



Když selže imunotoleranční léčba u hemofilika s inhibítorem

S. Köhlerová, O. Zapletal, J. Blatný, M. Jelínková
Oddělení dětské hematologie
FN Brno



Viktor nar. 27.10.2004

- **RA:** matka Maryana r. 1966, v ČR žije už 16 let, uklízí, zdravá
otec Viktor r. 1965, dělník, zdravý
bratr r. 1985, nevlastní z maternální strany, + v 9 letech (snad hematol. malignita)
- **OA:** ze 2. gravidity, porod v termínu, FN Bulovka, p.h. 2680g/49cm, ikterus na fototerapii
- **Hematologie:** poprvé 10.8.2005 Praha Motol, stanovena dg těžké Hemofilie A - vzhledem k nedostatečnému pojištění plánované další vyšetření v odstupu, neuskutečněno
 - F VIII pod 1% , inhibitor neg. (0,4 B.U.) , Inverze intronu 22 v genu F FVIII
- od 9/2005 do 1/2006 celkem 6 ED : vždy **akutní krvácení** (2x kotník, krvácení z uzdičky - 4ED)
- Hematologická dispenzarizace - záznamy o krvácení nejsou.
- operace: 0 úrazy: 0 hospitalizace: 0 dětské infekce: matka neguje
- očkování dle kalendáře, plné, toleroval



Čeho se obávat ?

- A. Cílový kloub
- B. Inhibitor
- C. Závažné krvácení
- D. Přenos infekce
- E. Všechny odpovědi jsou správné



Čeho se obávat ?

- A. Cílový kloub
- B. Inhibitor
- C. Závažné krvácení
- D. Přenos infekce
- E. **Všechny odpovědi jsou správné**



Jak tomu předejít ?

- A. Upoutání pacienta na lůžko
- B. Nepodávání koncentráту FVIII
- C. Zavedení preventivního podávání plazmatického koncentráту FVIII
- D. Zavedení preventivního podávání plazmatického nebo rekombinantního koncentráту FVIII



Jak tomu předejít ?

- A. Upoutání pacienta na lůžko
- B. Nepodávání koncentráту FVIII
- C. Zavedení preventivního podávání plazmatického koncentráту FVIII
- D. **Zavedení preventivního podávání plazmatického nebo rekombinantního koncentráту FVIII**

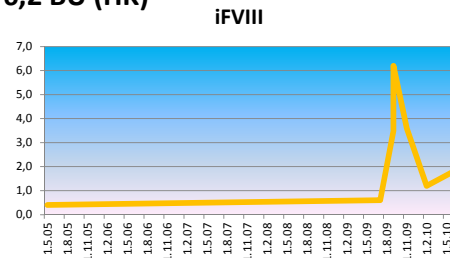


Červen 2009

- **Epidurální krvácení + 2 parenchymová ložiska vpravo** (matka úraz neguje, chlapec udává pád na schodech)
- Susp. syndrom týraného dítěte (popálenina od cigarety, krvácení do CNS)
- Jen **konzervativní řešení**, bez operačního výkonu, bez antiepileptické terapie
- iFVIII negativní, 100% substituce 10 dnů, do 21. dne ještě substituce na 50%
- **do 4.8. 2009 celkem 40 ED , iFVIII 0,4** (Nijmegen)
- Při přijetí nepojištěn, samoplátce (23.6.-10.7.2009), žádost o azyl; azylový tábor Kostelec nad Orlicí; další péče od 4.8.2009 Dětské klinice FN Hradec Králové

Září 2009

- Po léčbě CNS krvácení **zahájena sekundární profylaxe 3x týdně 500 IU pdFVIII**, obtížná aplikace do periferie
- Zvažováno zavedení CVK
- 2.9. však vzestup inhibitoru
- 15.9. inhibitor FVIII ověřen **6,2 BU (HK)**



Jaký bude další postup ?

