCV-RNA
- α interferon 3 x týdně 3 mil. j. (12 měsíců)
 - v letech 1996-1998
- α interferon 3 x týdně 3 mil. j. + ribavirin 1000 -1200 mg denně (12 měsíců)
 - 1999-2001
- PEG-interferon 180 μ g týdně + ribavirin 800 mg denně (12 měsíců)
 - od 2002



Výsledky terapie

	<i>KTBO</i>	<i>SBO</i>	<i>KTVO</i>	<i>SVO</i>
IFN monoterapie	4/6 (67%)	0	2/6 (33%)	0
IFN+RIBA - N	7/8 (88%)	5/7 (71%)	5/8 (63%)	4/7 (57%)
IFN+RIBA – R	2/2 (100%)	1/2 (50%)	2/2 (100%)	1/2 (50%)
IFN+RIBA – NR	2/3 (67%)	2/3 (67%)	1/3 (33%)	1/3 (33%)
PEG+RIBA – R	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
PEG+RIBA – NR	2/2 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	1/2 (50%)

Legenda: IFN = α -interferon

RIBA = ribavirin

PEG = pegylovaný interferon

N = naivní (dosud neléčení) pacienti R = relabující

NR = non-respondeři

KTBO = na konci terapie biochemická odpověď

SBO = setrvalá biochem. odpověď

KTVO = na konci terapie virologická odpověď

SVO = setrvalá virol. odpověď

Hemofílie – prevalence (výskyt v populaci)

dle Světové federace hemofilie

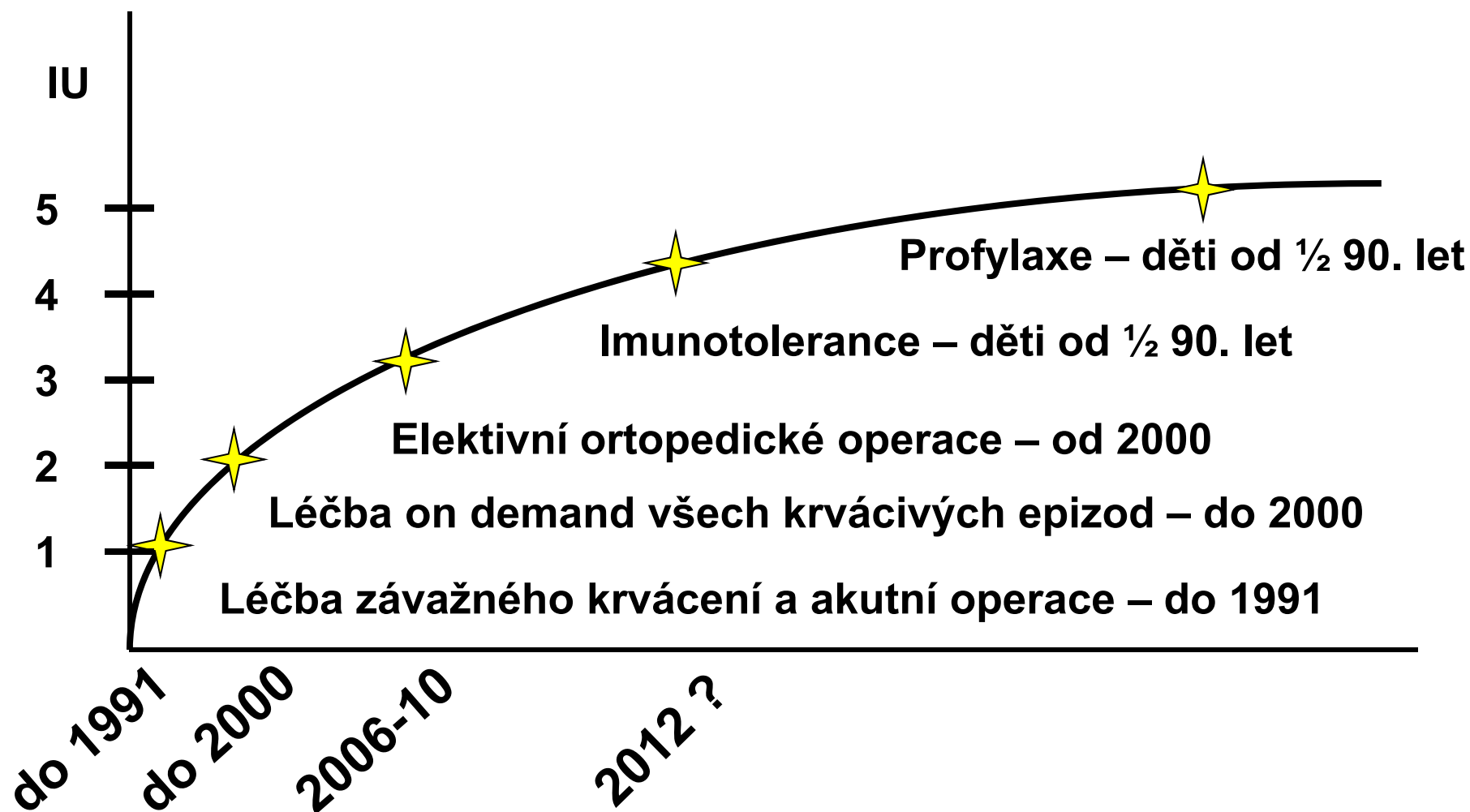
World Federation of Hemophilia (www.wfh.org) 2003:

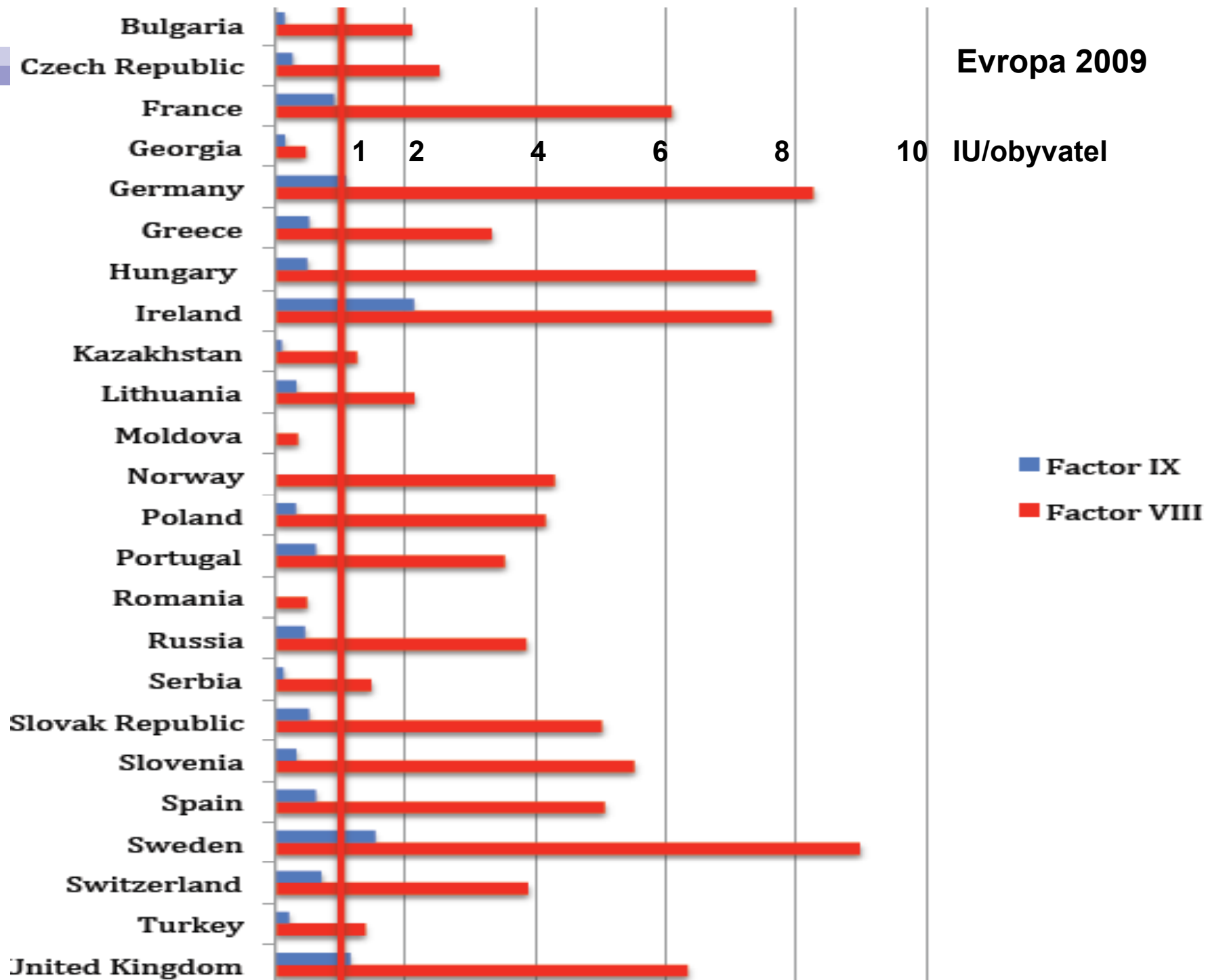
- odhad prevalence: 105 – 160 / milión mužské populace
300 000 – 500 000 z celé populace

