Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
Oddělení dětské hematologie Fakultní nemocnice Brno

Poruchy krevního srážení nejen u dětí

Habilitační práce
komentovaný soubor publikací

MUDr. Jan Blatný, Ph.D.

Brno 2017

Obsah

Abstraktum 7

Abstract 8

ČÁST PRVNÍ – ÚVOD

1. Úvod do problematiky krevního srážení a stanovení priorit 13

ČÁST DRUHÁ – KRVÁCENÍ

2. Krvácivé stavy u dětí 21

2.0.1 PŘÍLOHA 1. Blatný J. Krvácení v dětském věku. V: Penka M, Penka I, Gumulec J et al. Krvácení. 1st ed. Grada publishing; 2014:285-297 22

2.0.2 PŘÍLOHA 2. Samková A, Blatný J, Fiamoli V, Duliček P, Pařízková E. Significance and causes of abnormal preoperative coagulation test results in children. Haemophilia. 2012;18(3):e297-301 37

2.1 Vrozené krvácivé stavy (zejména, ale nejen u dětí) 43

2.1.1 Hemofilie – klinicky nejvýznamnější vrozená porucha krevního srážení; její diagnostika, léčba a komplikace 43

2.1.1.1 PŘÍLOHA 3. Blatný J, Komrska V, Blažek B et al. Co vše se v naší zemi změnilo v péči o děti s hemofilií od roku 1989. Postgrad med. 2010;12(2):190-196 46

2.1.1.2 PŘÍLOHA 4. Blatný J, Ovesná P. Léčba dětí s hemofilií v České republice. Čes-slov Pediat. 2017;72(3):148-153 54

2.1.1.3 PŘÍLOHA 5. Nemes L et Blatny J, Klukowska A, Spasova M, Trakymiene SS, Serban M. Haemophilia care in Central and Eastern Europe: challenges and ways forward from clinicians' perspective. Haemophilia. 2015;21:e419-421 61

2.1.1.4 PŘÍLOHA 6. Blatný J, Blažek B. Rekombinantní faktory krevního srážení v léčbě hemofilie. Postgrad med. 2012;14(2):211–214 65

2.1.1.5 PŘÍLOHA 7. Blatný J, Zapletal O, Köhlerová S, Fiamoli V, Jelínková M, Ovesná P. Farmakokinetika jako nástroj k optimalizaci léčby osob s hemofilií. Transfuze Hematol. dnes. 2014;20(4):103-106 69

2.1.1.6 PŘÍLOHA 8. Blatný J, Kohlerova S, Zapletal O, Fiamoli V, Penka M, Smith O. Prophylaxis with recombinant factor VIIa for the management of bleeding episodes during immune tolerance treatment in a boy with severe haemophilia A and inhibitors. Haemophilia. 2008;14(5):1140-1142 74

2.1.1.7 PŘÍLOHA 9. Blatný J, Komrska V, Blazek B, Penka M, Ovesna P on behalf of CNHP. Inhibitors incidence rate in Czech previously untreated patients with haemophilia A has not increased since introduction of recombinant factor VIII treatment in 2003. Blood Coagul Fibrin. 2015;26:673–678 78

2.1.1.8 PŘÍLOHA 10. Fischer K et Blatny J. Do the SIPPET study results apply to the patients I treat? Haemophilia. 2017;23(3):348–349 85

2.1.1.9 PŘÍLOHA 11. Blatný J, Mathew P. Immune tolerance induction programs. V: Rodriguez-Merchand EC, Valentino L. Current and Future Issues in Hemophilia Care. 1st ed. Willey-Blackwell; 2011:89-96 88

2.1.2 Von Willebrandova choroba – nejčastější vrozené krvácivé onemocnění 95

2.1.2.1 PŘÍLOHA 12. Blatný J. Von Willebrandova choroba - diagnostika a léčba. Postgrad med. 2012;14(7):803-807 96

2.1.2.2 PŘÍLOHA 13. Blatný J, Ovesná P. The status of care for persons with von Willebrand disease registered within CNHP registry. Annual Report 2016 101

2.1.3 Ostatní vrozené poruchy krevního srážení 111

2.1.3.1 PŘÍLOHA 14. Stikarová J, Blatný J, Kotlín R et al. Novel homozygous fibrinogen Aα chain truncation causes severe afibrinogenemia with life threatening complications in a two-year-old boy. Thromb Res. 2013;132(4):490-492 113

2.1.4 "Real-world" data a klinické registry – nedílná součást medicíny založené na důkazech („Evidence based medicine" - EBM) 117

2.1.4.1 Registr UniSeven 118

2.1.4.2 Registr SeveN BleeP 118

2.1.4.3 ČNHP – národní platforma péče o osoby s hemofilií a obdobnými chorobami 119

2.1.4.3.1 PŘÍLOHA 15. Salaj P, Smejkal P, Komrska V, Blatný J, Penka M. Standardy péče o nemocné s hemofilií. Transfuze Hematol. dnes. 2013;19(2):96-98 122

2.1.4.3.2 PŘÍLOHA 16. Smejkal P, Blatný J, Hluší A et al. Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického program (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s hemofilií, vydání 2., rok 2017. Transfuze Hematol dnes. 2017; 23(2):82–99 126

2.1.4.3.3 PŘÍLOHA 17. Hrdličková R, Smejkal P, Blatný J et al. Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro zajištění chirurgických a invazivních výkonů u pacientů s hemofilií. Transfuze Hematol. dnes. 2016;1:39-43 145

2.1.4.3.4 PŘÍLOHA 18. Smejkal P, Blatný J, Hluší A, Hrdličková R et al. Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s vrozenou hemofilií a s inhibitorem FVIII/FIX. Transfuze Hematol. dnes. 2016;1:44-54 151

2.2 Získané krvácivé stavy (zejména, ale nejen u dospělých) 163

2.2.1 Život ohrožující krvácení 163

2.2.1.1 PŘÍLOHA 19. Blatný J, Bláha J, Cvachovec K et al. Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči. Anest intenziv Med. 2017;28:263-269 165

2.2.1.2 PŘÍLOHA 20. Černý V et Blatný J, Dušek L, Brabec P. Podávání rekombinantního aktivovaného faktoru VII v České republice u nemocných bez hemofilie – analýza vybraných údajů z registru UniSeven. Anest. intenziv. Med. 2005;16(6):296–304 173

2.2.1.3 PŘÍLOHA 21. Blatný J, Mathew P, Monagle P, Ovesna P, Fiamoli V. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII in nonhemophilia children with severe or life-threatening bleeding: a report from the SeveNBleeP registry. Blood Coagul Fibrin. 2014;25(4):326–332 183

2.2.2 Poporodní krvácení - stav ohrožující dva životy 191

2.2.2.1 PŘÍLOHA 22. Kvasnička J, Balík M, Binder T, Blatný J et al. Peripartální život ohrožující krvácení – mezioborové konsenzuální stanovisko. Vnitr Lek. 2012;58(9):661-4 193

2.2.2.2 PŘÍLOHA 23. Blatný J, Seidlová D, Penka M et al. Severe postpartum haemorrhage treated with recombinant activated Factor VII in 80 Czech patients: analysis of the UniSeven registry. Int J Obstet Anesth. 2011;20(4):367-368 198

2.2.2.3 PŘÍLOHA 24. Seidlová D, Blatný J. Periparální život ohrožujíví krvácení – intenzivní péče a hematologická léčba. Ces. Gynek. 2013;78(4):379-384 201

ČÁST TŘETÍ – TROMBÓZA

3. Trombóza – její diagnostika, léčba a prevence 209

3.1 Trombofilní rizika a jejich význam v dětském věku 209

3.1.2 PŘÍLOHA 25. Blatný J. Kdy vyšetřovat vrozená trombofilní rizika u dětí? Transfuze Hematol. dnes. 2011;17(2):69-71 211

3.2 Léčba a prevence trombózy u dětí 215

3.2.1 PŘÍLOHA 26. Blatný J, Fiamoli V. Treatment of deep vein thrombosis with continuous intravenous infusion of LMWH in children - an alternative to subcutaneous application when needed. Vnitr Lek. 2009;55(3):227-32 218

3.2.2 PŘÍLOHA 27. Fiamoli V et Blatný J, Zapletal O, Kohlerova S, Janousova E. Treatment of Deep Vein Thrombosis with Continuous IV Infusion of LMWH: A Retrospective Study in 32 Children. Thrombosis. 2011:981497 225

3.2.3 PŘÍLOHA 28. Chan HHW, Chan AKC, Blatny J, Lau KK. Current guidelines and strategies in management of renal vein thrombosis. Curr Pediatr Rev. 2013;9(3):240-249 230

3.2.4 PŘÍLOHA 29. Blatný J. Prevence žilní tromboembolické nemoci v pediatrii. Vnitr Lek. 2006;52(suppl 1):68-72 241

Závěr 247

Summary and Conclusions 250

Poznámka: Citovaná literatura je součástí přiložených publikací, případně je ve zkrácené formě uvedena v textu komentáře.

Abstraktum

S prudkým rozvojem hematologické onkologie se může zdát, že benigní hematologie ustupuje do pozadí zájmu odborné i laické veřejnosti. Počty osob, u nichž je diagnostikováno maligní onemocnění neustále vzrůstají. Úměrně tomu se zvyšuje množství léčiv a léčebných protokolů, které mají za cíl těmto lidem život zachránit, nebo alespoň prodloužit. Stále častěji se objevují nové možnosti biologické léčby, která je čím dále, tím více cílená a individualizovaná.

Vývoj benigní hematologie však má s onkologií mnoho paralel. Benigní hematologie není soupeřem hematologie onkologické, ale jejím sourozencem. Platí to i o její části, kterou si uchazeč před 20 lety vybral jako svou hlavní profesní cestu - pro hemostazeologii.

Text předkládané habilitační práce je koncipován jako soubor komentovaných publikací, na nichž se uchazeč podílel jako autor hlavní (19; ve 3 případech měla publikace dva hlavní autory, kteří přispěli rovným dílem), korespondující (2), nebo jako spoluautor, který významnou měrou k publikaci přispěl (8). Všechny uvedené publikace byly již v daném periodiku či odborné knize uveřejněny ve své konečné podobě. Jedna práce pak byla zveřejněna ve formě prezentace na internetovém portálu. Z prací publikovaných v zahraničních časopisech s impact faktorem bylo 8 s IF>1 a 1 práce s IF>0,5. Dvě publikace jsou součástí odborných knih vydaných v zahraničí či ČR. Zbývajících 17 publikací vyšlo v českých nebo zahraniční recenzovaných časopisech. Uvedené publikace jsou v práci uvedeny jako přílohy. Každá příloha je opatřena krátkou anotací v českém a anglickém jazyce, která shrnuje význam a/nebo stěžejní body publikace.

Práce věnovaná krevnímu srážení (zejména, ale nejen u dětí), je strukturována do 3 částí. První část je úvodem do problematiky a definuje čtyři základní priority klinického a vědeckého zájmu uchazeče: 1) zajištění vyspělé péče o děti s hemofilií v ČR, včetně vybudování Komplexního hemofilického centra pro děti v rámci pracoviště uchazeče, 2): zvýšení povědomí o hemofilii a ostatních vrozených poruchách krevního srážení mezi odbornou i laickou veřejností v České republice, 3) hematologie jako nedílná součást mezioborové péče nejen o kriticky nemocné děti, 4): včasná, bezpečná a účinná léčba dětských tromboembolických příhod. Druhá část se zaměřuje na krvácení. Separátně pojednává o vybraných vrozených krvácivých stavech (se zvláštním zřetelem k hemofilii, von Willebrandově nemoci a vzácným vrozeným poruchám krevního srážení) a získaných, zejména život ohrožujících krvácivých stavech (s důrazem na život ohrožující krvácení po traumatech a poporodní). Třetí část je zaměřena na diagnostiku, léčbu a prevenci tromboembolické nemoci u dětí.

Habilitační práce tak představuje souhrnný pohled na několikaleté soustředěné úsilí uchazeče v oblasti krevního srážení zejména u dětí. Podává tak informaci o tom, jak se podařilo - skrze odborné publikace, osvětové/popularizační aktivity a práci s klinickými registry – stanovené, výše uvedené priority naplnit.

Abstract

It might seem, that benign haematology is being outshined in these days by haematooncology with its rapid and fascinating development. Numbers of patients with malignant diseases are significantly increasing and so are the new ways of the treatment, new molecules and protocols. Personalized medicine, so called “biological therapy” and individualization of treatment are discussed among professionals as well as in general public. There are, however, many parallels between benign haematology and oncology. Benign haematology is not and shall not be a “rival”, but rather a “sibling” of haematooncology. This is true also for the field of study, which has been chosen by the candidate as his main professional interest and thus also the topic of this habilitation thesis – for haemostaseology.

This habilitation thesis is designed as commented collection of publications with candidate being either the main author (19 manuscripts; in 3 cases publication had two main authors who contributed equally), corresponding author (2), or co-author significantly contributing to manuscripts (8). All manuscripts have already been publishes in their final version in the relevant medical journals or books. One presentation published on-line is also added. International medical journals, where the manuscripts were published, had impact factor >1 (8 publications), only in one case the manuscript was published in a journal with IF>0,5. Two chapters from books are added (one published in CZ – Grada publishing, one in USA – Wiley – Blackwell publishing). Remaining 17 manuscripts have been published in Czech or international peer-reviewed journals without impact factor. All above-mentioned publications are incorporated in the thesis as its annexes, each one with short annotation highlighting the main points in Czech and English languages.

Thesis, focused on haemostasis (mainly, but not only in children), is structured into three parts. First one sets up the scene and defines four main priorities of clinical work and research the candidate has had: 1) implement high standard care for children with haemophilia in The Czech Republic; establish European Haemophilia Comprehensive Care Centre within CUH Brno; 2) increase awareness about haemophilia and allied disorders among professionals as well as general public in The Czech Republic; 3) haematology/haemostaseology as an integral part of multidisciplinary teams and decision making bodies caring for critically ill children; 4) safe, effective and timely care for children with thrombotic events. Second part is focused on bleeding. It deals separately with inherited bleeding disorders (specifically haemophilia, von Willebrand disease and certain RBDs – rare bleeding disorders) and with acquired, mainly life threatening bleeding (LTB) disorders (specifically with trauma related LTB and severe post-partum haemorrhage). Third part is focused on thrombosis – its diagnosis, management and prevention in children.

Habilitation thesis thus describes focused and systematic endeavours of the candidate over last 12 year in the field of paediatric haemostaseology, witnessing through published manuscripts, educational and promotional activities as well as through his work with clinical registries a way, in which he has accomplished the goals specified in above mentioned four priorities.

