



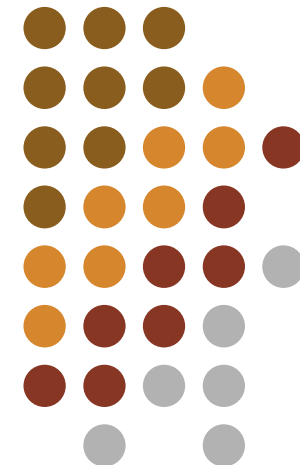
S léčbou asociovaná rizika vzniku inhibitoru u PUPs s hemofilií A



**FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO**

Ondřej Zapletal

Oddělení dětské hematologie
Fakultní nemocnice Brno
Centrum pro trombózu a hemostázu
Centrum komplexní léčby hemofilie - EHCCC





Úvod – hemofilie A

- vzácné vrozené krvácivé onemocnění různé klinické tíže způsobené defektem koagulačního faktoru VIII
- k **léčbě** a/nebo **prevenci** krvácení se používá substituce **koncentráty FVIII**
 - vysoce čištěné plazmatické
 - rekombinantní koncentráty
- komplikace léčby
 - přenos infekce
 - alergická reakce
 - trombotické příhoda
 - vznik inhibitoru FVIII

Význam inhibitoru narůstá



- větší virová **bezpečnost** plazmatických preparátů
- lepší prevence **hemofilické artropatie** při dobré **dostupnosti** koncentrátů
- **individuální** nastavení **léčby** pomocí farmakokinetiky
- zkvalitnění psychologické a sociální **péče**
- **kolektivní péče**: centralizace, přenos a sdílení dat, vytváření registrů
- v současnosti nejvážnější komplikace léčby hemofilie: **inhibitor FVIII**

Vrozené rizikové faktory pro vznik iFVIII



- rasa
- typ mutace v genu pro FVIII
- pozitivní RA na iFVIII

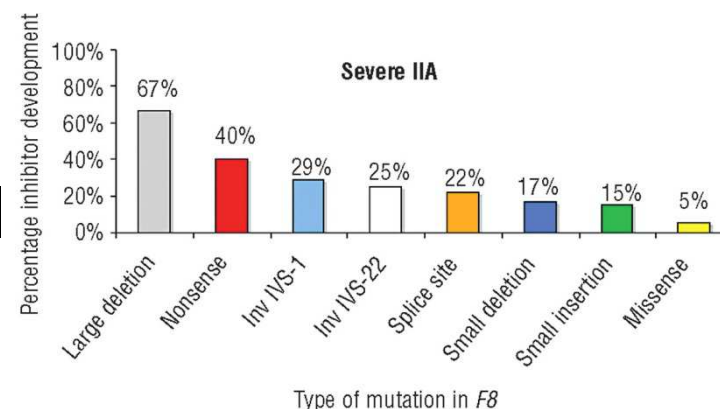


Figure 2. Incidence of inhibitor occurrence in patients with different types of F8 mutations.

- HLA genotyp
- polymorfizmy v genech pro imunitní odpověď
 - IL-10, TNF α , CTLA-4...
- ...

příliš ovlivnit nelze

Získané rizikové faktory pro vznik iFVIII



- věk při začátku léčby
 - 1-6-12-18 m 41 % - 30 % - 23 % - 18 % p=0,005 Ref. 1
 - <1; 1-6; 6-12; >12: RR 1,4; 1,4 1;1 Ref. 2
- typ léčby - on demand x profylaxe
 - RR 0,4; 95% CI 0,2-0,8 p=0,01 Ref. 1
- dávkování při zahájení léčby
 - chirurgie 3.7; 2.0-7.1 p<0,001 Ref. 1
 - peak treatment 3,3; 2,1-5,3 p<0,001
 - bolus x kontinuální infuze
- střídání derivátů
 - 1.1; 0.6-1.8 1 Gouw SC et al, Blood. 2007
2 Hashemi SM, Haemophilia 2014

Získané rizikové faktory pro vznik iFVIII



- preparát plazmatický x rekombinantní

			Ref.
● iFVIII	0.8 ; 0.5-1.3	p=0,34	1
● HR iFVIII	0.9 ; 0.5-1.5	p=0,72	1
● pd 21,6 % x r 26,5 %		p=n.s.	3
● pd 30 % x r 22,7 %		p=n.s.	4
● rFVIII » pdFVIII	????		5