- data o 120 000 (5 100 000 000 populace) celosvětově:

	preval. / milión	ND na obyvatele (\$)	FVIII na obyvatele (j)
USA	51	35 400	3,4
VB	104	25 510	3,3
SRN	58	22 740	5,5
Brazílie	37	2 830	0,93
Rusko	54	2 130	0,14
Indie	3,3	470	0,007
Bangladéš	1,6	380	0,004
ČR	80	12 000?	2,7

Léčba hemofilie A v závislosti na spotřebě FVIII na obyvatele







Comprehensive care centre **(centrum zahrnující veškerou péči)**

■ hematologie

- ☐ diagnostika
 - nepřetržitě
- ☐ léčba
 - nepřetržitě

■ genetické vyšetření

■ infekční lékařství

- ☐ vyšetření, očkování HA+B
- ☐ léčba
 - HIV
 - žloutenky typu C

■ chirurgie

- ☐ všeobecná
- ☐ neurochirurgie
- ☐ gynekologie
- ☐ urologie

■ ortopedie

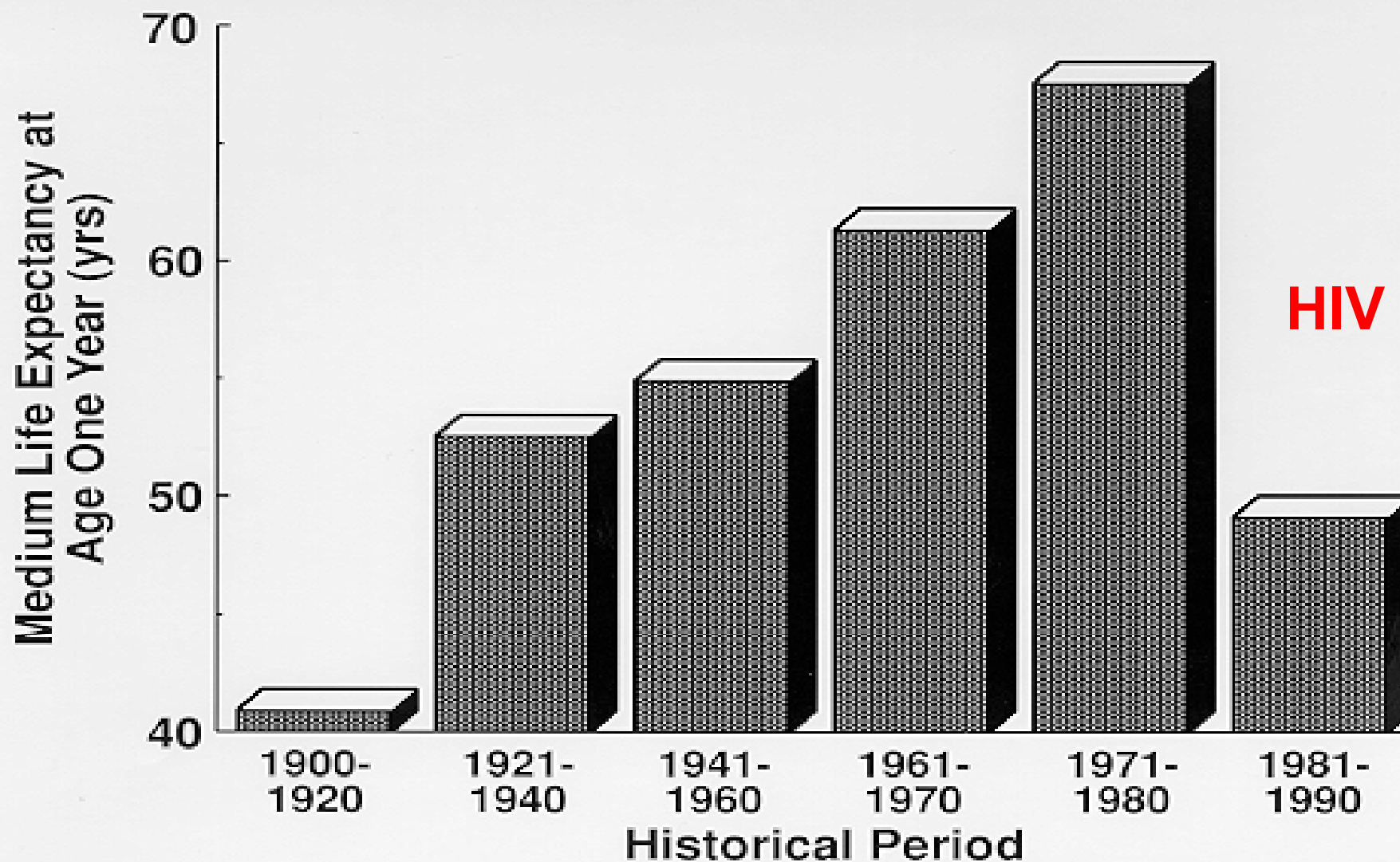
■ stomatologie

■ rehabilitace

■ psychosociální péče

■ pediatrie

Očekávaná délka života hemofiliků (USA)