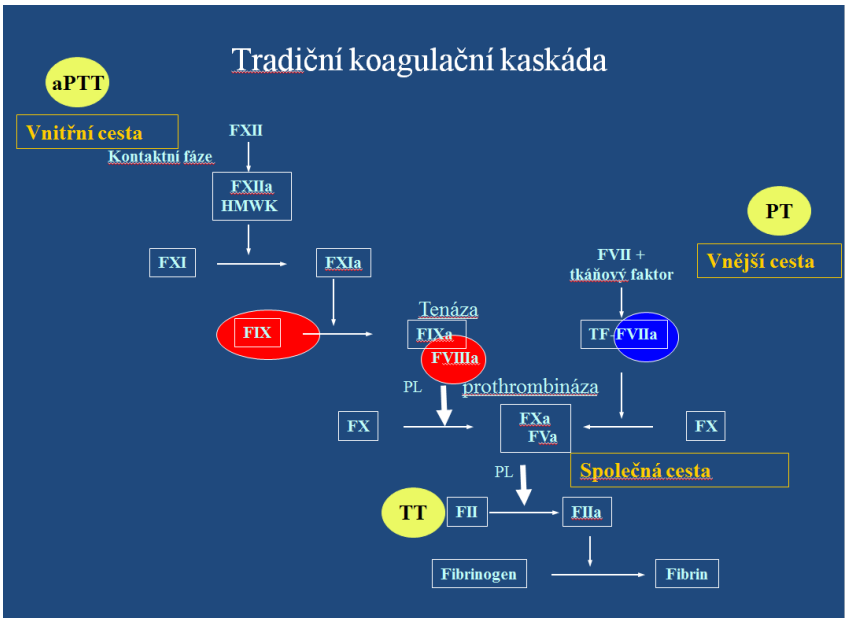
ČÁST PRVNÍ – ÚVOD

1. Úvod do problematiky krevního srážení a stanovení priorit

Krev – tekutina symbolizující život, ale i vzájemné pouto mezi lidskými bytostmi. Není mnoho materií, které by byly opředeny tolika mýty, k nimž by se vázaly tak silné emoce, o nichž by existovalo tolik přísloví. Každý ví, že „krev není voda“. Všichni jsme slyšeli o „volání krve“. Když se lekneme, „krve by se v nás nedořezal“. Právě poslední přirovnání souvisí, byť trochu nadneseně, s jednou ze základních vlastností krve – s jejím srážením.

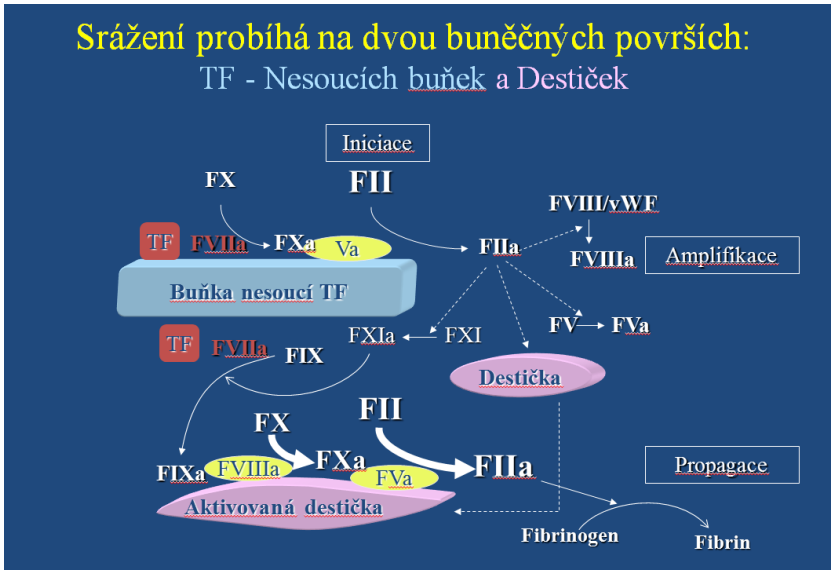
Srážení krve je základní součástí hemostázy – děje, při němž organizmus zabrání krvácení - nechtěnému a nežádoucímu úniku krve mimo cévy, jimiž za normálních okolností krev proudí. Spolu s reakcí cév v místě postižení a s činností krevních destiček je to právě srážení krve, které hemostázu zabezpečuje.

Naše chápání fyziologie krevního srážení se vyvíjí. Dříve často citovaný, didakticky velmi cenný, ale zjednodušený model tří cest (vnitřní, vnější a společné cesty, viz obr. 1) nahradil koncem devadesátých let minulého století buněčný model, kde zásadní roli hrají fosfolipidové povrchy buněk exprimujících TF a povrchy aktivovaných krevních destiček.



Obr. 1. Tradiční model, popisující vnitřní, vnější a společnou cestu krevního srážení

Místo vnitřní, vnější a společné cesty nyní hovoříme o iniciaci, amplifikaci a propagaci koagulace (viz obr. 2).



Obr. 2 Buněčný model krevního srážení (adaptováno dle Hoffmann M et al. Blood Coag. Fibr. 1998;9 (Suppl1):S61-S65)

Proces krevního srážení je citlivě regulován souhrou koagulačních faktorů a jejich inhibitorů. Je-li tato vzájemná interakce narušena, dochází k vychýlení systému z rovnováhy. To se pak projeví **Krvácením**, nebo **Trombózou**. Trombóza a krvácení jsou tak dvěma stranami jedné mince a předmětem zájmu hemostazeologie - fascinujícího podoboru hematologie - a rovněž tématem této habilitační práce.

Krevní srážení se v průběhu života jedince vyvíjí. V (zejména raném) dětském věku převažuje tendence ke krvácení, se stářím pak bývá častěji spojována trombóza. Poruchy krevního srážení mohou být získané (velmi časté) i vrozené (relativně vzácné). Péče o hemostázu je i nedílnou součástí komplexního multidisciplinárního přístupu ke kriticky nemocným. Léčba poruch krevního srážení je v České republice soustředěna především do Center vysoce specializované hematologické péče (CSVHP) garantovaných Ministerstvem zdravotnictví ČR, jejichž součástí jsou i Centra pro hemofilii a podobná onemocnění a nepřímo Trombotická centra. Péči o dětské pacienty s poruchami krevního srážení v rámci CVSHP Fakultní nemocnice Brno zajišťuje Oddělení dětské hematologie, v jehož rámci jak Komplexní hemofilické centrum, tak Centrum pro trombózu a hemostázu působí.

Když byl uchazeč v roce 2001 pověřen vedením tehdy ještě dětské části Oddělení klinické hematologie (OKH), rozhodl se pokračovat v díle započatém svými předchůdci (primářem S. Valníčkem, později primářkou E. Slavíčkovou) a zaměřit klinickou i vědeckou práci tohoto pracoviště především na oblast benigní hematologie se zvláštním zřetelem na krevní srážení. Našel proto i podporu vedení OKH v osobě prof. M. Penky. Když v roce 2010 vzniklo samostatné Oddělení dětské hematologie (ODH), nastolený směr klinické ani vědecké práce nebylo třeba měnit.

Aniž by zanedbávalo oblast onkologické hematologie, kde patří vyzdvihnout zejména spolupráci s Klinikou dětské onkologie, soustřeďovalo se pracoviště uchazeče od počátku na budování a rozvoj Hemofilického centra a Centra pro trombózu a hemostázu. Na přelomu tohoto století v České republice pro tyto projekty neexistovala podpora, ani formální rámec. Formálně neexistovala síť hemofilických ani trombotických center, byt se již tehdy mohla některá pracoviště pyšnit velmi dobrými výsledky. Hemofilici ale byli léčeni i v zařízeních bez odpovídajícího zázemí a zkušenosti, dětská trombóza byla přehlíženou a často podceňovanou diagnózou. Tato situace byla diametrálně odlišná od již tehdy velmi dobře fungující sítě dětských hemato-onkologických pracovišť, sdružených v rámci PSDH (Pracovní skupina pro dětskou hematologii České hematologické a České pediatrické společnosti).

Tehdy byly vytýčeny i priority klinické práce a vědeckého výzkumu, jejichž postupné naplňování shrnuje tato práce:

Priorita č. 1: zajištění péče o děti s hemofilií na úrovni vyspělých evropských zemí, včetně vybudování Komplexního hemofilického centra pro děti v rámci FN Brno

- východiska: I) nedostatečná léčba hemofilie v dětství vede k nevratným postižením zejména pohybového aparátu po zbytek života; II) velké inter-individuální rozdíly v odpovědi na léčbu znesnadňují standardní dávkování léčby a zhoršují její efekt; III) léčba krevními deriváty s sebou nese riziko přenosu infekce a riziko vzniku protilátek (inhibitorů); IV) roztříštěnost péče a nedostatečná zpětná vazba zhoršuje její výstupy.
- návrh řešení: I) zavedení primární profylaxe pro všechny děti s těžkou formou hemofilie a vytvoření klinického registru umožňujícího zpětnou vazbu; II) individualizace a personalizace léčby, zejména s použitím farmakokinetických analýz; III) rozšíření použití nových terapeutických možností, zejména pak rekombinantních koncentrátů faktorů krevního srážení, eradikace inhibitorů pomocí efektivní ITT; IV) multidisciplinární přístup k léčbě hemofilie v rámci dedikovaných center, standardizace péče a dostupnost klinických dat/zpětné vazby na národní úrovni

Priorita č. 2: rozšířit povědomí o hemofilii a ostatních vrozených poruchách krevního srážení mezi odbornou i laickou veřejností v České republice

- východiska: I) nedostatečná pozornost věnovaná hemofilii a ostatním vrozeným poruchám krevního srážení v odborných časopisech, konferencích, ale i veřejných mediích; II) nedocenění této problematiky ze strany regulátorů, poskytovatelů a plátců zdravotní péče
- návrh řešení: I) přednášková činnost v rámci národních i mezinárodních odborných akcí, tiskové konference a vzdělávací akce pro veřejnost laickou i pacientskou,

publikační činnost, internetový portál; II) celoplošný registr poskytující data potřebná k informovaným rozhodnutím o léčbě, její organizaci a financování

Priorita č.3: hematologie jako nedílná součást mezioborové péče nejen o kriticky nemocné děti

- východiska: neutěšený stav hematologické péče o kriticky nemocné pacienty (zejména, ale nejen děti); systém roztříštěných na sebe nenavazujících konsilií; absence mezioborových doporučení pro kritické stavy s hematologickou komplikací
- návrh řešení: zavedení systému mezioborové péče a mezioborových konzultací; dostupnost klinického hematologa 24/7; vypracování mezioborových doporučení s celoplošnou platností rozvedených do lokálních guidelines

Priorita č.4: včasná, bezpečná a účinná léčba všech dětských tromboembolických příhod

- východiska: I) nárůst incidence dětské VTE 10x od konce 90. let 20. století; přesto je často dětská trombóza podceňovaná; II) nedocenění získaných a přeceňování vrozených rizikových faktorů; III) arzenál dostupné léčby omezen v porovnání s dospělou populací
- návrh řešení: I) diagnostika, léčba a prevence dětské VTE v dedikovaných specializovaných centrech; II) edukace odborné a laické veřejnosti a vypracování odpovídajících doporučení, jejich rozvedení na lokální úroveň; III) optimalizace léčby s přihlédnutím ke kvalitě života

Právě PSDH se stala výchozí platformou pro změny i v oblasti dětské benigní hematologie a hemostazeologie. (Poděkování patří zejména dlouholetému předsedovi PSDH Prof. J. Starému, ale i všem kolegyním a kolegům v rámci PSDH spolupracujícím). Jako jedna z prvních aktivit vznikl ve spolupráci s IBA MU (Institut Biostatistiky a analýz Masarykovy Univerzity) registr HemIS (Hemophilia Information System). Byl tak zahájen efektivní, prospektivní a kontinuální sběr dat o hemofilii a podobných vrozených chorobách krevního srážení u dětí v naší zemi. Právě HemIS následně inspiroval k založení celostátní odborné platformy sdružující odborníky pečující o děti i dospělé s vrozenými poruchami krevního srážení – Českého národního hemofilického programu – ČNHP . Data z HemIS sloužila jako pilotní projekt pro vybudování registru ČNHP (vznik ČNHP a jeho registru byl v letech 2010-2012 podpořen z projektu OPVK Vzdělávací síť hemofilických center CZ.1.07/2.4.00/12.0048). ČR se tak stala jednou z nemnoha evropských zemí, které mají k dispozici komplexní data o hemofilii a ostatních vrozených poruchách hemostázy. To umožnilo rozvoj mezinárodní spolupráce, ale i vlastní vědeckou , publikační, přednáškovou a osvětovou činnost v dané oblasti.

Podobně se rozvíjela i oblast klinického výzkumu dětské trombózy. Pracoviště uchazeče se zaměřilo nejen na inovativní možnosti její léčby, ale i na zhodnocení významů získaných a

vrozených trombofilních rizik a na oblast prevence TEN (tromboembolická nemoc) u dětí. Pracoviště se stalo významným centrem v národním i mezinárodním rámci. To, mimo jiné, umožnilo i zapojení do národních a mezinárodních pracovních skupin, odborných společností a poradních orgánů. Výsledkem tohoto komplexního snažení pod vedením uchazeče pak kromě péče o nemocné děti, publikační a přednáškové činnosti byl i podíl na přípravě četných mezioborových doporučení.

Dětská hematologie se stala respektovaným partnerem v péči o kriticky nemocné. Kromě standardních a mezioborových konsultací v rámci FN Brno je 24 hodin, 7 dní v týdnu na telefonu erudovaný dětský klinický hematolog pro potřeby vlastní nemocnice, jiných zdravotnických zařízení, ale i rodičů dětí s hematologickým onemocněním.

Cílem této práce je podat souhrnnou informaci o podílu uchazeče na výše uvedených klinických i vědeckých aktivitách a projektech v letech 2005 – 2017.

ČÁST DRUHÁ – KRVÁCENÍ

2. Krvácivé stavy u dětí

Dítě není malý dospělý a proto ne všechna diagnostická schémata a postupy použitelné v medicíně dospělého věku jsou bez rozdílu použitelná i v pediatrii. Jedním z problémů, které vyžadují odlišný přístup, je i diagnostika a léčba krvácení u dětí, zejména pak u novorozenců a dětí kojeneckého věku. Je třeba vždy postupovat rychle (neboť malý objem cirkulující krve v organismu dítěte může vést velmi záhy k projevům hemoragického/hypovolemického šoku) a správné diagnózy je třeba dosáhnout s pokud možno minimálním množstvím laboratorních odběrů. Naštěstí většina krvácivých projevů, pro které je dítě odesíláno k hematologickému vyšetření, není spojena s život ohrožujícím krvácením. To je i u dětí vázáno ve své většině na trauma či polytrauma, stejně jako u dospělých. Zapomínat nesmíme ale ani na relativně vzácné, o to však závažnější vrozené krvácivé poruchy.

Bylo by chybou spoléhat při stanovení diagnózy pouze na laboratorní vyšetření. Nezřídka se např. při chirurgických výkonech stává, že dítě s „normálním“ hemokoagulačním screeningem má krvácivé komplikace, ale dítě s abnormálními laboratorními hodnotami žádnou poruchou krevního srážení trpět nemusí. Je vždy třeba mít na paměti věk a pohlaví dítěte, jeho rodinnou a osobní anamnézu a vlastní klinický obraz, pod kterým se krvácení projevilo. Většinou již ze znalosti těchto údajů lze okruh možných diagnóz výrazně zúžit a mnohdy přímo i diagnózu stanovit. Taková úvaha by měla předcházet rozsáhlým laboratorním vyšetřením, která nejen že vedou k další anemizaci dítěte, ale mnohdy jsou více než diagnostickým postupem známkou rozpaků ošetřujícího lékaře.

2.0.1 PŘÍLOHA 1

Blatný J.

Krvácení v dětském věku.

V knize: Penka M, Penka I, Gumulec J et al. Krvácení. 1. vydání. Grada publishing; 2014:285-297. ISBN 978-80-247-0689-4.