- A. Pokračování profylaxe + sledování/ověření iF VIII
- B. Ukončit podávání FVIII
- C. Bezodkladně zahájit ITT - Malmö protokol
- D. Bezodkladně zahájit ITT - Bonnský protokol
- E. On demand Novoseven



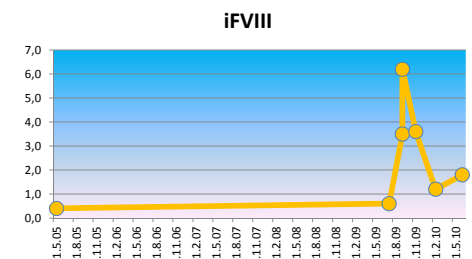
Jaký bude další postup ?

- A. Pokračování profylaxe + sledování/ověření iF VIII**
- B. Ukončit podávání FVIII
- C. Bezodkladně zahájit ITT - Malmö protokol
- D. Bezodkladně zahájit ITT - Bonnský protokol
- E. On demand Novoseven



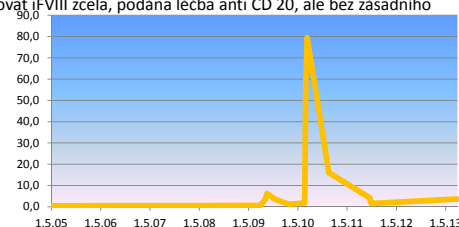
Podzim 2009

- 29.10. 2009 **KDHO Motol - epistaxe, iFVIII 30,8BU**(?Nijmegen) léčba FEIBA
- Profylaxe 10.11.2009 ukončena** pro špatný perif. žilní přístup, obtížná aplikace pro nespolupráci pacienta. **Celkem podáno od dg 78 ED, iFVIII v době ukončení profylaxe 3,6 BU (HK)**



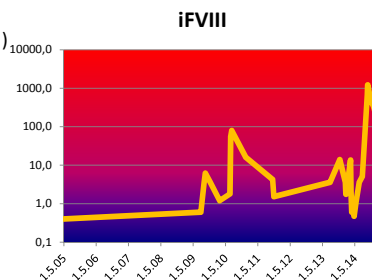
r. 2010-2012

- **Duben 2010: 1. konzultace FN Brno**
- Low responder (?) , nečetná krvácení léčená HD FVIII (?), nyní bez profylaxe, **nízké riziko dle UKHCDO guidelines (rozhodnutí na základě kliniky korelujících s hladinou iFVIII Brno a HK)**
- **21.6. 2010 : zahájen nízké dávkovaný ITT protokol**
 - 50IU pdFVIII /kg obden, rFVIIa on demand při krvácení
 - Léčba vedena v místě bydliště za konzultaci FN Brno
- iFVIII 1,43 BU (HK)...1,8 BU (B) x 30 BU (FnM)
- 9.7.2010 iFVIII 79,4 BU (B)
- 5.11. 2010 rozsáhlé krvácení do paže (po aplikaci léku do kubity) – léčba rFVIIa + zavedení ČŽK (iFVIII: 12-16 BU, inhibitor tedy již začal klesat)
- **Srpen 2011**
- Hraniční HR/LR iFVIII 4-9 BU
- Nečetná krvácení
- Nízké dávkovaný ITT pokračuje. Ve snaze eliminovat iFVIII zcela, podána léčba anti CD 20, ale bez zásadního efektu. (KES?)
- **R. 2012**
- iFVIII již jen LR do 4 BU (HK), do 2 BU (B)
- Pokračuje nízké dávkovaný ITT
- Plán. max na 3 roky

