

Standardy péče o nemocné s hemofilií

MUDr. Peter Salaj, MUDr. Petr Smejkal,
MUDr. V. Komrska CSc., MUDr. J Blatný PhD.
prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Struktura standardu

I. Charakteristika standardu

- Definice a charakteristika předmětu standardu
- Personální a technické předpoklady

II. Klinický obraz, diagnostika, terapie

- Klinický obraz hemofilie
- Diagnostika hemofilie
- Terapie hemofilie

III. Inhibitor FVIII/FIX

Definice a charakteristika předmětu standardu (soubor pacientů)

- Hemofilie jsou recesivně dědičné krvácivé stavy, vázané na chromozóm X, charakterizované deficitem koagulačního faktoru VIII (hemofilie A) nebo koagulačního faktoru IX (hemofilie B).
- Obě onemocnění jsou si geneticky, biologicky a klinicky podobná, dochází k nim v důsledku heterogenních defektů genů pro FVIII a FIX.
- Výskyt onemocnění v populaci je u hemofilie A 1/10000 obyvatel a u hemofilie B 1/60000 obyvatel. V ČR je registrováno cca:
 - 750 pacientů s hemofilií A
 - 120 pacientů s hemofilií B.

Personální a technické předpoklady

- Lékař s atestací z hematologie a transfuzní služby a/nebo lékař s atestací z dětské hematologie a onkologie či s atestací II.stupně z pediatrie a s praxí minimálně 10 let v léčbě pacientů s poruchami krevního srážení.
- Erudovaná sestra
- Akreditované koagulační laboratorní pracoviště

Klinický obraz hemofilie

- Hlavním klinickým projevem onemocnění je krvácení, jehož rozsah a intenzita jsou závislé na hladině deficitního faktoru.
- Podle tíže deficitu koagulačních faktorů, rozdělujeme hemofilie do 3 klinických forem:
 - těžká: <1%, středně těžká: 1-5% a lehká forma: >5%.

- 90% krvácivých epizod u hemofilických pacientů představuje krvácení do kloubů a svalů.
- Kolenní a loketní klouby jsou vzhledem ke své relativní nestabilitě a kombinované rotačně-úhlové zátěži, postiženy nejčastěji.
- Klinickou známkou krvácení je bolest, následovaná otokem a fixací kloubu ve flexním postavení.
- Následkem recidivujících krvácení dochází k synoviální hypertrofii, k dalšímu krvácení a poškozování kloubního aparátu, destrukci synovie, chrupavek a kostí, s ireverzibilním funkčním a anatomickým poškozením.

Diagnostika hemofilii

- Pro stanovení diagnózy a tíže onemocnění je nutné přímé vyšetření hladiny deficitních koagulačních faktorů FVIII a FIX.
- Pro diagnostiku hemofilie je důležité provedení podrobné anamnézy (osobní a rodinná anamnéza krvácení, hlavně z matčiny strany).
- Z diferenciálně diagnostického hlediska je nutné vyloučit hlavně von Willebrandovou chorobu, jiné vrozené defekty koagulačních faktorů, případně získaný inhibitor FVIII a lupus antikoagulans.
- Diagnóza hemofilie musí být stanovena v některém z HTC (Haemophilia Treatment Centre) nebo CCC (Comprehensive Care Center).
- Součástí diagnostiky hemofilii je i DNA analýza genů pro FVIII a FIX, důležitá nejenom pro objasnění rozsahu a lokalizace genetické poruchy, ale i pro stanovení přenašečství a prenatální diagnostiku plodu.
- DNA diagnostiku provádí CCC (Comprehensive Care Center)

Terapie hemofilie

- Hlavním cílem terapie pacientů s hemofilii je:
 - prevence a léčba krvácení
 - předcházení a léčba komplikací s hemofilii souvisejících (hemofilická artropatie, inhibitor FVIII/FIX).
- Základem léčby pacientů s hemofilii je promptní, dostatečná substituce chybějících (defektních) koagulačních faktorů, přičemž dávkování je závislé na hladině deficitního faktoru u pacienta, cílové hladině, kterou chceme dosáhnout a typu krvácení.
- V terapii hemofilie lze používat jen vysoce čištěné a protivirově ošetřené koncentráty plazmatického původu (pFVIII/IX), nebo koncentráty rekombinantně připravené (rFVIII/IX).
- rFVIII/IX jsou především vhodné pro nově narozené a/nebo dosud neléčené a tedy krevními deriváty či transfuzními přípravky neinfikované nemocné s hemofilii.