Význam a stěžejní body publikace:

- obecný úvod do problematiky krvácení u dětí
- praktický postup při diagnostice krvácivých stavů u jednotlivých věkových kategorií dětí
- zvláštní přihlédnutí k hemofilii a von Willebrandově nemoci
- krvácení jako projev jiného onemocnění

ANNEX 1:

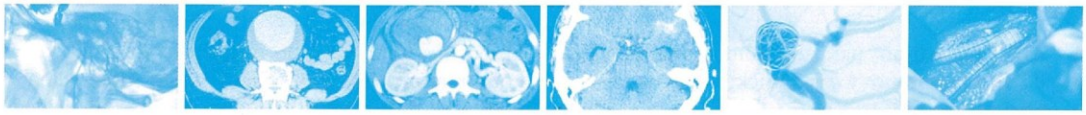
Blatný J.

Bleeding in childhood.

In the book: Penka M, Penka I, Gumulec J et al. Bleeding. 1st Edition. Grada publishing; 2014:285-297. ISBN 978-80-247-0689-4.

Main points/highlights of the publication:

- general introduction to bleeding in children
- practical guidelines for diagnosis in different age groups
- haemophilia and von Willebrand disease specifically mentioned
- bleeding as a complication of underlying condition/disease



23

Krvácení v dětském věku

Jan Blatný

23.1 Úvod

Dítě není malý dospělý, a proto ne všechna diagnostická schémata a postupy použitelné v medicíně dospělého věku jsou bez rozdílu použitelná i v pediatrii. Jedním z problémů, které si vyžadují poněkud odlišný přístup, je i diagnostika a léčba krvácení u dětí, zejména pak u novorozenců a dětí kojeneckého věku. Je třeba vždy postupovat rychle (neboť malý objem cirkulující krve v organismu dítěte může vést velmi záhy k projevům hemoragického/hypovolemického šoku) a správné diagnózy je třeba dosáhnout s pokud možno minimálním množstvím laboratorních odběrů. Je však třeba říci, že většina krvácivých projevů, pro které je dítě odesíláno k hematologickému vyšetření, naštěstí není spojených s život ohrožujícím krvácením. To je i u dětí vázáno ve své většině na trauma či polytrauma, stejně jako u dospělých.

V případě, že je lékař postaven před požadavek diagnózy příčiny krvácení u dítěte, měl by si nejdříve v duchu uvědomit seznam právě těch onemocnění, která u dětí ke krvácení vedou nejčastěji. V tu chvíli musí mít na paměti zejména věk a pohlaví dítěte, jeho rodinnou a osobní anamnézu a vlastní klinický obraz, pod kterým se nyní krvácení projevilo. Většinou již ze znalosti těchto údajů lze okruh možných diagnóz výrazně zúžit a mnohdy přímo i diagnózu stanovit. Tato úvaha by měla předcházet rozsáhlým laboratorním vyšetřením, která nejen že vedou k další anemizaci dítěte, ale mnohdy jsou více než diagnostickým postupem známkou rozpaků ošetřujícího lékaře.

23.2 Teorie

Stejně jako u dospělých, i u dětí platí, že krvácení u jedince, který v minulosti prodělal několik operací bez jakékoli signifikantní krvácivé komplikace, není zřejmě projevem vrozeného krvácivého stavu. Stejně tak dítě, které má hematomy jen na rukou a nohou a nikoli na zbytku těla bude spíše dítě „velmi živé", které si hematomy způsobuje častými drobnými úrazy při hře. Epistaxe objevující se pouze z jedné nosní dírky pak bude pravděpodobně spíše spojena s lokální patologií např. v oblasti „locus Kiesselbachi" spíše než deficitem von Willebrandova faktoru.

Obecně se dá shrnout, že děti s projevy krvácení do kůže a sliznic (petechie, sufuze, purpura) trpí poruchou primární hemostázy (trombocytopenie různé etiologie, trombocytopatie vrozené či získané, poškození cévní stěny např. při vaskulitidě, von Willebrandova choroba apod.), zatímco u dětí, které jsou odeslány pro krvácení do kloubů či svalů, u dětí s časnými krvácivými komplikacemi po chirurgickém výkonu, bude třeba především uvažovat o možnosti vrozeného deficitu některého z koagulačních faktorů. U dítěte, které přichází pro krvácivé komplikace po těžkém traumatu či v septickém stavu, musí být primárně vyloučen DIC. Ve většině případů stačí ke stanovení přesné či alespoň velmi pravděpodobné diagnózy tato základní vyšetření spojená s odběrem méně než 5 ml krve:

- krevní obraz s nátěrem na sklo, v němž je třeba hodnotit i početní a morfologické změny červené řady a trombocytů

- APTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas)
- PT (protrombinový čas, Quickův čas)
- fibrinogen (FBG)
- D-dimery

Případná potřeba dalších laboratorních testů bude zmíněna v následujícím textu.

23.3 Praktický postup

23.3.1 Krvácení v novorozeneckém věku

- **Krvácení z pupečníku**

Může se stát, že prvním a jediným projevem krvácení u novorozence je prodloužené či nadměrné krvácení z pahýlu pupečníku. Toto krvácení bývá nejčastěji spojeno se špatným hojením ran a může být způsobeno deficitem faktoru XIII. Proto je v takovém případě správné indikovat vyšetření FXIII. Nejedná se o typ krvácení, který by byl typický pro pacienty s hemofilií, byť ani tuto alternativu nelze zcela vyloučit. Je-li však takové krvácení spojeno ještě s jinými krvácivými projevy, může být také jedním z projevů „krvácivé choroby novorozenců" dané nedostatkem vitaminu K. Suplementace vitaminem K ve stravě těhotných žen a profylaktickým podáváním vitaminu K novorozenci po porodu (1 mg/kg) se podařilo častým a zejména vážným projevům této nemoci v naší zemi téměř zabránit.

V rámci diferenciální diagnózy krvácení z pupečníku lze doporučit provedení vyšetření APTT, PT a FBG. Budou-li všechny tyto screeningové testy v normě s ohledem k věku, je třeba uvažovat o deficitu FXIII a vyšetření vést tímto směrem (vyšetření euglobulinové lýzy, specifické vyšetření faktoru FXIII). Je-li patrná patologie v APTT a zejména v PT, je deficit vitaminu K tou nejpravděpodobnější příčinou. V případě výrazného prodloužení APTT je s ohledem na prevalenci hemofilie vhodné jako první uvažovat o tomto onemocnění.

23.3.2 Krvácení intrakraniální

Novorozenec a zejména pak nezralý novorozenec (porod před 37 týdnem) je velmi citlivý na změny reologie krve, na změny krevního tlaku a na poruchy hemostázy zejména v souvislosti s hematoencefalickou bariérou. Zvýšené riziko intrakraniálního krvácení a zejména jeho propagace do mozkových komor může vést k ohrožení života dítěte a nebo alespoň k těžko ovlivnitelným celoživotním následkům takové epizody.

Zatímco subdurální krvácení u novorozence bývá téměř vždy spojeno s traumatickým porodem, je subarachnoidální krvácení častěji projevem zmíněné nezralosti terminální matrix. Nejčastějším klinickým projevem tohoto krvácení jsou křeče, objevující se kolem 2. dne po porodu a mající charakteristický průběh (krátké záškuby s normálním neurologickým nálezem v mezidobí). Některá krvácení však mohou zůstat asymptomatická.

Periventrikulární a intraventrikulární krvácení se téměř výhradně objevuje u nezralých novorozenců. U dětí s porodní hmotností pod 1500 g narozených před 31 t.g. je patrno v 25–35 %. Kromě krvácení do CNS je častým důvodem konzultace hematologa i krvácení při DIC u novorozence v septickém stavu (perinatální asfyxie, RDS, aspirace mekoniem zkalené plodové vody, infekční komplikace perinatálně či postnatálně).

23.3.3 Diagnostický postup a léčebná opatření při krvácení v novorozeneckém věku

Při vyšetření novorozence je třeba mít ještě více než u starších dětí na paměti nutnost minimalizace odběrů krve. Při jejich hodnocení doporučujeme referenční meze adaptované na daný věk. I v tomto případě většinou postačí k základní orientaci provedení krevního obrazu (KO) s nátěrem na sklo, APTT, PT, FBG a D-dimery.

Kromě laboratorních testů je třeba objektivizovat rozsah krvácení. Použití jednotlivých zobrazovacích metod je v tomto případě shodné s medicínou dospělého věku snad jen s dvěma drobnými rozdíly. Díky otevřené velké fontanele je možno intrakraniální patologii objektivizovat pomocí ultrazvukového vyšetření včetně vyšetření dopplerovského. S ohledem na minimalizaci radiační zátěže pro dítě je vhodné, tam kde je to možné, CT (počítačová tomografie) nahradit vyšetřením MR (nukleární magnetická rezonance).

Při léčbě krvácení je používáno postupů vycházejících z léčby krvácení u dospělých. V oblasti intrakraniálního krvácení (zejména vyššího stupně) se zdá v poslední době slibné použití rFVIIa. Tato léčba je však stále „off label".

23.3.4 Laboratorní diagnostika a léčba DIC u novorozence

V případě, že jde u novorozence o DIC (snížení hodnot trombocytů, pozitivní D-dimery, snížený FBG a většinou různě prodloužené screeningové koagulační testy APTT a PT), je třeba zaměřit všechnu snahu na eliminaci základní příčiny – tedy nejčastěji sepse. Není pravda, že by DIC mohla být vyvolána pouze gramnegativními mikroorganismy. Tento stav může navodit i infekce grampozitivními mikroby, ale i viry a plísněmi. Hematologická péče spočívá v udržení dostatečné hladiny hemoglobinu s ohledem na stáří/gestační stáří novorozence a na konkrétní krvácivé projevy. I když nebylo nikdy spolehlivě prokázáno, že substituce čerstvou zmraženou plazmou (ČZP) či trombocytárními koncentráty je „přiléváním oleje do ohně", tato substituce je vyhrazena pouze pro pacienty s vážnými krvácivými projevy při DIC. Podání heparinů ve snaze předejít aktivaci krevního srážení při DIC není podloženo žádnou randomizovanou klinickou studií, tím méně v novorozeneckém věku. Některé experimentální studie u dospělých však hovoří o částečném potlačení aktivace koagulace při DIC u dospělých po profylaktické léčbě heparinem. Bezpečnost toho postupu u pacientů s masivními projevy krvácení při DIC je však diskutabilní.

Léčbě DIC je věnována samostatná kapitola.

23.3.5 Trombocytopenie v novorozeneckém věku

Relativně častým nálezem u novorozenců s krvácivými projevy je trombocytopenie. Nejčastěji je její příčinou *in utero* proběhlá virová infekce (např. EBV, CMV, parvovirus B19). Jestliže je možno virovou infekci vyloučit (vyšetření dítěte i matky pokud možno jak sérologicky, tak metodou PCR), je třeba myslet na aloimunitní trombocytopenii zapříčiněnou přestupem mateřských IgG protilátek přes placentu s následným poklesem krevních destiček v oběhu plodu. Protilátky bývají zaměřeny nejčastěji proti antigenu Pl A1, který není přítomen na trombocytech matky. Toto onemocnění bývá spojeno s možností intrakraniálního krvácení *in utero* či po porodu, bývá doprovázeno sufuzemi, ekchymózami a petechiemi a trombocytopenie může být velmi výrazná. Zejména u matek, jejichž předchozí dítě mělo takovou anamnézu, je třeba se na podobný průběh přichystat a pokud možno mít k dispozici trombocytární koncentrát bez specifického antigenu.

Trombocytopenie může být nalezena i u novorozenců matek s chronickou ITP (imunitní trombocytopenickou purpurou), ale pokles trombocytů u nich nebývá tak výrazný a klinická manifestace se většinou omezí na petechie a ekchymózy. I zde se jedná o depleci destiček vinou mateřských IgG, které prostupují placentou. V tomto případě však nereagují se specifickým antigenem. Léčba v případě potřeby spočívá nejčastěji v podání IVIG (intravenózního imunoglobulinu) v dávce 1 g/kg.

U dětí s velkými hemangiomy je při nálezu trombocytopenie třeba uvažovat i o syndromu Kassabachově-Merrittové. Léčba většinou spočívá v substituci krevními deriváty, podpůrné léčbě a podání kortikoidů event. spolu s interferonem α (INF-α) či propranololem. Jako alternativní terapii lze použít i konkomitantní radiochemoterapii.

Ostatní příčiny trombocytopenií u novorozenců jsou vzácné a jejich výčet je mimo rozsah této kapitoly.

Ostatní příčiny a projevy krvácení v novorozeneckém věku (krvácení po traumatu, vrozené deficity krvácivých faktorů, iatrogenní poškození, krvácení při malignitách a jejich léčbě, ITP, vaskulitidy apod.) mají podobný diagnostický i léčebný algoritmus jako u starších dětí a budou popsány dále.

23.4 Krvácení v kojeneckém a batolecím věku

Jak již bylo uvedeno v předchozím textu, zejména novorozenecké období zaslouží zvláštní pozornost, neboť příčiny krvácení a jejich léčba jsou poněkud odlišné. Ve věku kojeneckém a batolecím však stojí za zmínku jedna událost, která může při diagnostice hemokoagulační poruchy sehrát významnou roli. Tou událostí je rostoucí pohyblivost kojence a zejména doba, kdy začíná chodit. Tehdy při svých prvních pokusech o chůzi dítě naráží do okolních předmětů, do té doby nebývale zatěžuje klouby a také nesčetněkrát padá. Právě v tomto období je nejčastěji diagnostikována hemofilie, případně jiné defekty koagulačních faktorů. I když každá z těchto diagnóz je detailně popsána v patřičné kapitole, zde zmíníme ty okolnosti související s danou nemocí, které jsou typické pro dětský věk.

23.4.1 Hemofilie

Hemofilie A a B je vrozený deficit faktoru VIII resp. IX. Jde o onemocnění vázané na X-chromozom s gonozomálně recesivním typem dědičnosti. Projevy onemocnění jsou patrné jen u chlapců, dívky mohou být přenašečkami. Podle zbytkové aktivity postiženého faktoru se dělí na těžkou (pod 1 %), střední (1–5 %) a lehkou (nad 5 %). Po von Willebrandově chorobě je hemofilie A následovaná hemofilií B nejčastějším vrozeným krvácivým onemocněním. V naší zemi je v současné době kolem 1000 pacientů s hemofilií, z toho asi 200 dětí. Prevalence hemofilie je v populaci asi 1/5000 mužů, z toho asi 85 % tvoří pacienti s hemofilií A. Až 30 % dětí, které se narodily s touto chorobou, má zcela negativní rodinnou anamnézu. Většinou se v tomto případě jedná o novou mutaci.

Diagnóza hemofilie bývá stanovena buď již prenatálně či časně po narození dítěte v rodinách, kde je výskyt tohoto onemocnění již prokázán. V opačném případě je to právě věk kojenecký a batolecí, kdy se v důsledku pádů a drobných úrazů, ale i jen mikrotraumatizace kloubní výstelky, objevují první krvácení. Zejména u pacientů s těžkou formou hemofilie jsou pro okolí bezdůvodná spontánní kloubní krvácení mnohdy prvními projevy hemofilie u dítěte. Kromě kloubního krvácení může být první manifestací i krvácení do měkkých tkání či např. po pádu z postýlky i krvácení do CNS. Objevují se četné modřiny a jsou popsány i případy, kdy byl malý pacient odeslán s podezřením na syndrom týraného dítěte.