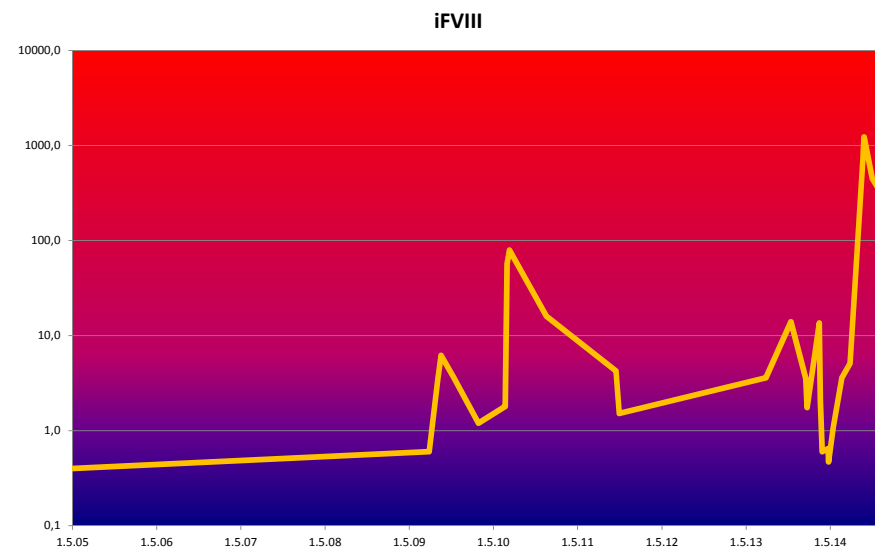


r. 2013-2014

- **Jaro 2013**
- Rozpojení portu , akutní řešení v jiném ZZ (kardiocentrum FNM), 2 dny přerušení ITT: vzestup iFVIII 12 BU (HK)
- **Navýšení ITT 100 IU pd FVIII/ kg/den**
- Nemá krvácivé potíže
- 11/2013 granulom nad portem, opětovné zvýšení iFVIII 14-19,5 BU (B....HK)
- 12/2013 septický port
- **Leden a březen 2014**
- Opakované potíže s CVK řešeny ve FN Brno (plastika)
- Postupný další nárůst iFVIII i přes intenzifikaci ITT
- **Září 2014**
- 9/2014 makroskopická hematurie
- iFVIII 1229 BU/ml- 24.9.2014
- Převzat zcela do péče FN Brno



Vývoj iFVIII





Kde se stala zásadní chyba ?

- A. Nemělo se zvyšovat dávkování ITT z 50 na 100 IU/kg/den FVIII
- B. Opakované infekce způsobily růst inhibitoru
- C. Žádná chyba se nestala, u některých pacientů prostě ITT nefunguje
- D. I přerušení ITT na jeden den může vést k jejímu nenávratnému selhání



Kde se stala zásadní chyba ?

- A. Nemělo se zvyšovat dávkování ITT z 50 na 100 IU/kg/den FVIII
- B. Opakované infekce způsobily růst inhibitoru
- C. Žádná chyba se nestala, u některých pacientů prostě ITT nefunguje
- **D. I přerušení ITT na jeden den může vést k jejímu nenávratnému selhání**



r. 2015

- iFVIII 27.1.2015 - 105 BU (B)
- rFVIIa profylaxe



Souhrn ITT

- Zahájena **21.6.2010** nízkou dávkou pdFVIII (50 IU/kg/den)
UK HCDO guidelines, nízké riziko, zprvu dobrá odpověď
 - Po vzestupu následně pokles na LR iFVIII
- **8/2011** anti CD 20 ve snaze o úplnou eliminaci iFVIII
 - bez efektu
- **Jaro 2013 – jaro 2014:** Přerušení ITT a opakované potíže s portem (infekce, operace)
 - Opětovný vzestup iFVIII
 - Opakované navýšení ITT na 100-200 IU/kg/den pdFVIII
 - Inhibitor však neklesá
- **Podzim 2014:** hematurie (renální papilární nekrosa)
 - iFVIII přes 1000 BU, úplné selhání ITT
 - Ukončení původně nadějně ITT po 4,5 letech nákladné léčby
 - rFVIIa profylaxe ve snaze o pokles iFVIII
- **2015:** rFVIIa on demand, inhibitor „jen“ kolem 100 BU
- Jak dál ??



Co byste udělali Vy?

- A. Ponechat hochu na profylaxi rFVIIa
- B. Ponechat hochu na profylaxi aPCC
- C. Ponechat hochu na on demand léčbě „by-passovými“ preparáty
- D. poklesne-li inhibitor, zkusit znovu vysoce dávkovaný ITT s FVIII bohatým na vWF a s podporou s profylaxí krvácení „by-passovým“ lékem

Poděkování

- Prim. MUDr. V. Komrska, KDHO FN Motol
- MUDr. J.Hak, Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové