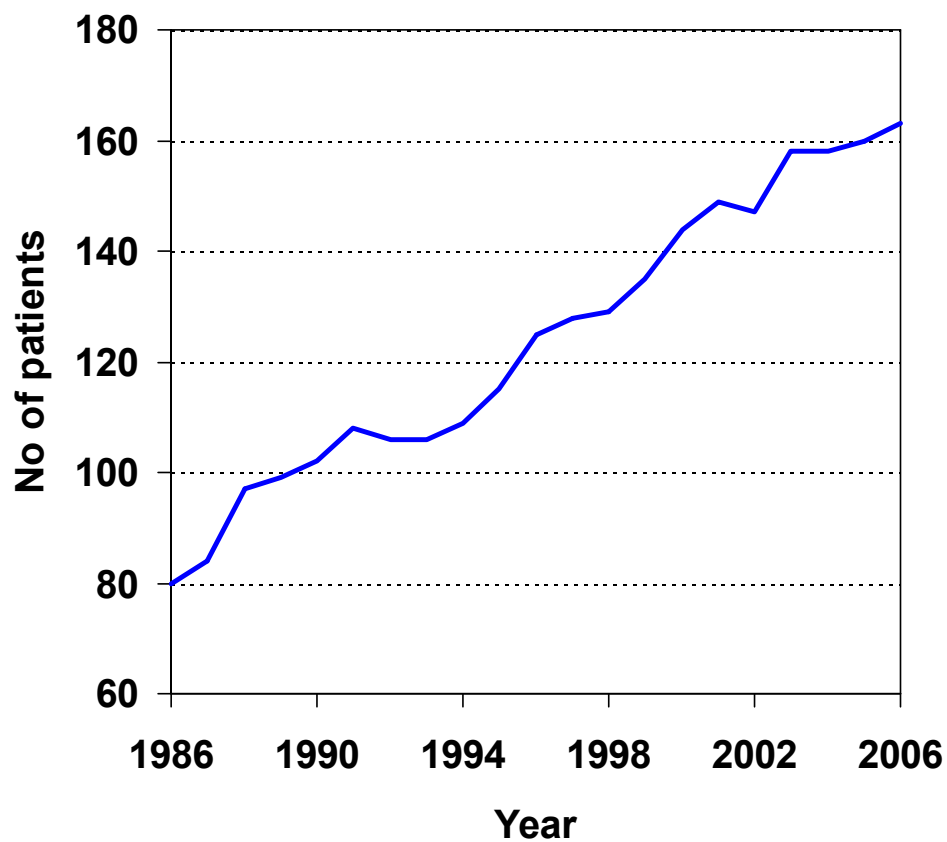




Stárnutí populace

- Délka života bez HIV a HCV (UK, Holandsko):
 - ☐ 66 - 71 let těžká hemofilie ** Mannucci PM. Haemophilia 2010:58-66*
 - ☐ 74 - 77 let lehká a středně těžká hemofilie
- Kardiovaskulární choroby:
 - ☐ ICHS
 - ☐ FISI
- Nádory:
 - ☐ Biopsie
 - ☐ TU prostaty
 - ☐ Léčba spojená s trombocytopenií
- Selhání ledvin:
 - ☐ Hemodialýza

Progress of hemophilia in South Moravia region during 1986 - 2006



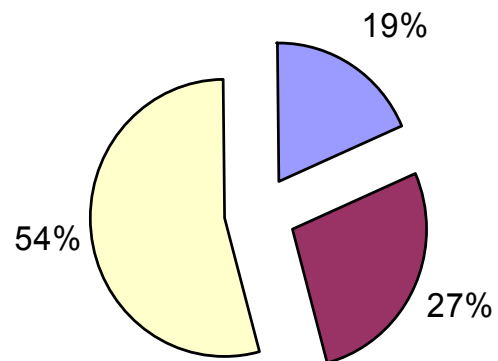
Průměrný věk:

1986 → 2006:
29 → 36 let

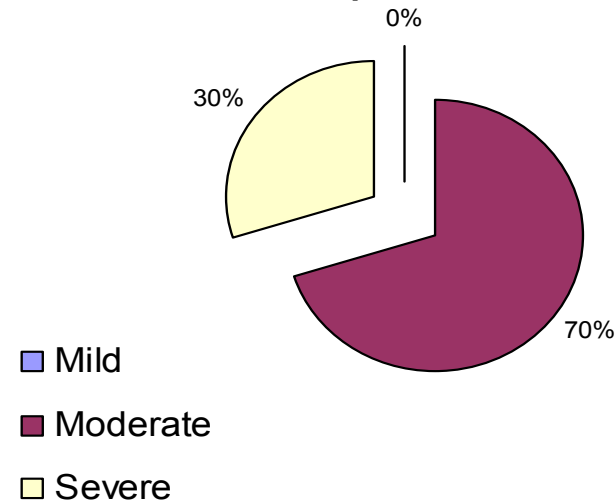
Těžká forma:
1992 → 2006:
29 → 32 let

Severity grading of haemophilia between 1986 and 2006

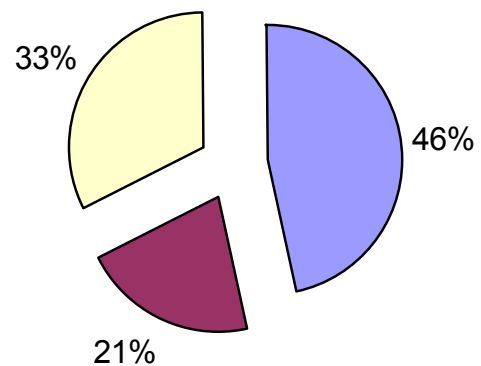
Hemophilia A - 1986



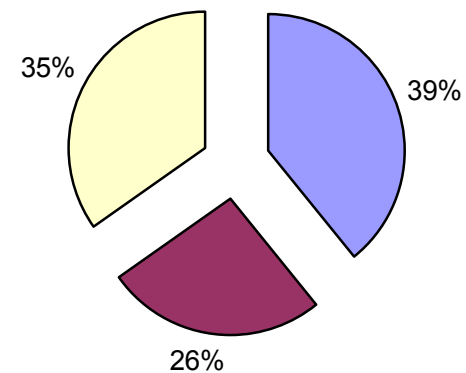
Hemophilia B - 1986



Hemophilia A - 2006