Diagnostika hemofilie je podrobně popsána v kapitole jí věnované. Pediatr musí mít vždy na paměti, že zejména při jinak nevysvětlitelném krvácení v období, kdy dítě začíná chodit, je hemofilie jedním z pravděpodobných vysvětlení. Ze screeningových vyšetření lze spolehlivě najít prodloužení APTT bez další signifikantní patologie v ostatních testech. Vyšetření specifického faktoru pak klinickou diagnózu potvrdí. Získaný inhibitor FVIII či FIX je v dětském věku v porovnání s dospělostí velmi vzácnou příčinou krvácení.

Dítě s takto potvrzeným podezřením na hemofilii však vyžaduje i genetické vyšetření a rodinnou studii, nejen k definitivnímu potvrzení diagnózy, ale zejména pro získání informací nezbytných k včasné prenatální diagnóze při dalších graviditách v postižené rodině. Zůstává pak v dispenzární péči specializovaného pediatrického pracoviště (hemofilického centra) až do dospělosti. Péči o děti s hemofilií, stejně jako o ostatní dětské pacienty s hematologickým onemocněním, koordinuje v České republice Pracovní skupina pro dětskou hematologii (PSDH) České pediatrické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně a Český národní hemofilický program (ČNHP).

Terapie pacientů s hemofilií spočívá v substituci chybějících koagulačních faktorů. Jako podpůrná léčba může být užita medikace antifibrinolytiky či hemostyptiky. Specifické postavení v léčbě hemofilie má DDAVP, avšak díky tomu, že jde o lék, u nás podávaný i.v. a svou koncentrací nevhodný pro léčbu hemofilie, není jeho rozšíření v pediatrii u nás významné. Jeho použití navíc vyžaduje předchozí provedení terapeutického testu (průkaz, že podání DDAVP vede k vzestupu FVIII).

Substituce koncentráty koagulačních faktorů FVIII/FIX může být vedena buď formou profylaxe, nebo jen při krvácení („on demand"). S ohledem na rizika plynoucí pro vyvíjející se kloubní aparát dítěte z opakovaných krvácení do kloubů a svalů je u dětí s opakovanými klinicky významnými krvácivými projevy v naší zemi léčbou volby profylaxe. V současné době je u nás používáno jak vysoce čištěných plazmatických koncentrátů koagulačních faktorů, tak koncentrátů rekombinantních. Je snaha, aby zejména pro dosud neléčené pacienty (PUP) nebo minimálně léčené pacienty (MTP) byly k dispozici preparáty rekombinantní.

Profylaxe: Účelem profylaxe je udržet hladinu postiženého faktoru konstantně nad 1 % aktivity a tak zabránit spontánním krvácením, zejména do kloubů. Tato hladina také snižuje riziko krvácení do CNS, které, byť není v současné době příliš časté, patří spolu s krvácením do tělních dutin a GIT k nejčastějším příčinám úmrtí pacientů s hemofilií.

Profylaxe může být buď primární, či sekundární. Při primární profylaxi je léčba započata ještě před tím, než dojde k jakémukoli poškození pohybového aparátu, a to ve věku pod 2 roky se snahou minimalizovat důsledky. Sekundární profylaxe je profylaktická léčba započatá u dětí starších 2 let, které již prodělaly minimálně jedno krvácení. Dávka podaného koncentrátu koagulačního faktoru se pohybuje mezi 20–40 IU/kg a její frekvence je v různých režimech různá od podání 2krát týdně až po podání obden. Většina našich pracovišť používá dávkování 20–25 IU/kg 3krát týdně u hemofilie A a 2krát týdně u hemofilie B. V našich podmínkách jde téměř výhradně o profylaxi primární. V současné době je možno říci, že v podstatě všechny děti s těžkou formou hemofilie jsou v České republice na profylaktické léčbě.

Velký důraz je kladen na **možnost domácí léčby**. Při ní sám pacient či jeho rodič, případně ve spolupráci s praktickým lékařem pro děti a dorost, aplikuje lék v domácím prostředí. Takto je zajištěn nejen maximální komfort pro pacienta a jeho rodinu v průběhu profylaktické léčby, ale i možnost včasné aplikace léku v případě krvácení a zejména úrazu. Právě včasná aplikace léku signifikantně zkracuje délku léčby a rekonvalescence, ale snižuje i celkové náklady na tuto léčbu, neboť diagnóza hemofilie patří k těm nejnákladnějším.

Každý pacient s hemofilií v naší zemi, bez ohledu na její tíži a klinický průběh minimálně 1krát ročně, častěji však jednou za šest měsíců, přichází na dispenzární prohlídku do hemofilického centra. Toto pracoviště rovněž zajišťuje trénink pacienta a/nebo rodičů v aplikaci léku, pomáhá řešit problémy vzniklé v souvislosti s vlastním onemocněním a v neposlední řadě zajišťuje servis fyzioterapeuta a rehabilitačního lékaře, neboť správně vedený rehabilitační program je nedílnou součástí péče o dítě s hemofilií. Hemofilická centra jsou sdružena v rámci Českého národního hemofilického programu (www.cnhp.cz). Do komplexní péče o dítě s koagulační poruchou patří i rekondiční pobyty, které s již dlouholetou tradicí organizuje PSDH spolu s Českým svazem hemofiliků (ČSH).

Léčba „on demand“: Jedná se o léčbu, která je reakcí až na vlastní krvácení. Je tedy vyhrazena pro pacienty, jejichž krvácení nebývají spontánní, kteří nekrvácí často a vážně, pro pacienty, u nichž riziko vážného poškození pohybového aparátu není tak výrazné. Jde zejména o pacienty s lehkou a střední formou hemofilie. I zde je snaha, aby co nejvíce rodin mohlo využívat výhody domácí léčby.

Avšak i u pacientů na profylaktické léčbě je při krvácení třeba léčbu modifikovat a přejít tak v podstatě na jistou dobu k léčbě „on demand“. Tato léčba by měla zajistit při mírných a středních krváceních hodnotu aktivity FVIII/FIX v plazmě mezi 30–40 % a při život ohrožujících krváceních hodnotu kolem 100 %. Tato hodnota by měla být podle tíže krvácení udržována i několik dní. U prostého krvácení do kloubu většinou stačí jednorázová dávka léku vedoucí k vzestupu plazmatické aktivity faktoru na 30–40 %.

Jestliže je pacient s hemofilií připravován k chirurgickému výkonu, měla by být v době výkonu hladina aktivity postiženého faktoru v jeho plazmě 100 % a následujících 5–7 dní by se měla plazmatická aktivita faktoru pohybovat mezi 40–50 % a následujících 5–7 dní v hodnotách 20–30 %.

Zvláště velkému riziku je pacient vystaven při krvácení do CNS. Tehdy je třeba léčbu koncentráty faktoru prodloužit minimálně na 2–3 týdny. I přes to je po takové příhodě ještě asi 6 měsíců zvýšené riziko recidivy krvácení do CNS a vyšetření pomocí CT po léčbě a s šestiměsíčním odstupem je doporučováno.

Hodnot aktivity faktorů uvedených výše lze dosáhnout buď opakovaným podáváním bolusu koncentrátu faktoru (poločas FVIII je 8–12 h, FIX 18–24 h), nebo – zejména při operacích – lze s výhodou použít kontinuální infuzi. Kontinuální infuze však s sebou nese potencionálně zvýšené riziko vzniku inhibitoru.

Postup při úrazech: Každé dítě v České republice, které má diagnostikovánu hemofilii je od svého ošetřujícího lékaře vybaveno průkazem, který obsahuje informace o druhu a tíži nemoci, o léčbě, která má být dítěti v případě krvácení poskytnuta, a obsahuje také kontaktní spojení (telefon) na dané hemofilické centrum. V případě vážného úrazu je třeba trvat na tom, aby byla dítěti v co nejkratší době (v rámci první pomoci, ještě před vyšetřením na specializovaném pracovišti) aplikována dávka koncentrátu faktoru, která zajistí vzestup aktivity v plazmě na 100 % a teprve pak bylo dítě ošetřováno způsobem běžným pro dané poranění. Lék mají často k dispozici rodiče, kteří o hemofilii mnohdy vědí více, než ten, kdo první pomoc poskytuje. Dbát jejich rad a respektovat to, že pro své dítě chtějí jen to nejlepší, je mnohdy stejně důležité, jako profesionálně perfektní ošetření rány, která krvácí.

Včasná konzultace hematologa je velmi žádoucí.

Vzorec pro výpočet dávky FVIII (podle Abildgaarda):

dávka podaného léku FVIII (IU) = požadovaný vzestup plazmatické koncentrace (%) × tělesná hmotnost (kg) × 0,5

Vzorec pro výpočet dávky FIX:

dávka podaného léku FIX (IU) = požadovaný vzestup plazmatické koncentrace (%) × tělesná hmotnost (kg)

23.4.2 Hemofilie s inhibitorem

Výskyt inhibitoru je jednou z nejvážnějších komplikací hemofilie. Jeho výskyt je spojen zejména s hemofilií A, i když jsou popisovány i případy pacientů s protilátkami proti FIX. Příčinou vzniku inhibito-

ru je vývoj protilátek proti alogennímu FVIII/FIX, který je podáván léčebně. U pacienta bez substituční léčby se tedy nemůže vyvinout inhibitor. Celosvětově je výskyt inhibitoru popisován u 14–25 % pacientů s těžkou hemofilií A. U nás je tento počet výrazně nižší. Důvod proč tomu tak je, zatím není jasný. Spekulovat se dá o tom, že ve srovnání s některými jinými zeměmi (Francie, Itálie, USA) jsme nikdy v podstatě nepoužívali při profylaxi dávky vyšší než 30 IU/kg FVIII a málokdy použijeme dávky převyšující 50 IU/kg. Žádná z těchto spekulací však zatím nebyla potvrzena na statisticky významné úrovni.

V současné době je celosvětově patrný trend, s nímž se vývoj inhibitoru stává záležitostí pediatrie. Vysvětlení je na snadě! Inhibitor se ve většině případů vyvine během prvních 20 podání koncentrátu FVIII a zřídka kdy se objeví po podání sté dávky léku. Protože se vyskytuje zejména u pacientů s těžkou formou hemofilie, kteří jsou nyní až na výjimky na profylaxi, musí jeho vývoj spadat do dětského věku.

Podle toho, zda jde o pacienta s vysokým titrem inhibitoru nad 5 Bethesda jednotek (BU), který při další expozici FVIII nadále stoupá, či zda jde o pacienta s nízkým titrem (pod 5 BU) i při opakované expozici FVIII hovoříme o „high responder" (HR) či „low responder" (LR) pacientech. Léčebná strategie pro tyto dvě skupiny je odlišná.

Při léčbě LR lze většinou zvýšením substituované dávky FVIII inhibitor vysytit/neutralizovat, a tak dosáhnout léčebné odpovědi. Při léčbě HR pacientů je však třeba použít léku, který inhibitor obchází (by-passing-activity). V současné době je možno tohoto efektu dosáhnout použitím koncentrátu aktivovaného protrombinového komplexu (aPCC) nebo použitím rekombinantního lidského aktivovaného faktoru VII (rFVIIa), který byl právě k tomuto účelu vyvinut. Léčba aPCC a rFVIIa vede ke srovnatelnému léčebnému efektu, rekombinantní aktivovaný FVII však má výhodu zejména ve své maximální virové bezpečnosti. Při léčbě rFVIIa je navíc podáváno malé množství léku a je tím pádem snazší jak ambulantní léčba, tak léčba domácí. Tím se zvyšuje kvalita života pacienta a rodiny. V současné době proto většina pediatrických pracovišť v ČR užívá jako metodu první volby rFVIIa, nicméně léčba aPCC je rovněž plnohodnotnou alternativou. Je třeba si také uvědomit, že počet dětských pacientů s inhibitorem je v celé zemi nižší než 10!

Zatímco v dospělém věku je problematika inhibitoru spojována zejména s komplikovanou léčbou krvácení, znamená v pediatrii přítomnost inhibitoru v první řadě snahu o jeho vymýcení a tak návrat ke stavu před jeho vznikem. Proto je v pediatrii léčba této známé a obávané komplikace hemofilie spojena především s problematikou imunitní tolerance. První úspěšný pokus a navození imunitní tolerance u pacienta s inhibitorem FVIII proběhl v sedmdesátých letech minulého století. Tehdy bylo užito léčby 100–150 IU FVIII 2krát denně spolu s podáváním aPCC při krvácení. Kromě tohoto tak zvaného „Bonnského protokolu", který byl od té doby několikrát mírně modifikován, existují i data o úspěšném navození imunitní tolerance nižšími dávkami FVIII, které se mnohdy blíží dávkám profylaktickým. Tento postup je však spojen s menší úspěšností. Protokoly užívající imunosupresi (např. „Malmö protokol") nejsou v pediatrii metodou volby. Obecně se však dá říci, že cílem léčby pacienta s hemofilií a inhibitorem by v dětském věku mělo být úspěšné navození imunitní tolerance.

23.4.3 Ostatní vrozené deficity koagulačních faktorů

Stejně jako hemofilie, i ostatní vrozené deficity koagulačních faktorů se mohou poprvé manifestovat u dítěte v době, kdy začíná chodit. Kromě von Willebrandovy choroby, o které bude hovořeno níže, se relativně často v našich podmínkách setkáváme ještě s deficitem FVII a FXI. Deficit FV je vzácný. Tato onemocnění jsou probrána v samostatné kapitole. Z hlediska pediatrie je třeba mít na paměti zejména to, že hemofilie není jediným vrozeným krvácivým onemocněním, které se může v kojeneckém a batolecím období poprvé manifestovat.

23.5 Krvácení u větších dětí

Termín „větší děti" se může pro mnohého lékaře s erudicí v oblasti medicíny dospělého věku zdát zavádějící a nepřesný. Přesto je však hojně užíván dokonce i v názvech jednotlivých oddělení renomovaných pediatrických pracovišť nejen v naší zemi. Proto si termín shrnující děti starší batolecího věku dovolíme ponechat i v této kapitole.

V této věkové kategorii je obecně morbidita i mortalita velmi nízká. Mezi příčinami, které k vážnému poškození zdraví dětí předškolního a školního věku vedou, jednoznačně dominují úrazy. Proto i krvácení v této věkové skupině bývá nejčastěji způsobeno traumatem, případně polytraumatem.

Nezřídka se pak jedná i o krvácení život ohrožující. Jeho léčba v principu není odlišná od léčby v dospělém věku a je vedena týmem, ve kterém nesmí chybět lékař-intenzivista, pediatr, hematolog a většinou i chirurg či traumatolog.

Daleko častěji však děti přichází k odbornému hematologickému vyšetření z důvodů méně závažných, které však mnohdy trápí dítě i rodinu stejně jako jiná vážnější onemocnění. Častými stesky bývá nadměrná tvorba hematomů, opakované petechie a sufuze, nadměrné krvácení po poranění či po extrakci zubu, či gynekologické krvácení u dospívajících dívek. Všechny tyto symptomy si zaslouží zevrubné vyšetření, neboť i ony mohou být prvním projevem vážné choroby (krvácivé projevy jako první příznak leukémie či masivní menstruační krvácení u dívky s von Willebrandovou chorobou). Jistě i v tomto věku se mohou poprvé projevit vrozené deficity faktorů včetně hemofilie, o nichž již byla zmínka, většinou se však v tom případě nejedná o jejich těžké formy.

23.5.1 Trombocytopenie

Trombocytopenie bývá diagnostikována buď díky krvácivým projevům (petechie, sufuze, ekchymózy, krvácení do sliznic), nebo bývá náhodným nálezem při pravidelném vyšetření krevního obrazu např. při preventivní prohlídce či při infektu dítěte. Snížený počet krevních destiček může být dán buď jejich sníženou syntézou (např. patologií kostní dřeně – v dětském věku nejčastěji na podkladě akutní leukémie), či jejich zvýšenou destrukcí (v dětském věku nejčastěji ITP). S ohledem na délku přežívání trombocytů v cirkulaci 7–10 dní se klinické projevy ve formě krvácení objevují s jistým zpožděním za událostí, která patologii trombocytů vyvolala.