- 2. generace FL rFVIII x ostatní rFVIII

● adjusted HR	1,55 ; 0,97-2,5	p=0,069	2
● 26,2 x 30,2 %		p=n.s.	3

1 Gouw SC et al, Blood. 2007 Jun 1;109(11):, 4648 a 4695

2 Calvarez T et al, Blood 2014

3 Fischer K et al, Thrombosis and Haemostasis 113.4/2015

4 Blatny J et al, BCF 2015

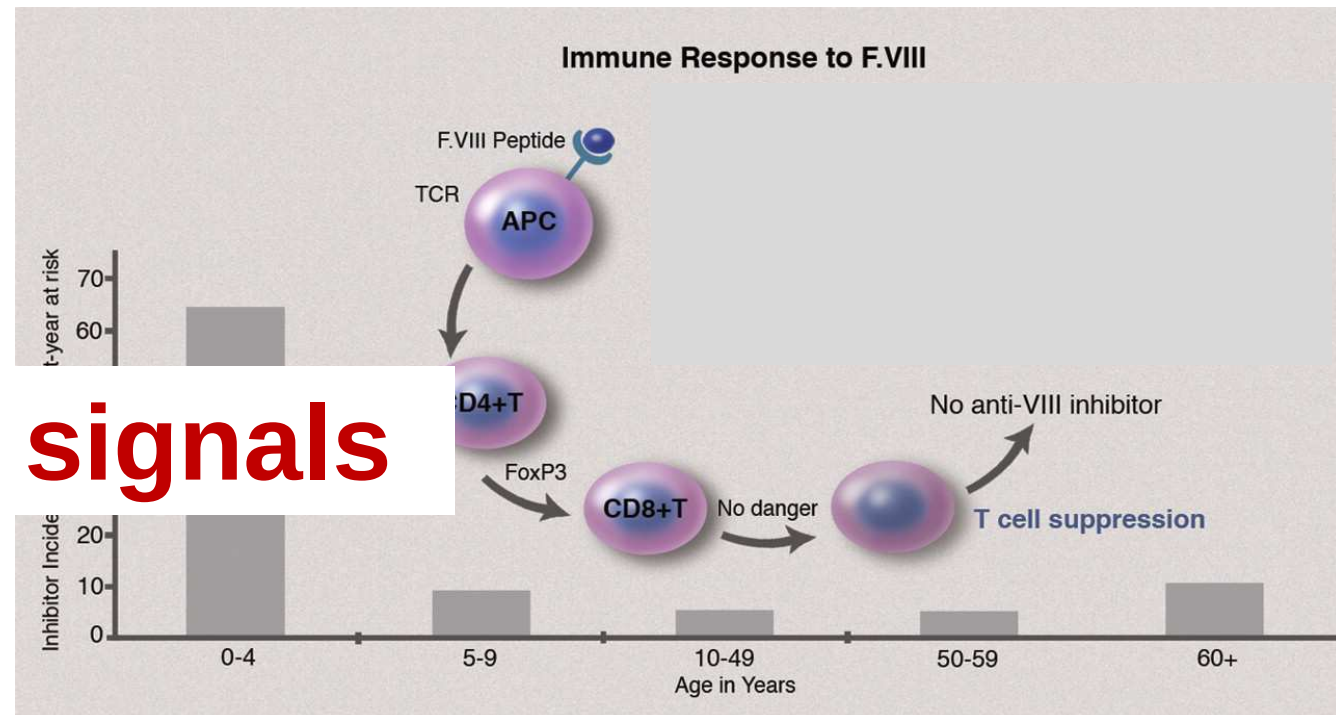
4 SIPPET 2016

Získané rizikové faktory pro vznik iFVIII



- současná imunologická stimulace
 - krvácení
 - operace
 - úraz
 - očkování

Danger signals



iFVIII



- vzniká u 1/4-1/3 pacientů s těžkou formou hemofilie A

● 82/316	26 %	1
● 114/303	37,6 %	2
● 108/417	26 %	3
● 225/825	28 %	4
● 5/22	22,7 %	5

- většinou během prvních 50 ED

●	15 ED (7-27)	1
● 1,3 roku (1-2)	13 ED (9-20)	3
● 16,1 měsíců	14 ED (9-21)	4

1 Gouw SC et al, Blood. 2007

2 Calvarez T et al, Blood 2014

3 Fischer K et al, Thrombosis and Haemostasis 2015

4 Hashemi SM, Haemophilia 2014

5 Blatny J et al, BCF 2015



Brno praktický postup

- novorozenecký věk: vyhnout se zcela substituci
 - porod v perinatologickém centru s HTC/CCC šetrný pro novorozence
 - Kanavit p.o., žádné jiné i.m. injekce
 - nyní bez očkování
 - plné zhojení pupku
 - vstřebání kefalhemtomů bez substituce