Hemophilia B - 2006

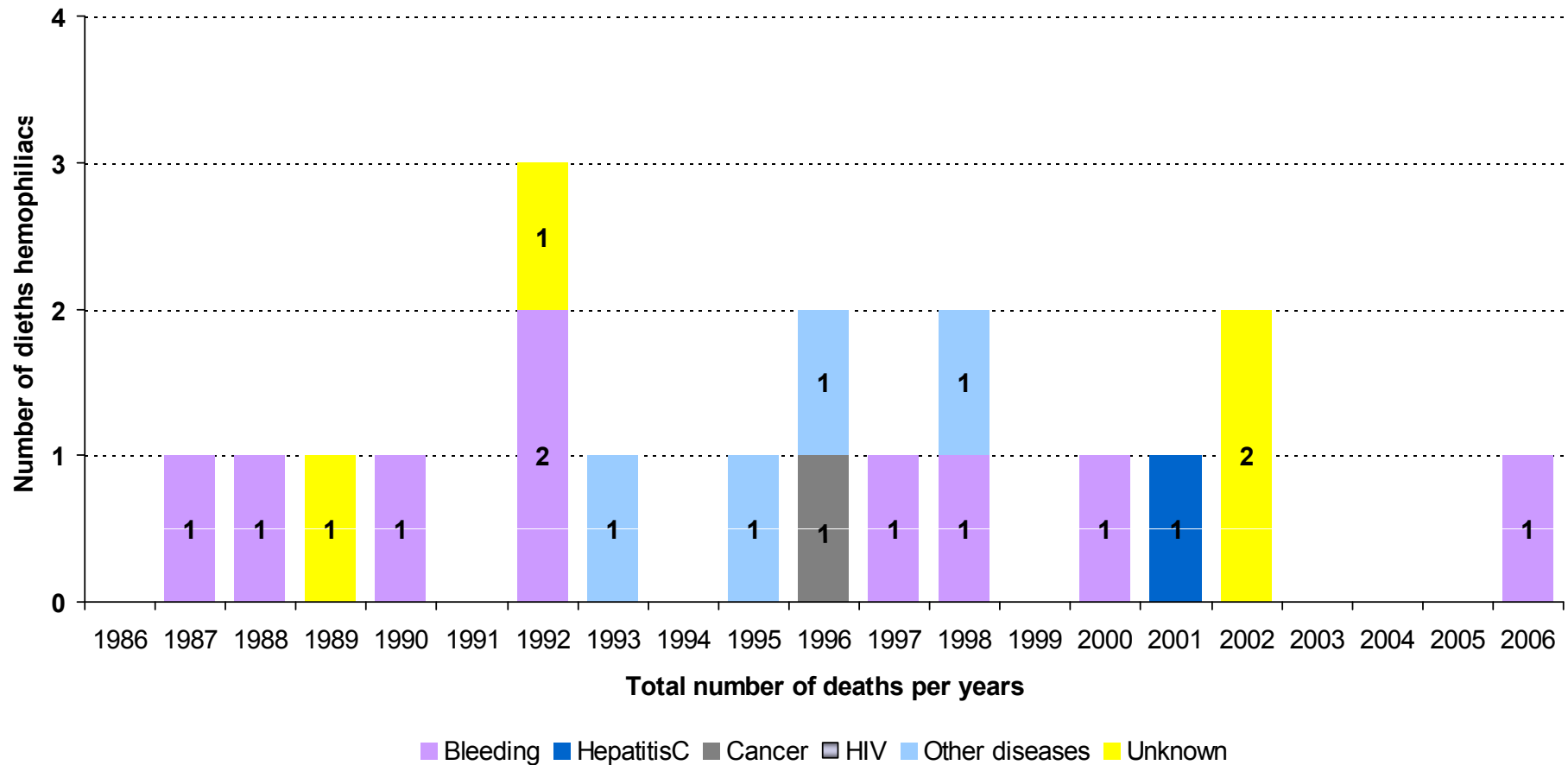




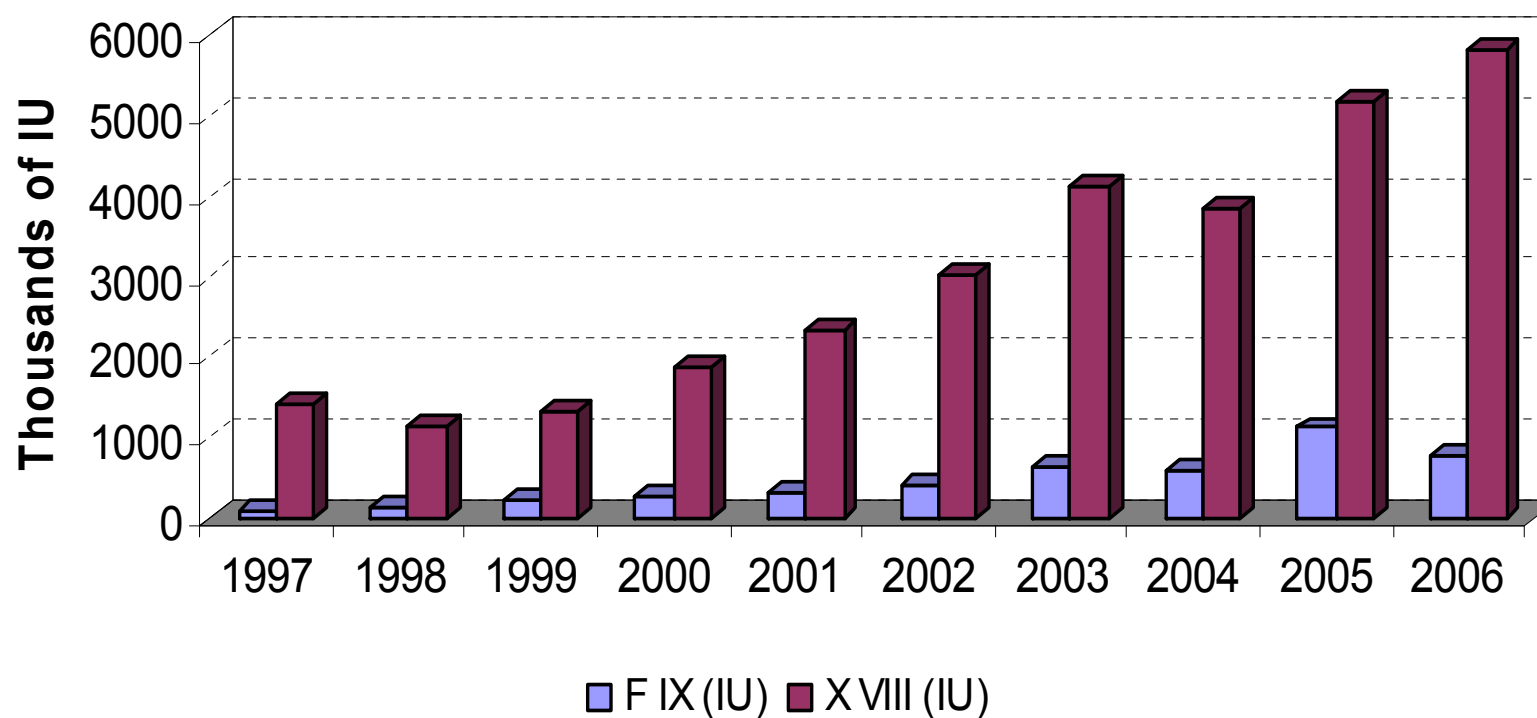
Prevalence of hemophilia in 1986 and 2006

Hemophilia	A				B			
	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
1987	13	19	38	70	0	7	3	10
2006	65	29	46	140	9	6	8	23
Increase to	500,0%	152,6%	121,1%	200,0%	-	85,7%	266,7%	230,0%

Causes of death since 1986



Consumption of FVIII and FIX concentrates during last 10 years





Hemofilie – genová terapie – klinické studie: selhání setrvalé produkce FVIII/FIX

Hemofilie A:

- Elektroporace, omentální implantace fibroblastů: n=12
- Retroviry i.v.: n = 13
- Adenoviry i.v.: n = 1
 - Přechodně elevace JT a trombocytopenie

Hemofilie B:

- AAV i.m.: n = 8
- AAV intrahepatálně: n = 7
 - Elevace JT přechodně

** High KA.Textbook of Haemophilia 2010*



Modifikované koncentráty FVIII / FIX

Prodloužení t2:

- **Pegylované**
- **Pegylované lysozomální**
- **Fúzované s albuminem**
- Vázané s Fc fragmentem
- Rezistentní k inaktivaci
- ↓ vazba na LRP

Zlepšení funkční aktivita:

- ↑ aktivace
- ↑ specifická aktivita
- Hybridní FIX/FX

** Pipe SW. Textbook of Haemophilia 2010*



Ideální léčba hemofílie?

- FVIII / FIX profylakticky u těžké formy hemofílie
 - u dětí – snižuje i riziko inhibitoru
 - **u části pacientů pokračování i v dospělosti**
- domácí léčba (**včetně inhibitorů**)
- léčba v centrech:
 - **nejen substituce faktoru !**
- **rekombinantní faktory u dosud neléčených, ostatní?**
- nestřídat různé druhy koncentrátů
- imunotolerance pacientů s inhibitorem – **dospělí?**
- **genetické vyšetření a prenatální diagnostika**



Ideální léčba hemofílie, jak mohu přispět já?

- **léčit každé krvácení**

- ☐ **včasná** aplikace léku – formou domácí léčby
- ☐ **dostatečná první dávka** – 2x ↑ než při pokračování
- ☐ ~~pozdní léčba krvácení~~
 - větší rozsah krvácení
 - destrukce kloubu či svalu, ztráta funkce
 - další komplikace – infekce

- **velmi nebezpečné úrazy hlavy** - na nic **nečekat**

- ☐ ihned léčit ještě před došetřením (CT)



Ideální léčba hemofílie, jak mohu přispět já?

- hematologické kontrola a odběry 1 x ročně u těžkých forem
 - léčba ↑ TK
- rehabilitace trvalá – prevence svalových atrofií, spazmů
 - trvalé cvičení
 - po předchozím krvácení
- stomatologické kontroly 2 x ročně
- léčba hepatitidy C, i když mě nic nebolí
- genetické došetření možných přenašeček:
 - prenatální dg.: odběr choriových klků v 11. – 12. týdnu těhotenství



Děkuji za pozornost



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