Dříve než začneme s detailním vyšetřováním pacienta, je třeba se přesvědčit, že trombocytopenie není jen nálezem laboratorním, že nejde jen o tzv. pseudotrombocytopenii. Nejčastější příčinou takovéto analytické chyby je agregace destiček při nesprávném odběru či v průběhu vyšetření v automatickém analyzátoru krevního obrazu. V tomto případě je nutno provést kontrolní hodnocení počtu trombocytů pod mikroskopem, které umožní stanovit správný počet trombocytů a navíc při přehlédnutí nátěru periferní krve jsou nezřídka patrné shluky trombocytů navzájem a také destičky adherující na ostatní krevní elementy. Dalším důvodem vedoucím k falešně nízkému počtu trombocytů mohou být etylendiamintetraacetát (EDTA)-dependentní protilátky, které vedou k aglutinaci trombocytů. Jedná se o IgG či IgM protilátky proti antigenu trombocytů, který je exprimován pouze v přítomnosti EDTA. V tomto případě lze skutečný počet trombocytů stanovit při vyšetření vzorku odebraného do jiného protisrážlivého činidla. Při posuzování hodnot trombocytů v cirkulující krvi je také třeba myslet na patologii sleziny. Za normálních okolností asi 1/3 všech trombocytů v organismu je deponována ve slezině a v případě potřeby mohou být tyto destičky uvolněny do oběhu. Množství destiček zadržovaných ve slezině je však závislé na její velikosti, a proto děti se zvětšenou slezinou mají nižší počet cirkulujících trombocytů. Splenomegalie samotná však vede jen k mírné trombocytopenii $50–150 \cdot 10^9/l$, a proto hodnoty pod touto hranicí si v každém případě zaslouží detailní vyšetření i u pacientů se splenomegalií.

23.5.2 Imunitní trombocytopenická purpura

Idiopatická (imunitní) trombocytopenická purpura (ITP) byla poprvé popsána Werlofem v roce 1735 jako „morbus maculosus haemorrhagicus" u mladé ženy, u které se najednou objevily krvácivé projevy spojované s poruchou primární hemostázy. Onemocnění samo za krátkou dobu odeznělo. Téměř o sto let později bylo prokázáno, že příčinou Werlofova syndromu je pokles cirkulujících trombocytů.

Toto onemocnění je nejčastější příčinou trombocytopenií u dětí a klasicky se projevuje náhlým výsevem petechií a hematomů u dítěte, které je jinak zcela bez potíží Onemocnění může být provázeno i gastrointestinálním krvácením, epistaxemi a hematurií. Většinou lze v anamnéze najít vakcinaci či virový infekt, který výsevu předcházel 1–3 týdny. Onemocnění se nejčastěji objevuje u dětí mezi druhým a čtvrtým rokem věku. Objeví-li se první ataka po desátém roce věku, častěji jde o chronickou formu ITP, podobně jako u dospělých. U dětí mladších jednoho roku je třeba také spíše uvažovat o chronické formě, často však bývá spojena s jiným autoimunitním onemocněním.

Akutní forma tvoří u dětí více než 90 % ze všech diagnostikovaných ITP. Jedná se o onemocnění, které odezní samo bez ohledu na léčbu během 6 měsíců. U 60 % dětí s ITP dojde k remisi dokonce do 1 měsíce od počátku onemocnění. Předem se však

nedá určit, který pacient bude mít příznivý průběh a u kterého dojde k přechodu do chronické formy. Mortalita spojená s tímto onemocněním je velmi nízká a většinou je spojena s intrakraniálním krvácením, které se však objevuje v méně než v 1 % případů. Léčba tohoto onemocnění v podstatě spočívá v prevenci život ohrožujícího krvácení během periody s trombocytopenií.

Chronická forma se vyskytuje asi v 10 % dětských ITP. Jde o onemocnění, které bez ohledu na léčbu neodezní do 12 měsíců, ačkoli u některých dětí je popisováno dosažení úplné a trvalé remise choroby i po 10 letech.

Diagnóza: Při diagnostice tohoto onemocnění je důležité prokázat, že se jedná o izolovanou trombocytopenii. Výjimkou může být pokles hemoglobinu (Hb) při masivním krvácení (např. epistaxe). Při asociaci trombocytopenie s autoimunitní hemolytickou anémií (AIHA) hovoříme o Evansově syndromu. V tomto případě se jedná o přítomnost mnohočetných protilátek spíše než o zkříženou reaktivitu a ITP mívá chronický průběh.

V současné době, zejména v případě, že se rozhodneme ITP léčit a nečekat na spontánní úpravu počtu krevních destiček, je vhodné před zahájením léčby provést vyšetření aspirátu kostní dřeně. Tímto vyšetřením lze spolehlivě vyloučit leukémii či jiné maligní onemocnění kostní dřeně a zároveň nám dává možnost posoudit megakaryopoézu – v případě, že jde o ITP, je normální či zvýšená. Někdy bývá patrná i zvýšená eozinofilie, ale tento nález není patognomonický. V případě, že v rámci diferenciální diagnózy uvažujeme o plastické anémii, je vhodnější provést místo aspirace ***trepanobiopsii***.

K diagnóze samozřejmě patří i stanovení protilátek, které onemocnění způsobují. Screeningové testy, jako destičkový imunoflourescenční test (DIFT), mají nízkou senzitivitu i specificitu. Provedení testu „monoclonal antibody immobilization of platelet antigens" (MAIPA) v tomto případě lépe odráží přítomnost klinicky významných protilátek proti trombocytům. Obecně se však dá říci, že pakliže se nepodaří prokázat protilátky zaměřené proti antigenům trombocytů, neznamená to, že se nejedná o ITP.

V rámci diferenciální diagnostiky ITP je třeba uvažovat kromě výše uvedených onemocnění i o léky indukované trombocytopenii, heparinem indukované trombocytopenii (HIT), vrozených trombocytopatiích, trombotické trombocytopenické purpuře (TTP) či hemolyticko-uremickém syndromu (HUS). V případě posledně jmenovaných onemocnění (TTP a HUS) je v periferním nátěru patrná přítomnost schistocytů jako projevu mikroangiopatické hemolytické anémie (MAHA). Při vyšetření hemostázy screeningovými testy APTT, PT a FBG je v případě ITP nález nez patologie.

Terapie: Zásadní otázkou v terapii ITP je, zda léčit, či neléčit! Důvodem k zahájení léčby je urychlení remise onemocnění a tak zkrácení periody, po kterou je dítě byť teoreticky ohroženo závažným krvácením. V každém případě by měly být léčeny děti, u kterých ke klinicky významnému krvácení došlo.

Podle doporučení American Society of Hematology (ASH) je u dětí s hodnotami trombocytů pod $10 \cdot 10^9$/l léčba indikována vždy. Podle tíže krvácivých komplikací je třeba rozhodnout, zda za hospitalizace či v domácí péči, a rovněž podle tíže krvácivých projevů je možno podat IVIG či i.v. steroidy ve standardní či vysoké dávce.

Děti s hodnotami trombocytů $10–20 \cdot 10^9$/l by měly být rovněž léčeny. Hospitalizace není nutná, pakliže nejsou krvácivé projevy závažné a možnosti léčby jsou shodné jako v předchozí skupině.

Děti s hodnotami $20–50 \cdot 10^9$/l jsou poslední skupinou, která vyžaduje léčbu. V případě malých krvácivých projevů (pouze purpura) je doporučena p.o. léčba kortikoidy, v případě vážného či život ohrožujícího krvácení se i zde volí i.v. kortikoidy či IVIG.

Děti s trombocytopenií nad $50 \cdot 10^9$/l bez krvácivých projevů léčeny být nemusí.

Většina dětí patří do skupiny, která buď nevyžaduje žádnou léčbu, či pouze p.o. steroidy. Většinou je jako léčba volby podáván v našich podmínkách *prednison* v dávce 1–2 mg/kg/den, maximálně 60–80 mg/den po dobu 21 dnů s následným postupným snižováním dávky do vysazení. V případě nedostatečného efektu lze dávku zvýšit až na 4–8 mg/kg/den. Alternativou k p.o. kortikoterapii je i.v. léčba kortikoidy. Je používána zejména při léčbě chronické ITP tam, kde by dlouhodobá p.o. kortikoterapie vedla k významným nežádoucím a vedlejším účinkům. Jedná se většinou o pulzy *metylprednisolonu* 30 mg/kg během 20 minut po 3 dny. Při snaze o rychlý nástup účinku léčby je vhodné upřednostnit IVIG v dávce 1 g/kg/den dva za sebou jdoucí dny. Původní léčebné schéma uvádělo 400 mg/kg/den 5 za sebou jdoucích dnů. V této indikaci lze však použít i pulzní léčbu metylprednisolonem, která je podstatně levnější. Léčba IVIG v kombinaci s kortikoidy je zvláště doporučována pro pacienty s vysokým rizikem krvácení do CNS.

Problematika ITP je velice rozsáhlá a jistě by se jí dala věnovat samostatná kapitola. Její další rozbor by však přesahoval tematické hranice tohoto textu.

23.5.3 Kvalitativní poruchy trombocytů – trombocytopatie

Diagnóza: U dětí s krvácivými projevy odpovídajícími poruše primární hemostázy, u kterých není snížen počet cirkulujícíh trombocytů, je vždy třeba uvažovat i o trombocytopatii. Při provedení základních screeningových testů u takového pacienta je APTT, PT i FBG v normě. Patologii nacházíme v případě provedení testu konzumpce protrombinu a při provedení sice již obsolentního Rumpelova-Leedova testu (turniketového testu), jehož výpovědní hodnota má však stále klinický význam. Tento nález by měl vést k ordinaci vyšetření zaměřeného na funkci trombocytů. Nejčastěji ordinovaným a široce dostupným vyšetřením je agregace trombocytů po indukci různými činidly. Standardní panel většinou obsahuje ADP, kolagen, epinefrin a kyselinu arachidonovou, případně i propylgalát a ristocetin. Při trombocytopatii také bývá často indikováno vyšetření PFA 100, které za jistých okolností nahrazuje agregaci trombocytů. Vyšetření by mělo zahrnovat i přehlédnutí nátěru krevního obrazu, kde např. atypický tvar či velikost trombocytů by mohly vést k úvaze o některé z méně častých vrozených trombocytopatiích.

Trombocytopatie mohou být rovněž navozeny některými léky. Nemusí se jednat jen o COX-inhibitory jako např. kyselinu acetylsalicylovou. Funkci destiček mohou ovlivnit i peniciliny a cefalosporiny, tedy léky široce v pediatrii užívané. Na funkci destiček má vliv i zvýšená plazmatická hladina urey, jaterní selhání a trombocytopatie patří i k obrazu cystické fibrózy. Trombocytopatie může být sdružena také s některými systémovými chorobami.

Terapie: Léčba trombocytopatií se většinou omezuje na stavy se zvýšeným rizikem krvácení, jakými jsou operační výkony, úrazy apod. U dětí je typickým příkladem adenotomie – tedy relativně banální zákrok, který však vede k velké ranné ploše a jakákoli patologie v oblasti primární hemostázy může vést k vážnému krvácení, které by mohlo, díky své lokalizaci, být i život ohrožující. Relativní výhodou je, že porucha primární hemostázy je, na rozdíl od patologie v plazmatickém koagulačním potenciálu, patrná již během chirurgického výkonu, což umožňuje promptní reakci např. přímo na operačním sále.

Po dobu zvýšeného rizika krvácení je vhodné podávat etamsylát event. v kombinaci s antifibrinolytiky. V případě, že je tato léčba nedostačující, je indikováno podání transfuzního přípravku obsahujícího trombocyty.

23.5.4 Vaskulopatie/cévní purpura

I když se nejedná o patologii v oblasti hemokoagulace, považujeme za užitečné tento klinický problém zmínit, neboť se jedná o jednu z nejčastějších diferenciálních diagnóz ITP, která je popsána výše. Klinické projevy obou onemocnění jsou velmi podobné a obě choroby se často objevují s časovým odstupem po virové infekci. Purpura se může objevit i v souvislosti s infekcí bakteriální, pak však mívá daleko vážnější klinický průběh a bývá často nazývána „purpura fulminans".

Cévní purpura může být rozdělena do šesti základních skupin:

- vaskulitida (Henochova-Schönleinova purpura, Kawasakiho syndrom, polyarteriitis nodosa),
- purpura fulminans,
- purpura spojená s onemocněním pojivové tkáně (Ehlersův-Danlosův syndrom, Marfanův syndrom, osteogenesis imperfekta a další),
- Renduova-Weberova-Oslerova nemoc (hereditární hemoragická teleangiektázie),
- purpura asociovaná s hyperproteinémií a dysproteinémií,
- Gardnerův-Diamondův syndrom (extrémně vzácné u dětí).

Henochova-Schönleinova purpura

I když při diferenciální diagnostice purpury u dítěte je správné uvažovat o všech možných typech tohoto onemocnění, dále se zmíníme jen o vaskulitidě, která je u dětí jednou z nejčastějších příčin purpury. Jejím klasickým zástupcem je purpura Henochova-Schönleinova. Jde o poškození endotelových buněk polymorfonukleáry a makrofágy a právě poškození endotelu vede k projevům purpury. V místech této interakce lze detekovat deponované IgA imunoglobuliny. Tyto léze bývají zejména v kapilárách kůže, GIT a ledvin. V případě, že jsou léze omezeny jen na ledviny, hovoříme o IgA nefropatii. Vzhledem k patofyziologii tohoto onemocnění spadá péče o tyto pacienty spíše do oblasti revmatologie a nefrologie.

Klasické projevy spočívají ve výsevu purpury na dolních končetinách a na hýždích. Často bývají otoky kloubů zejména v okolí kotníku a kloubů ruky. Medián věku výskytu je kolem 6 let a většinou lze v předchorobí dokumentovat infekt, většinou doprovázený febriliemi. Děti mohou mít i GIT symptomatologii a to včetně melény a hematemezy. U pacientů s postižením ledvin je možný i přechod v ledvinné selhání, ale jeho výskyt je velmi vzácný.

Onemocnění ve své většině spontánně odezní. V případě klinicky významných komplikací lze použít kortikosteroidy. Pacienti s GIT či renálním postižením by měli být léčeni ve spolupráci s revmatologem a nefrologem a léčba zde bývá kombinovaná. Principiálně se jedná o léčbu imunosupresivní.

Purpura fulminans

Jde o onemocnění, které klinicky připomíná novorozeneckou purpuru fulminans, jejímž patofyziologickým mechanismem je hereditární deficit proteinu C či proteinu S. V případě získané formy se jedná o přítomnost protilátek proti těmto inhibitorům koagulační kaskády, které vznikají v souvislosti s proběhlou bakteriální či virovou infekcí. Onemocnění, která mohou vést k této komplikaci, jsou např. varicella, spalničky, meningokokové infekce, ale i infekce streptokoky či pneumokoky. Patofyziologickým mechanismem jsou zde mnohočetné trombózy malých arteriol a onemocnění je spojeno s velkou mortalitou.

Léčbou volby je v tomto případě podání koncentrátu proteinu C či S, jsou-li k dispozici. Standardně bývá podávána plazma (ČZP) v dávce alespoň 10–15 ml/kg.

Drobné klinické projevy purpury se mohou objevit v podstatě po jakémkoli infektu, zřídkakdy však vyžadují extenzivní vyšetření pacienta a léčba ve většině případů také není nutná. Při minimálních klinických projevech většinou postačí kůra askorutinem.

23.5.5 Von Willebrandova choroba

Von Willebrandova choroba (vWD) je dána patologií von Willebrandova faktoru (vWf), proteinu zodpovědného za adhezi destiček k poškozenému endotelu, který také v plazmě stabilizuje FVIII svojí vazbou na něj. Poprvé bylo onemocnění popsáno Erikem von Willebrandem v roce 1925. Onemocnění je velice heterogenní a může se jednat stejně tak o úplnou absenci tohoto proteinu jako pouze o dysproteinémii (kvalitativní poruchu). Různé projevy ve fenotypu tohoto onemocnění, způsobené různými genetickými abnormalitami, se odráží i v jeho klasifikaci. Podrobně o tom pojednává zvláštní kapitola této knihy.

Von Willebrandova nemoc je nejčastějším vrozeným krvácivým onemocněním. Postihuje pravděpodobně až 1 % populace, avšak většina pacientů má minimální klinické obtíže, které je nenutí ani k návštěvě lékaře, tím spíše k návštěvě specializované hematologické ambulance. Z tohoto důvodu je procento správně diagnostikovaných jedinců velmi nízké.

Klinicky se von Willebrandova choroba manifestuje nejčastěji epistaxemi, nadměrnou tvorbou hematomů, menoragií a nadměrným krvácením po chirurgických výkonech. Právě proto, že většina pacientů trpí některou z klinicky mírných forem, bývá první prezentace choroby spojena s operačním výkonem (např. adenotomií či tonzilektomií), nebo se nemoc projeví masivním krvácením při prvních menstruacích. Krvácení do kloubů (hemartros) či do svalů a měkkých tkání naopak není pro von Willebrandovu chorobu typické. V takovém případě je na místě spíše uvažovat o hemofilii.

U pacientů s častými a silnými epistaxemi je třeba na toto onemocnění také pomýšlet. Epistaxe však v tomto případě nebývají unilaterální a většinou bývají doprovázeny i jinými krvácivými projevy. U pacientů s nejtěžší formou von Willebrandovy choroby (typ 3, úplný deficit von Willebrandova faktoru) může epistaxe vyústit až v hemoragický šok. Tito lidé mají klinický obraz odpovídající těžkému stupni hemofilie A a někdy ještě závažnější. Kromě sníženého FVIII jim totiž zcela chybí i von Willebrandův faktor.

U dětí s nadměrnou tvorbou hematomů, sufuzemi, krvácením ze sliznic, epistaxemi, nebo i jinak nevysvětlitelným krvácením po poranění či chirurgickém výkonu, stejně jako u dospívajících dívek odeslaných k vyšetření pro menoragii, by alespoň screeningové vyšetření se zaměřením na von Willebrandovu chorobu nemělo chybět.

Při klinicky významné chorobě bývá většinou patrné prodloužení APTT, zatímco ostatní screeningové testy jsou v normě. Při podezření na von Willebrandovu chorobu doporučujeme mezi screeningové testy zařadit i vyšetření ristocetin-kofaktoru pomocí agregometru, vyšetření hladiny FVIII a von Willebrandova faktoru (vWf). Je málo pravdě-

podobné, že klinicky významná forma této nemoci by se v žádném z těchto testů neprojevila. Tento screening je vhodné u pacientů s podezřením na vWD provést zejména před plánovanými chirurgickými výkony se zvýšeným rizikem krvácení (adenotomie, tonzilektomie, plastika ušních boltců apod.).

V případě, že screening naše podezření potvrdí, musí být diagnóza stanovena přesně, což je možné na specializovaných hematologických pracovištích, v jejichž dispenzární péči by pacienti s vWD měli být vedeni stejně, jako např. hemofilici.

Terapie: Léčba je poněkud rozdílná pro jednotlivé typy vWD. U pacientů s mírným kvalitativním defektem (typ 1) mnohdy postačuje podání DDAVP, které vede k přechodnému vzestupu vWf. Při masivních krváceních je však potřeba léčba substituční (koncentráty obsahující FVIII a vWf). Substituční léčba je pak léčbou volby u typu 3 vWD, při níž zcela chybí vWf a je i výrazně snížena plazmatická aktivita FVIII (chybějící vazba vWf a FVIII vede k signifikantnímu zkrácení plazmatického poločasu FVIII). U typu 2A, u kterého je patofyziologickým mechanismem přítomnost malých multimerů vWf (kvalitativní defekt), je většina krvácení rovněž léčena substitucí koncentráty FVIII/vWf obsahujícími normální multimery vWf. Tyto tři typy tvoří dohromady více než 90 % všech manifestací vWD. Léčba těchto i ostatních typů vWD je opět detailně rozvedena v příslušné kapitole.

23.6 Krvácivé projevy spojené s jinými onemocněními

Jak již bylo několikrát v předešlém textu zdůrazněno, krvácení je projev, ne vlastní nemoc. Krvácení může být mnohdy zapříčiněno onemocněními, která nejsou primárně způsobena patologií krevního srážení, přesto krevní srážení ve svém důsledku ovlivní.

23.6.1 Leukémie

Akutní leukémie je nejčastějším maligním onemocněním dětského věku a právě krvácení může být jeho prvním projevem. Děti, u kterých se bez předchozí pozitivní osobní a rodinné anamnézy objeví masivní epistaxe, nevysvětlitelné hematomy, sufuze či petechie, jsou jistě indikovány minimálně k vyšetření krevního obrazu. V případě, že v krevním obraze dominuje trombocytopenie a anémie, je podezření na leukémii na místě a dítě by mělo být odesláno do specializovaného centra, které se diagnostikou a léčbou tohoto onemocnění zabývá. V České republice jsou tato centra v Praze, Brně, Ostravě, Olomouci, Hradci Králové, Plzni, Českých Budějovicích a Ústí nad Labem.

Krvácivé komplikace doprovázející solidní nádory a onkologickou léčbu obecně jsou diskutována ve zvláštní kapitole.

23.6.2 Onemocnění ledvin

O problematice hemostázy u HUS již byla zmínka. Jde o kombinaci MAHA a jí způsobené trombocytopenie, která vede jednak k trombotizaci mikrocirkulace ledvin a tím k jejich selhání a jednak ke krvácivým projevům, zejména krvavým průjmům a hematurii. O hematologických laboratorních vyšetřeních užitečných při stanovení této diagnózy již byla řeč, přesto zopakujeme, že typický je nález schistocytů v krevním obraze, pozitivita D-dimerů, různé nespecifické prodloužení APTT a PT a mnohdy při fulminantním rozvoji choroby i pokles AT a FBG. Laboratorní nález tak připomíná obraz DIC.

Při glomerulonefritidě mohou rovněž koagulační faktory s malou molekulou unikat do moči, což vede k jejich nadměrné ztrátě a poklesu jejich aktivity v plazmě. Je však potřeba mít na paměti, že při tomto onemocnění rovněž stejným mechanismem klesá plazmatická aktivita antitrombinu (AT), a proto může být pacient ohrožen i trombózou. Ze screeningových testů nacházíme většinou zejména prodloužené APTT, méně PT a zejména pokles hladin AT.

Terapie: Hematologická léčba je substituční, ale je vhodná pouze v případě, že má pacient krvácivé a/nebo trombotické komplikace. Jinak by měla být v rukou nefrologa.

V době ledvinného selhání, např. během doby čekání na transplantaci ledvin, je pacient ohrožen krvácením při trombocytopatii způsobené urémií, ale je třeba pamatovat i na riziko krvácení při heparinizaci v průběhu pravidelných hemodialýz.

23.6.3 Onemocnění jater

Většina koagulačních faktorů je tvořena v játrech. Proto při jaterním selhání dochází k rozvratu hemokoagulační rovnováhy. I při postižení jater bývá téměř nezměněna hladina FVIII, což umožňuje např. odlišení od DIC. Ostatní faktory, zejména vi-

tamin K-dependentní (FII, FVII, FIX, FX, PC, PS), ale např. i FV, bývají při tomto onemocnění sníženy. Nejdříve se pokles projevuje na plazmatické aktivitě FVII a PC. V screeningových testech bývá patrné prodloužení zejména PT, při progresi onemocnění i APTT, snižuje se FBG. Snížen bývá také AT. Jaterní selhání pak bývá doprovázeno i trombocytopenií.

Onemocnění vedoucí k jaternímu selhání však u dětí nejsou příliš častá. Většinou jde o onemocnění infekční, v novorozeneckém věku je třeba myslet i na dědičné poruchy metabolismu.

Terapie: Léčbou volby je v tomto případě parenterální dodávka vitaminu K a v případě krvácení substituce koagulačních faktorů. Vzhledem k tomu, že substituce pouze formou ČZP by vedla k oběhovému přetížení pacienta, většinou je podáván koncentrát protrombinového komplexu (PCC), nebo je možné při léčbě akutního krvácení uvažovat o léčbě rFVIIa.

23.6.4 Iatrogenní postižení

Zejména při antikoagulační léčbě je třeba mít na paměti riziko krvácení. V pediatrii je v současné době pro léčbu trombózy jednoznačně preferován nízkomolekulární heparin (LMWH) před heparinem nefrakcionovaným (UFH), neboť při zajištění minimálně stejné účinnosti se jedná o lék s nižším rizikem krvácivých komplikací, který navíc vyžaduje minimální monitoraci a má dobře predikovatelný účinek. I přesto je možné, zejména u novorozenců a kojenců, jejichž distribuční objem vyžaduje relativně vyšší dávky než u dospělých, stanovit hodnoty antiXa, které by se měly pohybovat při terapii 0,5–1 IU antiXa/ml a při léčbě 0,2–0,5 IU antiXa/ml (doporučené hladiny jsou mírně odlišné pro různé typy LMWH). V případě, že dítě léčené LMWH má krvácivé projevy, je vhodné antiXa stanovit v každém případě (nejvíce publikovaných klinických dat je v této oblasti dostupných pro reviparin a enoxaparin).

I při profylaxi recidivy TEN je zejména u novorozenců a kojenců preferován LMWH před kumariny, neboť zejména u dětí této věkové kategorie nelze předpokládat konstantní vstřebávání kumarinu a pacient je ohrožen krvácením ale i nedostatečným účinkem léku. To vede k nutnosti častých a opakovaných monitorací léčby, což není stav, který by byl žádoucí.

Při léčbě i profylaxi trombózy u dětí, stejně jako při léčbě komplikací plynoucích z této léčby, odkazujeme na práci kanadských autorů Monagla, Chana, Massicotteové, Chalmersové a Michelsona (viz literatura).

23.7 Syndrom týraného dítěte

Posledním z důvodů krvácení u dětí, který bude v této kapitole zmíněn, je krvácení způsobené týráním dítěte, zejména pak fyzickým násilím na dítěti. Většinou jde o děti mladších věkových kategorií a to z prostého důvodu: nemohou se bránit. Tato diagnóza se nevyhýbá ani věku novorozeneckému a kojeneckému.

Je třeba o ní uvažovat zejména ve chvíli, kdy mechanismus, kterým mělo k poranění a/nebo krvácení dojít, není příliš věrohodný, ve chvíli, kdy dítě, u kterého je předpoklad, že by mělo být schopno událost popsat, to odmítá, zejména v přítomnosti rodičů resp. osob, kterým bylo svěřeno do péče, ve chvíli, kdy s podobným nevysvětlitelným krvácením přichází k lékaři opakovaně.

Postup zdravotnického personálu musí být v této situaci velice taktní a obezřetný, avšak i tato diagnóza patří bohužel k těm, se kterými může být krvácení spojeno.

Laboratorní testy v tomto případě bývají bez patologie. Výjimkou jsou případy, kdy je dítěti úmyslně, bez indikace lékaře podáván lék, který může krvácení vyvolat. Nejčastěji se jedná o kumarinové preparáty. Tehdy je patrné prodloužení v testech APTT a zejména PT.

Od syndromu týraného dítěte je nutno odlišit nechtěné otravy. Těžké krvácivé projevy bývají spojeny s požitím tzv. superkumarinů, kam patří dříve často používané deratizační prostředky. Klinický i laboratorní obraz je obdobný jako při předávkování kumariny, avšak poločas látky není ve dnech, jako u kumarinů, ale v týdnech až měsících. U dospívajících se pak s požitím těchto jedů můžeme setkat i při pokusech o sebevraždu. Léčba vyžaduje hospitalizaci, opakované dlouhodobé podávání antidota ve formě vitaminu K a substituční léčbu ČZP event. PCC.

23.8 Krvácivý stav či laboratorní výsledek?

Vzhledem k tomu, že velké procento dětských pacientů odesílaných k hematologickému vyšetření pro podezření na krvácivé onemocnění je odesíláno pro

prodloužení v testu APTT, považujeme za vhodné zmínit se i o tomto fenoménu.

V případě, že dítě ve své osobní anamnéze nemá žádné krvácivé potíže, či pouze epistaxe z jedné nosní dírky, v případě, že při pečlivě odebrané rodinné anamnéze rovněž nelze vyslovit podezření na krvácivé onemocnění v rodině, a v případě, že jediným laboratorním nálezem je prodloužený APTT, ve valné většině případů se nejedná o poruchu hemostázy a dítě ve svém dalším životě není ohroženo nadměrným krvácením a to ani při chirurgických výkonech.

Nejčastější příčinou prodloužení APTT je nespecifický inhibitor typu lupus antikoagulans (LA), který u dětí bývá přechodný a nebývá spojen ani s rizikem trombózy ani krvácivých komplikací. Při diagnóze tohoto inhibitoru je kromě již výše uvedené negativní osobní i rodinné anamnézy vhodné provést minimálně dva testy, jimiž lze prokázat, že se jedná o inhibitor typu LA – např. vyšetření APTT s aktinem (tedy s reagens necitlivým na LA) a naopak test APTT LA, který je k LA extrémně citlivý. Některé z vyšetření lze nahradit např. tzv. směsnými korekčními testy založenými rovněž na APTT.

Rozhodneme-li se vyšetřit i jednotlivé koagulační faktory, většinou nacházíme jejich nekonstantní pokles, a to zejména u FVIII, FIX, FXI a FXII. Tyto nálezy jsou rovněž dány přítomností inhibitoru a nevedou k vyššímu riziku krvácení.

Důvodem přítomnosti inhibitoru typu LA u dětí bývá nejčastěji infekce. Typickým příkladem je fokus infekce v adenoidní vegetaci (AV). Prodloužené APTT pak vede chirurga k obavě z adenotomie, avšak bez odstranění infekčního fokusu zřídka dojde k normalizaci APTT. Bludný kruh se tak uzavírá!

Každý případ je jistě potřeba posuzovat individuálně, avšak je v tomto případě na hematologovi, aby na základě správně provedeného vyšetření umožnil provedení chirurgického výkonu tam, kde to se zvýšeným rizikem krvácení spojeno není.

23.9 Závěr

Není možné na několika málo stranách popsat veškerá úskalí a zákoutí dětské hemostazeologie. Proto jsme se snažili v této kapitole vyzdvihnout ty problémy v oblasti krevního srážení, které se u dětí přece jen liší od problémů v dospělém věku. Věříme, že s pomocí informací obsažených v ostatních kapitolách této knihy bude poskytnut ucelený pohled na krevní srážení a jeho poruchu, tedy krvácení u člověka od narození až po stáří.