On demand - domácí terapie

- On demand - domácí terapie (DT) je léčebným přístupem volby u dospělých a části dětských pacientů (u kterých není indikovaná profylaktická terapie) se spontánním krvácením (těžké a část středně těžkých forem hemofilii).
- Byla zavedena do praxe s cílem zajistit co nejrychlejší terapii už vzniklého krvácení a zlepšení kvality života.
- On demand - domácí terapií (DT) se rozumí aplikace koncentrátu FVIII/FIX bezprostředně po krvácení pacientem, nebo blízkou osobou.
- HTC/CCC vydávající koncentráty FVIII/FIX pro domácí léčbu musí nejprve pacienty seznámit s technikou aplikace koncentrátů a jejich skladováním, náležitě poučit o způsobu léčby krvácivých epizod a možných rizicích této léčby.
- Zavedení DT u pacienta musí být zaznamenáno ve zdravotnické dokumentaci a stvrzeno podpisem (doporučeno formou protokolu shrnujícího hlavní zásady domácí léčby) pacienta či jiné oprávněné osoby – zákonného zástupce (většinou rodičů).
- U spolupracujících, klinicky stabilizovaných nemocných je vhodné deriváty pro domácí terapii vydávat tak, aby pokryly potřebu FVIII/FIX minimálně na dobu 1 měsíce.
- Pacient je povinen vést přesnou a pravdivou dokumentaci o domácí terapii dle požadavku ošetřujícího pracoviště

Podpůrná terapie

- Součástí terapie krvácení je i fyzikální chlazení („ledování“) místa krvácení, jeho krátkodobá imobilizace a fyzický klid pacienta po krvácení.
- Antifibrinolytika je vhodné aplikovat při krvácení z dutiny ústní či jiných částí GIT a při extrakcích zubů.
Kontraindikována jsou při hematurii z horní etáže močových cest a při současné aplikaci aPCC.
- Obecně jsou kontraindikovány nitrosvalové injekce.
- Podávání salicylátů a v době krvácení i antirevmatik je kontraindikováno, při nutnosti jejich použití jsou preferovány selektivní COX-2 inhibitory.

Prevence krvácení - profylaxe

- Cílem profylaxe je zamezení spontánního krvácení a rozvoje či zhoršení sekundárního (artropatického) poškození kloubů u pacientů s hemofilií.
- Profylaxe indikovaná u dětských pacientů v období růstu:
 - **Primární profylaxe:** aplikace koncentrátů FVIII/FIX započatá nejpozději po objevení se první krvácivé epizody nebo do ukončení druhého roku života.
 - **Sekundární profylaxe:** toto označení nese profylaxe započatá později než primární.

- U dospělých pacientů indikovaná po operaci, úrazu, při rehabilitaci, a při nedostatečné odpovědi na bolusové dávky.
 - **Krátkodobá profylaxe** je preventivní aplikace FVIII/FIX týdně až měsíce.
 - **Mladí dospělí** v dětském věku léčení **primární** profylaxí mohou v této **profylaxi pokračovat**, je-li to indikováno (zejména tehdy, krvácejí-li často

Terapie hemofilických komplikací

- V případě, že pacient neodpovídá dostatečně na substituční terapii, měl by být jeho stav konzultován s příslušným CCC, které doporučí další diagnosticko-terapeutický postup.
- U všech pacientů krvácejících do kloubů je vhodné pravidelně kontrolovat stav kloubního aparátu.
- Pacienti s hemofilickou artropatií by měli být dispenzarizováni na erudovaném ortopedickém pracovišti, které po domluvě s CCC indikuje další postup.
- Vzhledem k riziku přenosu infekčních nemocí je u pacientů s hemofilií nutné pravidelně provádět cílený infekční screening.
- Doporučeno je očkování proti hepatitidě A a B.
- Léčbu hepatitid koordinuje CCC/HTC a provádí erudované hepatologické pracoviště.