Během prvních 50 ED

- vyhnout se podávání vysokých dávek koncentrátů faktoru
 - > 50 IU/kg, zejména > 5 dní
- jen při nezbytných operacích
- monitorace hladin a úprava dávek taky, aby nebyly zbytečně vysoké



Během prvních 50 ED

- předcházet substituci současně s jinými **danger signals**
 - šetrná vakcinace **bez substituce** (2 dny před/po)
 - pokud možno s.c.
 - zvážit nutnost substituce při těžkém infektu
 - nezavádět CVK pokud není nezbytné
- u nových pacientů **rekombinantní koncentráty**
 - maximální infekční (virová) bezpečnost





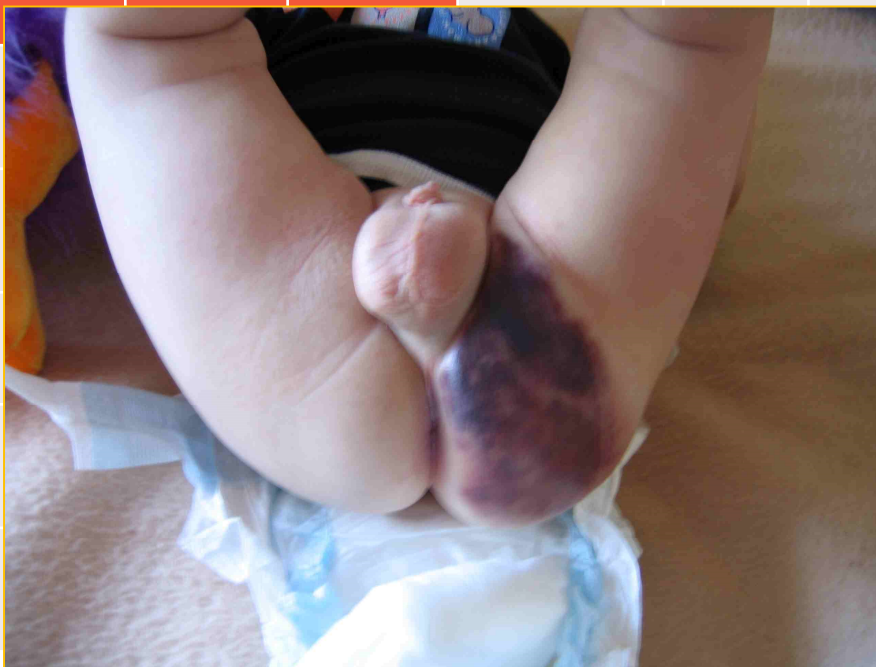
Volba režimu profylaxe Brno

- těžká hemofilie A vždy **na profylaxi**
 - věk při zahájení ideálně > 6 měsíců, < 2 roky
 - ne později, než po prvním kloubním (nebo jiném závažném) krvácení
- v režimu 250 IU 1x týdně (~ 25 IU/kg)
 - s následnou eskalací frekvence a pak i dávky při výskytu spontánních krvácivých projevů
 - 250 IU 2x týdně
 - případně 500 IU dle hmotnosti

iFVIII 2002-2016 Brno



dg	pacient	start léčby	dg	ED	iFVIII	iFVIII peak	RF	získané					vrozené
		měsíců	měsíců	n			early treatment	peak treatment	bez profylaxe	danger signals		koncentrát	typ mutace
1.7.2002	Adrian	0	11	4	HR	166	ano						ense
30.4.2012	Boris	12	15	15	LR	1,88	ne						all tion
7.12.2015	Michal	11	12	12	HR	93	ne						22
10.3.2016	Artur	0	1	21	LR	10,4	ano						22
13.5.2016	Oliver	0	8	70	LR	1,4	ano						22
11.5.2016	Roman	12	15	10	HR	74	ne						22





Závěr

- iFVIII je závažnou zdravotní, léčebnou a ekonomickou komplikací léčby hemofilie A
- je nutno eliminovat RF vzniku iFVIII, zejména ty související s léčbou
 - omezení substituce v nejmladším věku
 - všichni těžcí hemofilici na profylaxi rFVIII
 - nízce dávkované režimy s eskalací
 - omezení substituce současně s danger signals
- přes veškerou snahu může iFVIII vzniknout

Děkuji za pozornost