Literatura

1. ABILDGAARD, CF., et al. Treatment of hemophilia with glycine-precipitated FVIII. *N. Engl. J. Med.*, 1966, 275, p. 471.
2. ALVIN, BM., et al. Consultative hematology: hemostasis and transfusion issues in surgery and critical care medicine. In: *The American Society of Hematology Educational Program Book*. 1998, p. 320–341.
3. ARNOUT, J., et al. Antiphospoholipid antibodies: prothrombotic mechanism and laboratory diagnosis. In: ARNOUT, J., et al. *Thrombosis – Fundamentals and Clinical Aspects*. Leuven : University Press, 2003, p. 371–392. ISBN 90-5867-335-9.
4. ASTER, RH. Looping of platelets in the spleen: role in pathogenesis of „hypersplenic" thrombocytopenia. *J. Clin. Incest.*, 1966, 45, p. 645.
5. BRACKMANN, HH., et al. Massive factor VIII infusion in haemophiliac with FVIII antibodies, high responder. *Lancet*, 1977, 2, p. 933.
6. EZEKOWITZ, A., et al. Additional corrections: interferon for hemangiomas of infancy. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, p. 595.
7. GEORGIE, JN., et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practise guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*, 1996, 88, p. 3.
8. HAISLEY-ROYSTER, D., ADAMS, O., ENJOLRAS, IJ. *Treatment of Kasabach-Merritt syndrome with vincristine: A retrospective study of 15 patients.* 13th Workshop on vascular anomalies, International society for the study of vascular anomalies, Montreal, 10th–13th May 2000, Abstract p. 29.
9. JOSSO, F. Severe epistaxi in hemorrhagic syndromes (excepting Rendu-Osler disease). *Ann. Otol. Chir. Cervicofac.*, 1976, 93, p. 15.
10. KANTOR, G., HUCHET, A., REMY, S., PAUILLAC, M., MANSIR, T., BARRAT, P., SARLANGUE, J., BUI, BN. Radiotherapy for a massive hepatic hemangioma in a six-week-old infant. *Cancer Radiother.*, 1999, 3(6), p. 503–507, UI: 20095628.

11. LEVI, M., et al. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur. J. Clin. Incest.*, 1997, 27, p. 3–9.
12. LILLEYMAN, JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura: Paediatric Hematology Forum of the British Society of Hematology. *Arch. Dic. Child.*, 1994, 71, p. 251.
13. MONAGLE, P., CHAN, A., MASSICOTTE, P., CHALMERS, E., MICHELSON, AD. Antithrombotic Therapy in Children. *Chest*, 2004, 126, p. 645S–687S), [on line] http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/126/3_suppl/645S.
14. MONTGOMERY, R., et al. Hemophilia and von Willebrand Disease. In: NATHAN, D., ORKIN, S. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 5th ed., 1998, p. 1631–1644. ISBN 0-7216-5951-9.
15. NATHAN, D., ORKIN, S. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 5th ed., 1998. ISBN 0-7216-5951-9.
16. NIEMINEN, I., et al. Acute autoimune thrombocytopenic purpura following measles, mumps, and rubella vaccination. *Acta Pediatr.*, 1993, 82, p. 267.
17. PEGELS, JC., et al. Pseudothrombocytopenia: an immunologic study on platelet antibodies dependent on ethylene diamine tetra-acetate. *Blood*, 1982, 59, p. 157.
18. RODEGHIRO, F., et al. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood*, 1987, 69, p. 454.
19. ROSENBERG, A., et al. The Newborn infant. In: HAGERMAN, R. *Current Paediatric Diagnosis and Treatment.* 11th ed., 1993, p. 60–61. ISBN 0-8385-1440-5.
20. ROSTOKER, G., et al. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Schoenlein-Henoch Purpura. *Ann. Intern. Med.*, 1994, 120, p. 476.
21. SWING, NP., et al. Induction of immune tolerance to factor VIII in haemophiliacs with inhibitor. *JAMA*, 1988, 259, p. 65.
22. VAN HOF, J., et al. Pulse methylprednisolone therapy for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Pediatr.*, 1988, 113, p. 563.
23. WALKER, J., et al. Idiopathic thrombocytopenia, initial illness and long-term followup. *Arch. Dis. Child.*, 1984, 59, p. 316.

2.0.2 PŘÍLOHA 2

Samková A, **Blatný J**, Fiamoli V, Dulíček P, Pařízková F.

Significance and causes of abnormal preoperative coagulation test results in children.

Haemophilia. 2012;18(3):e297-301.

Impact factor v roce 2012 – 3,17

Význam a stěžejní body publikace:

- soubor 274 hodnocených dětí odeslaných k vyšetření pro abnormální screeningové hemokoagulační testy je největší v ČR
- u >50% dětí se při opakování abnormální screeningový test nepotvrdil a u téměř 80% z těch, kde byla patologie screeningového testu potvrzena, nebyla nalezena žádná klinicky závažná porucha krevního srážení
- důkladná osobní a rodinná anamnéza je důležitější, než provádění předoperačních screeningových vyšetření koagulace. Koagulační vyšetření je třeba provést tam, kde je pozitivní anamnéza

Většina pacientů v práci zmiňovaných pocházela z pracoviště uchazeče, který se na přípravě rukopisu signifikantně podílel.

ANNEX 2

Samková A, **Blatný J**, Fiamoli V, Dulíček P, Pařízková F.

Significance and causes of abnormal preoperative coagulation test results in children.

Haemophilia. 2012;18(3):e297-301.

Impact factor in 2012 – 3,17

Main points/highlights of the publication:

- 274 children referred for abnormal coagulation tests; largest cohort assessed in CZ
- in >50% of these children, no abnormality confirmed when tests repeated; in almost 80% of those with repeatedly abnormal screening tests no significant pathology found
- thoroughly taken family and personal history is more important, than routine coagulation screening; detailed investigation should be made in those with positive history, though

Most of the patients reported here were referred to the candidate's centre. Candidate substantially contributed to the manuscript.

Haemophilia

Haemophilia (2012), **18**, e297–e301 DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02665.x

ORIGINAL ARTICLE *Paediatrics*

Significance and causes of abnormal preoperative coagulation test results in children

A. SAMKOVÁ,* J. BLATNÝ,† V. FIAMOLI,† P. DULÍČEK‡ and E. PAŘÍZKOVÁ*

**Department of Pediatrics, University Hospital, Charles University, Hradec Kralove; †Department of Pediatrics Hematology, Children's University Hospital, Masaryk University, Brno; and ‡Department of Clinical Hematology, University Hospital, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic*

Summary. To prevent bleeding related to adenoidectomy and tonsillectomy, coagulation screening tests were, until recently, performed routinely in the Czech Republic for all paediatric patients. The aim of this study was to evaluate benefit of preoperative coagulation screening tests in children. We retrospectively analysed laboratory and clinical data of children referred for abnormal preoperative coagulation test results (aPTT, PT) to the outpatient haematology clinic. A total of 274 paediatric patients were retrospectively evaluated due to abnormal preoperative coagulation tests results. In 140 of 274 patients (51.1%), coagulation tests were normal on repeated testing in a specialized haematology clinic. Ten patients had decreased factor XII. Five patients had a suspected bleeding disorder which was confirmed in two of them. One patient had low levels of von Willebrand factor, and one patient had mild factor VII deficiency. Both these patients had positive personal and/or family history of bleeding. Each case history was taken individually, without use of standardized questionnaires. Bleeding complications were not observed, and coagulation factor replacement was not needed perioperatively in our cohort. The majority of abnormal findings in aPTT and PT appeared only transiently. All the bleeding disorders found in our cohort of patients were mild in nature. Our findings provide supportive evidence for the current national Czech recommendation: laboratory coagulation screening should be performed only in patients with positive family and/or personal bleeding history.

Keywords: bleeding, children, coagulation, disorder, preoperative

Introduction

Selected ENT (ear- nose- and throat) surgeries are associated with an increased risk of bleeding. Bleeding complications after adenoidectomy (AT) occur with an incidence of less than 1% [1], whereas tonsillectomy (TE) is associated with significant bleeding in about 3% of cases [2–4]. To identify patients with impaired haemostasis and to prevent potentially life-threatening bleeding, coagulation screening tests may be routinely performed on all paediatric patients prior to these surgical interventions. Preoperative screening was managed in a similar fashion in the Czech Republic until 2010. However, at this time, revised guidelines from the Czech society of Otorhinolaryngology and Head and Neck surgery recommended that the routine preoperative coagulation screening could be replaced by a bleeding questionnaire. We aimed to review the benefit of coagulation screening tests in children undergoing ENT surgery, as we are of the opinion that the bleeding is often caused by local and/or surgical conditions rather than coagulation disorders, and thus, the coagulation screening tests provide information of low clinical specificity and significance (especially the aPTT) in asymptomatic children. In addition, the benefit of bleeding history taken during the preoperative interview was evaluated. According to Licameli *et al.*, [5] a positive preoperative bleeding questionnaire followed by coagulation tests has a good ability to predict bleeding tendency. The aim of our study was to evaluate the ability of preoperative coagulation screening tests to predict bleeding complications as well as to identify the most frequent causes of prolonged aPTT and PT in our cohort of patients.

Correspondence: Aneta Samková, Department of Pediatrics, University Hospital, Sokolska 581, Hradec Kralove, 50005 Czech Republic.
Tel.: 00420495833752; fax: 00420495832100;
e-mail: anetasamkova@atlas.cz

Accepted after revision 1 September 2011

Materials and methods

We retrospectively analysed data from 274 consecutive children, who were referred to the outpatient

© 2011 Blackwell Publishing Ltd

haematology clinic in two Czech university hospitals (Brno, Hradec Králové) for abnormal preoperative coagulation test results between September 2008 and September 2009. During their visit in the clinic, we also asked parents about the history of bleeding symptoms in their child as well as any family history of bleeding symptoms and/or disorders. No standardized questionnaire was used. With regard to the criteria for positive bleeding history, we evaluated any bleeding disorder in the family or bleeding symptoms except trivial symptoms in the family history (sporadic epistaxis in parents during childhood, which resolved spontaneously). The coagulation tests (aPTT/PT) were repeated in all referred patients, and if the abnormal results were confirmed, we performed specific coagulation factor assays. In patients with prolonged aPTT, levels of factor VIII, factor IX, factor XI, factor XII and ristocetin cofactor activity (vWF:RiCo) were tested. In the case of the latter, we also tested for von Willebrand factor antigen (VWF Ag). In patients with prolonged prothrombin time (PT), levels of factor VII, factor V and factor X were tested. If both screening tests were abnormal, factor V and X activities were assessed. Assay for factor II was not tested in asymptomatic patients due to extreme rarity of this deficiency. In case of confirmed factor deficiency, the factor assay was repeated within 2–20 months. Coagulation tests in University Hospital Hradec Králové were performed using STA-R and STA-Compact (Diagnostica Stago S.A.S., Asnières sur Seine, France) with the following reagents: aPTT – PTT Automate 10 (Diagnostica Stago), mixture studies aPTT – PTT Automate 10 and Coag Norm (Diagnostica Stago), aPTT LA – PTT-LA – with high lupus anticoagulant sensitivity (Diagnostica Stago), PT – DG-PT (Grifols, S.A., Sant Cugat del Vallčs, Barcelona, Spain), factor V – STA Deficient V (Diagnostica Stago), DG-PT (Grifols), factor VII – DG-FVII, DG-PT (Grifols), factor X – STA Deficient X (Diagnostica Stago, DG-PT (Grifols), factor VIII – DG-FVIII (Grifols), C.K. Prest 5 (Diagnostica Stago), factor IX – DG-FIX (Grifols), C.K. Prest 5 (Diagnostica Stago), factor XI – DG-FXI (Grifols), C.K. Prest 5 (Diagnostica Stago), factor XII – DG-FXII (Grifols), C.K. Prest 5 (Diagnostica Stago), vWF RiCo – Ristocetin Cofactor Kit (Helena Biosciences, Gateshead - Tyne and Wear, United Kingdom) and vWF antigen – STA-LIATEST vWF. In University Hospital Brno assessment of aPTT, aPTT with actin and PT was performed on the coagulation automate Amax Destiny Plus with these reagents: PT – TriniClot PT Excel S (Trinity Biotech Trinity Biotech Plc, Co Wicklow, Ireland), aPTT - TriniClot aPTT HS with high lupus anticoagulant sensitivity (Trinity Biotech) and aPTT actin – Actin FS activated PTT Reagent with low lupus anticoagulant sensitivity. VWF:RiCo test was performed using Ristocetin Cofactor Assay Kit (Helena Biosciences). Specific factor assays and von Willebrand factor antigen assay were performed on the automated analyser STA-R (Diagnostica Stago) using the following reagents: factor V – STA Deficient V (Diagnostica Stago), factor X – STA Deficient X (Diagnostica Stago), factor VII – DG-FVII (Grifols), factor VIII – DG-FVIII (Grifols), factor FIX – DG-FIX (Grifols), factor XI – DG-FXI (Grifols), factor XII – FXII Deficient Plasma (Hyphen BioMed SAS, Neuville-Sur-Oise, France) and vWF antigen – STA-LIATEST vWF (Diagnostica Stago). Age-dependent reference ranges were used as appropriate [6]. We used retrospectively collected anonymized data taken from the clinical records of two centres. In accordance with state legal requirements, approval from an ethics committee was neither needed nor requested.

Results

A total of 274 consecutive paediatric patients were tested for abnormal preoperative coagulation tests in two university hospitals in the specified 1-year period. Elective ENT surgery was the most frequent reason for coagulation tests – 272 patients (259 AT, five TE, two AT+TE, two otoplasty, one nasal polypectomy, one lateral cervical cyst excision, one cleft palate surgery and one tympanostomy). Two patients had coagulation tests before excision of a sacral dimple.

Coagulation test results

Of the original 274 referred patients, 142 (51.8%) had either normal coagulation tests on repeated testing in the haematology clinic (140 patients – 51.1%) or the haematologist evaluated the initial values as normal for given age and the tests were not repeated (two patients – 0.7%). Eight children with prolonged aPTT were not tested for factor deficiencies as a specific bleeding disorder was unlikely, based on incomplete correction of aPTT in 'mixture studies' as well as on the patient's negative personal and family history, which excluded clinically relevant bleeding disorders. Lupus anticoagulant was suspected in these patients. In the remaining 124 of 274 patients, coagulation factor assays were performed (Fig. 1). A total of 105 (84.7%) of these patients had abnormal aPTT, 13 (10.5%) children had abnormal PT and in 6 (4.8%) of them, both tests were abnormal.

Ninety-nine patients of the 124 (79.8%) children tested for factor deficiency had all investigated coagulation factor activities within the normal ranges. Twenty-five patients (20.2%) had decreased activity of at least one coagulation factor.

One patient had low von Willebrand factor activity (vWF:RiCo: 35.8%; 16%) and decreased von Willebrand factor antigen (30%; 27%). She did not have any bleeding symptoms. Her mother suffered from epistaxis, but had never been tested for von Willebrand disease. One patient had confirmed mild factor VII deficiency

 © 2011 Blackwell Publishing Ltd

(28%; 39%). He suffered from repeated epistaxis and easy bruising. Epistaxis was also present in his father and grandmother. Both patients were retested, and deficiency of the respective factors was confirmed. The parents of one child with low factor VII (34% of activity) declined our offer to repeat the testing, because the girl currently has no bleeding problems and they did not want to stress the child with repeated blood sampling. Similarly, the parents of another child with low ristocetin cofactor (activity of 11%) preferred not to retest their child. One child with low ristocetin cofactor activity (19%) was lost from further follow-up, and we were not able to repeat the assay (Table 1). No other clinically relevant bleeding disorders were revealed in the cohort of tested patients.

