



Přehled invazivních výkonů u pacientů s vrozenými defekty FVII a FXI ve FN Brno

2005 – 2013



Gabriela Chlupová, Petr Smejkal, Jan Kamelander, Marie Šlechtová, Alena Buliková, Jarmila Kissová, Miloslava Matýšková, Jan Novotný, Miroslav Penka

- invazivní výkony u pacientů s vrozenými krvácivými chorobami mohou být bez substituční léčby provázeny závažnými krvácivými komplikacemi
- kromě hemofilie a von Willebrandovy choroby v populaci nejvíce zastoupený deficit FVII a FXI
- rozdělení deficitu FVII a FXI (podle hladiny v plazmě):
 - těžký < 1%
 - střední 1 – 10%
 - lehký > 10%

*Peyvandi: European network of RBDs, Haemophilia (2011), Reprint from 17, 7-23

Vrozený deficit FVII

- krvácivé onemocnění charakterizované izolovaným prodloužením protrombinového času (PT)
- autozomálně recesivní typ dědičnosti
- 1:500 000 zastoupení v populaci (bez etnické predispozice)
- časté asymptomatické případy (skutečný výskyt může být vyšší)
- gen pro FVII je uložený na dlouhém raménku chromozomu 13
- 4-6 hod biologický poločas v plazmě
- **10 – 15 %** hemostatické minimum

*M. Lapecorella and G. Mariani for the International registry on congenital Factor FVII deficiency, Haemophilia(2008),14,1170-1175

Klinický obraz

- krvácení u deficitu FVII = **velmi heterogenní skupina**
- lokalizace krvácení - tkáně bohaté na tkáňový faktor (mozek, střevo, děloha, placenta, srdce, plíce...)
- první krvácivá epizoda již během prvních 6 měsíců života (FVII < 1%)

Klinický obraz

- krvácení po traumatu nebo invazivním zákroku
- slizniční krvácení:
 - poporodní krvácení
 - silná menstruace
 - epistaxe
- kožní krvácení
 - spontánní vznik hematomů

Klasifikace krvácení u deficitu FVII podle klinické manifestace

Definice krvácení	GIT	CNS	Klouby	Jiné
Těžké (jeden ze symptomů)	A/N	A/N	A/N	N
Středně těžké	N	N	N	3 a více krvácení
Lehké	N	N	N	1 nebo 2 krvácení
*M. Lapecorella and G. Mariani for the International registry on congenital Factor FVII deficiency, Haemophilia(2008),14,1170-1175				

Léčba

- rFVIIa (Novoseven[®]) (15 - 30 ug/kg á 4-6 hod.)*
- pdFVII (Factor FVII Baxter)
- PCC (Feiba[®])
- FFP
- kyselina tranexamová (Exacyl)

*M. Lapecorella and G. Mariani for the International registry of factor VII deficiency, Haemophilia (2008), 14, 1170-1175

Doporučení substituční léčby u deficitu FVII

- Porody – substituce při hladině **FVII < 20%**
 - rFVIIa (15-30 ug/kg á 4-6 hod.)*
- Operace – substituce při hladině **FVII 15-20%**
 - rFVIIa (15-30 ug/kg á 4-6hod.)
 - pd FVII (30-40 ml/kg)
 - PCC (30 – 50 U/kg)*

*Peyvandi: Europeans Symposium on "Optimal Clinical Use of Blood Components" 2009 Wildba Kreuth, Germany

Vrozený deficit FXI

- vrozené krvácivé onemocnění provázené izolovaným prodloužením *aPTT*
- autosomálně recesivní nebo dominantní typ dědičnosti (vyšší výskyt v Ashkenazi židovské populaci)
- gen pro FXI je uložený na chromozomu 4
- *50 hod.* biologický poločas v plazmě
- **15 – 20 %** hemostatické minimum

Klinický obraz – krvácení u deficitu FXI

- spontánní krvácivé projevy velmi vzácné
- krvácivé projevy nekorelují s hladinou FXI (heterozygoti)
- krvácení provokováno úrazem nebo operačním výkonem v oblastech se zvýšenou fibrinolytickou aktivitou:
 - tonsilektomie
 - zubní extrakce
 - silné menstruační a poporodní krvácení

Léčba

- **FFP** (15 – 20 ml/kg) U pacientů s hladinami FXI < 15 % je málo pravděpodobné, že se hladiny FXI substitucí zvýší nad 30%)
- Octaplas
- koncentrát FXI (15 – 20 U/kg) – vysoký trombogenní potenciál, hladina substitute by neměla překročit hladinu 35%
- rFVIIa
- **kyselina tranexamová**

*D. Keeling, C. Tait and M. Makris: Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders, Haemophilia (2008), 14, 671-684

Substituční léčba deficitu FXI dle lokalizace krvácení

- Slizniční krvácení :
 - kyselina tranexamová (1 g á 6 – 8 hod, 15 mg/kg)

- Operační výkony :
 - nad 30 % malé operační výkony
 - nad 45% velké operační výkony

- Zubní extrakce:
 - kyselina tranexamová
(1g den před výkonem a celkovou dobou 7 dnů 1 g á 6 – 8 hod.)

Substituční léčba deficitu FXI v porodnictví

■ Vaginální porod:

FXI 15 – 70 % + negativní anamnéza krvácení :

- klinická monitorace
- substituce jen při krvácení

FXI 15 – 70 % + pozitivní anamnéza krvácení :

- kyselina tranexamová po dobu 3 dnů

FXI < 10 – 20 % FFP

- koncentrát FXI

Substituční léčba deficitu FXI v porodnictví

- Císařský řez:

FXI < 10 – 20 % FFP

- koncentrát FXI

FXI 20 – 70 %

- léčba v závislosti na anamnéze krvácení a hladině FXI (kyselina tranexamová)

Invazivní výkony u pacientů s deficitem FVII

(2005–2013)

- 32 operačních a dalších invazivních výkonů
- 3 – 37% hladiny FVII
- substituce:
 - NovoSeven®
 - Factor VII Baxter
 - Exacyl
 - Dicynone

invazivní výkony	počet výkonů	hladina FVII (%)	spotřeba		délka substituce (dny)
			rFVIIa (ug)	pdFVII (U)	
hallux valgus + extrakce kovu	1	10	31,2		8
porody	3	6	12		5
		6	6,5		5
		4	21		5
gynekologické výkony	1	13	4,8		2
biopsie prostaty	4	15	16,8		9
		15	18,6		10
		15	19,2		10
		15	16		9
mimotělní drcení urolithiasy	1	30	6		2
varikokéla	1	5	25		11
perkutánní nefrolithotomie	2	9	51,6		13
		3-9	55,4		14
tracheostomie	1	15	5		2
lumbální punkce	2	15	5		2
ORL (extirpace polypu)	1	14	6	3600	2
extrakce retinovaných zubů	1	9		4800	2

Invazivní výkony u pacientů s deficitem FVII

2005 - 2013

invazivní výkony	počet výkonů	hladina FVII (%)	preparát	délka substituce (dny)
ASK ramene	1	31	Exacyl	10
abraze dutiny děložní + odstranění polypu	4	29	Exacyl	10
		37	Exacyl, Dicynone	10
		35	Exacyl, Dicynone	10
zubní extrakce (vícečetné)	2	18	Exacyl	10
		6		
biopsie prostaty	2	24	Dicynone, Exacyl	10

Invazivní výkony u pacientů s deficitem FVII

2005 - 2013

- **6 pacientů** - velké ortopedické výkony – náhrady kyčelních a kolenních kloubů
- **0,44 mg/kg** - průměrná dávka rFVIIa
- **0,15 mg/kg** - rFVIIa při **kont. i.v.**
- **15** - průměrná délka substituce
- **77 kg** - průměrná hmotnost pacienta

Ortopedické výkony u pacientů s deficitem FVII

operace	hladina FVII (%)	hmotnost (kg)	spotřeba rFVIIa (mg)	potřeba pdFVII (j)	substituce (dny)	komplikace (A/N)
TEP koleno	14	77	29,2	19 800	12	N
TEP koleno	19	73	37,2		17	hematom po vytažení drénu a fyzické zátěži 7. pooperační den (hladina FVII 50%)
TEP kyčel	4	80	41,6		21 (vč. RHB)	N
	17	76			10	N
	19	73	11	19 800	12	N
TEP kolena bilaterálně	4	80	61,2		20 (vč. RHB)	N/mírně vyšší odpady do drénů

Invazivní výkony u pacientů s deficitem FXI

2005 - 2013

- **13** invazivních výkonů (z toho 4 ortopedické)
- **FXI 2 – 28%** (pacienti s hladinami FXI nad 30% do této skupiny nezahrnuti)
- **FFP/Octaplas**
- **21 TU FFP** – průměrná dávka na pacienta (1 pacient 10 TU Octaplas)
- **7 dní** – průměrná doba substituce
- **68 kg** – průměrná hmotnost pacienta
- **3** případy alergické reakce po podání FFP

invazivní výkony	počet	hladinaFXI (%)	spotřeba FFP/Octaplas (1 TU =200-220ml)	substituce (dny)	komplikace
ASK kolene	1	2	7	2	N
kolonoskopie + histologie	1	3	11	5	N
urologie - extirpace kondylomat	2	22	6	4	N
		22	4	1	alergie kožní
urologie - zavedení JJ stentu	1	3	14	5	N
hysteroskopie + abraze	1	28	6	2	krvácení 4.den (řešeno 3 FFP, Exacyl)
břišní chirurgie - ileus	1	3	50	14	alergie kožní
břišní chirurgie – resekce sigmatu a kolon descendens pro adenoca	1	3	55	14	vyšší krevní ztráty při operaci, FXI 26%, navýšení FFP, poté FXI 38-50%
vícečetné extrakce retinovaných zubů	1	22	5	1	N

Ortopedické výkony u pacientů s deficitem FXI 2005 - 2013

výkony	hladina FXI (%)	hmotnost (kg)	spotřeba FFP (1 TU = 200-220ml)	délka substituce (dny)	komplikace
TEP kyčel	25	76	18	8	alergie kožní
výměna femorální komponenty kyčle a spongioplastika	25	80	23	11	N
výměna femorální komponenty kyčle	25	75	34	11	vyšší krevní ztráty během operace , hladiny FXI 41-53%
výměna femorální komponenty kyčle	25	78	19	9	N

Závěr

- Pacienti s vrozenými krvácivými chorobami vyžadují během chirurgických a jiných invazivních výkonů **intenzivní 24 hodinovou klinickou a laboratorní monitoraci s okamžitou dostupností krevních derivátů.**
- Zákroky možné provádět pouze na specializovaných pracovištích. Tímto krokem může dojít k výrazné redukci krvácivých či jiných komplikací.
- Nelze striktně dodržovat všeobecná doporučení dávkování jednotlivých krevních derivátů, současně tak nelze u každého pacienta jednoznačně substituovat na doporučenou plazmatickou hladinu faktoru krevního srážení.
- Ke každému pacientovi stran stanovení optimální substituční léčby nutno přistupovat **INDIVIDUÁLNĚ.**