Pacienti s inhibítorem

- Inhibitor vzniká jako imunitní odpověď na terapii FVIII/FIX, obsaženém v krevních derivátech.
- Postihuje 5-10% pacientů s hemofilií A, v 95% vzniká u nemocných s těžkou a středně těžkou formou onemocnění.
- Výskyt závisí též na typu genetického postižení pacienta.
- Ke vzniku inhibitoru dochází většinou během prvních 50 dnů léčby koncentráty FVIII/FIX (nejčastěji mezi 10. - 12., resp. 9. - 36. dnem aplikace).
- **Cílem péče o pacienty s hemofilií a s inhibítorem je přiblížit jejich kvalitu života k pacientům s hemofilií bez inhibitoru.**

Prevence vzniku inhibitoru:

- Nově narozenému pacientovi s hemofilií aplikovat koncentráty FVIII/FIX pokud možno až po 6. - 12. měsíci života a pokud možno použít dávku nižší než 50 IU/kg
- U pacientů s těžkou formou hemofilie začít s profylaxí co nejdříve po první expozici koncentrátu koagulačního faktoru (vhodné do 5. - 10. dne expozice)
- Nestřídat různé typy koncentrátů a pokud možno podávat stále stejný koncentrát FVIII/FIX

- Perioperačně upřednostnit bolusovou aplikaci před kontinuální infuzí

Eradikace inhibitoru

- **Navozování imunitní tolerance**

- Dlouhodobé (většinou 8-24 měsíců), časté a pravidelné aplikování FVIII/FIX pacientům s inhibítorem FVIII/FIX s cílem vymizení inhibitoru, dosažení normalizace recovery i plazmatického poločasu podaného FVIII/IX
- Indikováno u všech dětských „high responderů“ a u „low responderů“, u kterých inhibitor přetrvává déle než půl roku

- **Imunosupresivní léčba**

- Vzhledem k malému efektu není u pacientů s hemofilií a inhibítorem indikována jako léčba první linie.

Terapie inhibitoru

- Výběr terapeutického postupu závisí na tíži onemocnění, titru inhibitoru a odpovědi pacienta na aplikaci FVIII/FIX („low“ versus „high responder“).
- Substituce FVIII/IX je vhodná jenom u pacientů s nízkým titrem inhibitoru a s anamnestickým průkazem, že jsou „low responders“.
- **U všech ostatních pacientů je indikována terapie s tzv. "bypass" aktivitou (rFVIIa a aPCC).**
- Jednoznačně je preferována domácí terapie, která přináší možnost rychlého a efektivního terapeutického zásahu – rychlé řešení krvácivé epizody a minimalizace případných následných komplikací z hlediska efektivity. Doporučujeme aplikaci terapie do 2 hodin od vzniku krvácení.
- Zvolené dávkovací schéma by mělo odpovídat charakteru krvácení a situaci pacienta. Závažné krvácení nebo krvácení do cílového kloubu je vhodné řešit podáním vyšší dávky.

Indikace profylaktické terapie u pacientů s inhibítorem:

- v rámci předoperační a pooperační terapie
- při vyšší frekvenci krvácivých epizod, recidivách krvácení do identického kloubu (místa) v krátkém časovém úseku
- v rámci zajištění pacienta při intenzivní rehabilitaci
- příprava pacienta pro ITT terapii podáváním rFVIIa (s cílem dosažení hladiny inhibitoru pod 10 BU)
- v průběhu ITT, je-li třeba předcházet závažným a/nebo častým krvácením