Ten patients had decreased factor XII (0–32%) only, including two children with confirmed severe factor XII deficiency with activity of 0%. The test for factor XII was not repeated in eight patients with mild factor deficiency, because of the low clinical significance of such a coagulation abnormity.

We repeated the factor activity assays in 12 patients with low activity of factors other than factor XII several months (2–20 months) after the initial finding. Seven of those patients had only transient factor deficiency (three Von Willebrand factor, three factor VIII and one factor VII). A further cohort of three patients similarly had only transiently decreased activity of more than one coagulation factor.

All the children with confirmed factor deficiencies underwent the surgery with non-specific prophylactic measures administrated systemically – etamsylate (DICYNONE, Sanofi Winthrop Industrie, Quétigny, France) and/or aminoethylbenzoic acid (PAMBA, Nycomed GmbH, Singen, Germany). No bleeding complications were observed in any of these patients.

Personal and/or family history for bleeding

Twenty-four of 274 children (8.8%) had positive personal or family bleeding history. Two patients of 24 (8.3%) with positive bleeding history had confirmed bleeding disorders. Three patients with suspected, but not confirmed bleeding disorders had a negative bleeding history.

Discussion and Conclusion

Just over half (51.1%) of patients referred for prolonged aPTT and/or PT were not confirmed on repeated testing. This is in accordance with previously published data [7,8]. We can speculate that the reason for this may perhaps be a high incidence of transient non-specific inhibitors or antiphospholipid antibodies in the paediatric population with frequent infections [9]. The influence of preanalytic errors in primary testing also cannot be ruled out. In the vast majority (79.8%) of our patients with confirmed abnormal screening tests, we did not find any factor deficiency. This is consistent with the previous findings of Kitszel and Shaw [7,10].

Most of the identified factor deficiencies were only transient. The frequency with which transient decreases of coagulation factor activity in otherwise healthy persons could cause a significant bleeding tendency remains unclear, but we did not record any peri- or postoperative bleeding complications in such patients. However, these patients have been on supportive pro-haemostatic treatment perioperatively or have been operated after spontaneous correction of factor deficiency. These preventive measures might be responsible for such a favourable clinical outcome, where patients neither needed any specific treatment nor factor replacement therapy.

We found five children with possible mild bleeding disorder of unclear clinical significance, but we were able to confirm the finding in only two cases. In the other three cases, we cannot exclude a bleeding disorder. The clinical significance of diagnosis of factor VII deficiency in those two patients (FVII around 30%) is still controversial, because levels of 10–15% are thought to be haemostatic in surgery or bleeding episodes [11]. Three patients with possible von Willebrand disease (VWD) underwent surgery on supportive

Table 1. Factor deficiencies.

	Deficiency	Screening test (ratio)	1st factor result (%)	2nd factor result (%)	Personal history	Family history	Surgery	Haemostatic support	Bleed
1	VWF	aPTT 1.5	35.8	16	0	Mother epistaxis	AT	PAMBA, etamsylate*	0
2	FVII	PT 1.49	28	39	Epistaxis	Father epistaxis	TE	PAMBA	0
3	VWF	aPTT 1.31	20	85.8	0	0	AT	PAMBA, etamsylate*	0
4	VWF	aPTT 1.4	35	80	AT bleeding	Mother epistaxis	reAT	PAMBA, etamsylate*	0
5	VWF	aPTT 1.25	26.8	78	0	0	AT	PAMBA, etamsylate*	0
6	FVIII	aPTT 1.56	16	46	0	Mother epistaxis	AT	PAMBA, etamsylate†	0
7	FVIII	aPTT 2.28/1.48	14	44	0	0	AT	PAMBA, etamsylate†	0
8	FVIII	aPTT 1.28	29	162	0	0	AT	PAMBA, etamsylate†	0
9	FVII	PT 1.7	24	47	0	0	LCC	PAMBA, FFP	0
10	FVII	PT 1.47	34		0	0	AT	PAMBA, etamsylate	0
11	VWF	aPTT 1.29	11		0	0	AT	PAMBA, etamsylate*	0
12	VWF	aPTT 1.61	19		0	0	AT	PAMBA, etamsylate*	0

VWF deficient patients, factor results refer to VWF:RiCo assay. FFP, fresh frozen plasma; LCC, lateral cervical cyst excision.
*vWF/FVIII concentrate would be used in case of bleeding (as desmopressin is not registered and is not available in the Czech Republic).
†Surgery was performed after the second factor testing.

© 2011 Blackwell Publishing Ltd

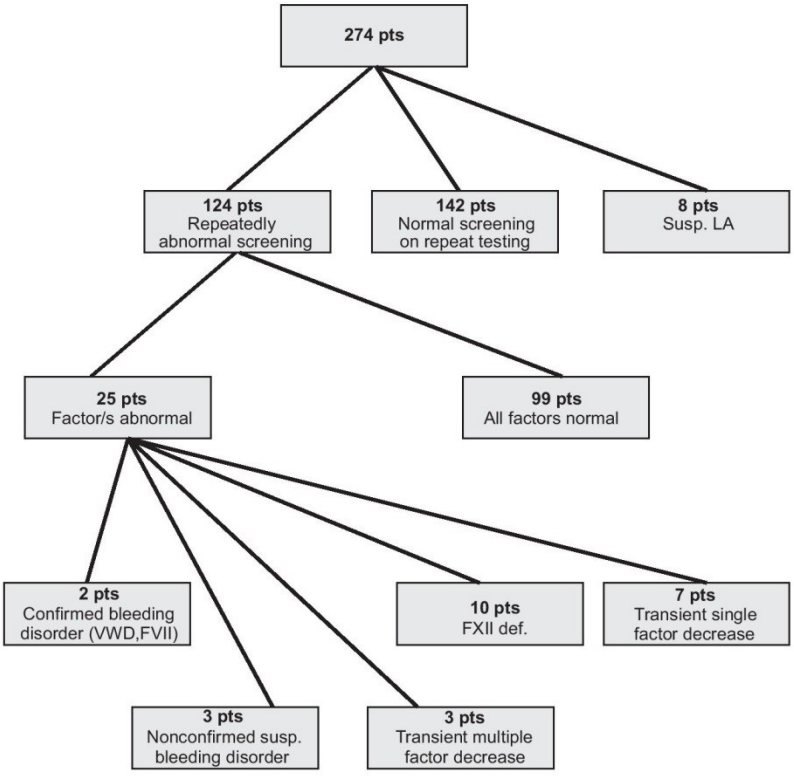


Fig. 1. Coagulation results.

pro-haemostatic and antifibrinolytic treatment. The lack of requirement for specific treatment during and after adenoidectomy indicates a mild phenotype of VWD. None of our five patients with suspicious bleeding disorder (FVII deficiency, VWD) experienced clinically significant bleeding during their ENT surgery.

We are aware of the limitations of this study, which is mainly influenced by the design. It is a retrospective study based on analysis of data available from clinical records. We cannot exclude some of the rare deficiencies like factor II, because such a detailed investigation would be beyond the scope of our study. However, according to the clinical outcome of our patients (no bleeding complications), we believe we did not miss any clinically significant disorders.

This study provides more evidence that clinically significant bleeding disorders are very rare among asymptomatic patients with abnormal screening coagulation results. When found that these are usually mild and with no need of specific perioperative treatment.

Our findings support the current Czech recommendations that thorough family and personal bleeding history can replace routine coagulation tests in preoperative screening. Coagulation testing should be performed only in patients with positive bleeding history.

Acknowledgements

AS, JB, VF performed the research. AS, PD, EP designed the study. AS, VF analysed the data. AS, JB wrote the paper. We thank Catherine McGrath for linguistic review.

Disclosures

The authors stated that they had no interests which might be perceived as posing a conflict or bias.

References

1 Schwaab M, Hansen S, Gurr A, Dazert S. Significance of blood tests prior to adenoidectomy. *Laryngorhinootologie* 2008; **87**: 100–6.

2 Windfuhr JP, Chen YS. Hemorrhage following pediatric tonsillectomy before puberty. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; **58**: 197–204.

3 Windfuhr JP, Chen YS. Post-tonsillectomy and -adenoidectomy hemorrhage in nonselected patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; **112**: 63–70.

4 Školoudík L, Dufek Z, Vokurka J, Čelakovský P. Krvácení po tonzilektomii. *Otorinolaryng a Foniat* 2005; **54**: 42–6. ISSN: 1210-7867.

5 Licameli GR, Jones DT, Santosuosso J, Lapp C, Brugnara C, Kenna MA. Use of a preoperative bleeding questionnaire in pediatric patients who undergo adenotonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; **139**: 546–50.

6 Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V *et al.* Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006; **95**: 362–72.

7 Kitszel A, Poznańska M, Krawczuk-Rybak M. Analysis of an abnormal coagulation profile in

© 2011 Blackwell Publishing Ltd

children qualified for adenoidectomy/tonsilectomy. *Otolaryngol Pol* 2007; **61**: 158–61.

8 Kang J, Brodsky L, Danziger I, Volk M, Stanievich J. Coagulation profile as a predictor for post-tonsillectomy and adenoidectomy (T + A) hemorrhage. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; **28**: 157–65.

9 Frauenknecht K, Lackner K, von Landenberg P. Antiphospholipid antibodies in pediatric patients with prolonged activated partial thromboplastin time during infection. *Immunobiology* 2005; **210**: 799–805.

10 Shaw PH, Reynolds S, Gunawardena S, Krishnamurti L, Ritchey AK. The prevalence of bleeding disorders among healthy pediatric patients with abnormal preprocedural coagulation studies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; **30**: 135–41.

11 Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA *et al.* The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; **10**(5): 593–628.

© 2011 Blackwell Publishing Ltd

2.1 Vrozené krvácivé stavy (zejména, ale nejen u dětí)

2.1.1 Hemofilie – klinicky nejvýznamnější vrozená porucha krevního srážení; její diagnostika, léčba a komplikace

Hemofilie je onemocnění známé lidem od nepaměti, byť název „hemofilie“ použil poprvé až Schönlein v roce 1820. Již v Talmudu je uvedeno, že se malým chlapcům nesmí provádět obřízka, pakliže jejich dva starší bratři po tomto zákroku zemřeli. Hemofilií trpělo s jistotou či pravděpodobně i mnoho slavných osobností. Uvažuje se dokonce, že ztrpčovala život i Čingischánovi. Nejznámější rodinou spojovanou s hemofilií (v daném případě s hemofilií B) byla rodina anglické královny Viktorie, jejíž děti a vnoučata ji rozsela do mnoha evropských šlechtických rodin. Skrze careviče Alexeje, syna posledního ruského cara Mikuláše II. a jeho ženy Alexandry Fjodorovny, pak hemofilie zasáhla i dějiny Ruska a mnozí spekulují, že měla i podíl na tehdejších politických změnách a nepřímo tak přispěla k vítězství komunismu v této zemi. (Mimo jiné i hemofilií těžce zkoušená carská rodina pravděpodobně podcenila závažnost dané historické situace). To jsou však pouze spekulace...

Hemofilie A je dědičný nedostatek/chybění koagulačního FVIII, hemofilie B pak FIX. Název hemofilie C pro nedostatek FXI se již nepoužívá. Incidence hemofilie A je cca 1:5 000 narozených chlapců, hemofilie B pak cca 1:30 000 narozených chlapců. Hemofilií trpí po výtce muži, ženy postižený gen nesou (přenašečky), ale většinou nemají příznaky nemoci. Dědičnost této choroby je gonozomálně recesivní. Všechny dcery postiženého muže jsou přenašečky a všichni jeho synové jsou zdraví. 50% synů přenašečky jsou hemofilici a 50% jejich dcer jsou přenašečky.

Jak bylo již řečeno, pojem hemofilie se začal používat až v první polovině 19. století. V roce 1893 bylo poprvé popsáno, že osoby s hemofilií mají prodloužený čas srážení plné krve. Následně bylo zjištěno, že se tento čas normalizuje přidáním krve zdravého jedince. Deficit FVIII jako příčina hemofilie A byl odhalen v roce 1947 a o pět let později byla identifikována i příčina hemofilie B. Začátek průmyslové výroby koncentrátů koagulačních faktorů lze datovat do roku 1965. V České republice, stejně jako v ostatních částech bývalého „socialistického tábora“ však koncentráty faktorů krevního srážení k dispozici nebyly. Moderní léčba se zde rozvinula až se změnou politického režimu.

V současné době jsou v České republice osoby s hemofilií a podobnými onemocněními diagnostikovány, dispensarizovány a léčeny v sítí hemofilických center. Tato centra mají dvě úrovně (léčebné a komplexní centrum) a spolupracují v rámci celonárodní platformy Českého národního hemofilického programu (www.cnhp.registry.cz, viz kapitola ČNHP). Komplexní hemofilická centra jsou součástí CVSHP.

Zejména pro osoby s těžkou formou hemofilie je zlatým standardem léčby profylaxe – opakované nitrožilní podávání chybějícího faktoru krevního srážení ve snaze nejen léčit, ale zejména předcházet krvácení, která u hemofilie bývají nejčastěji do kloubů a svalů. U dětí je pak za ideál považována profylaxe primární, která je zahajována po prvním kloubním krvácení, ne však později, než před ukončením druhého roku života. Dle stávajících národních doporučení jsou lékem volby u dětí s hemofilií rekombinantní přípravky (vyrobené bez jakéhokoli kontaktu s lidskou či zvířecí bílkovinou), které se považují za nejbezpečnější stran rizika přenosu infekčních chorob.

Stejně jako každý lék, podléhají i faktory krevního srážení v lidském těle jisté farmakokinetice. Na rozdíl od většiny standardních syntetických léčiv je však farmakokinetika (PK – Pharmacokinetics) koncentrátů krevního srážení velmi variabilní. Inter-individuální rozdíl v eliminačním poločase (T1/2 – Elimination half-life) může přesahovat i 200% a je tak velmi obtížné zajistit efektivní léčbu pro všechny osoby s hemofilií pomocí unifikovaného dávkování, které vychází především z hmotnosti pacienta. To odráží i četná doporučení, kdy např. doporučená dávka FVIII pro profylaxi krvácení u hemofilie A se pohybuje v rozmezí 20 – 40 IU/kg hmotnosti. V současné době jsme svědky změny léčebného paradigmatu hemofilie. Dříve dominující strategie „One size fits all“ je nyní nahrazována individuálním, personifikovaným režimem, který se snaží léčbu „ušít na míru“ každému jednotlivci. Aby to bylo možné, provádí se u osob s hemofilií vyšetřování farmakokinetiky a na základě jeho výsledku je pak léčba modifikována. Daří se tak optimálně sladit způsob a efekt léčby se způsobem života a požadavky daného jedince. Nezanedbatelný je i ekonomický přínos, neboť s pomocí farmakokinetického vyšetření lze docílit i optimální distribuce léčiv v rámci dané populace.

Zprvu prováděné vyšetření klasické PK (nutnost 5 – 10 odběrů v průběhu 48-72 h) je stále častěji nahrazováno vyšetřením za použití statistického modelu dle T. Bayese, tzv. „Populační farmakokinetikou“ (PoPK – Population Pharmacokinetics). S pomocí sofistikovaných softwarových řešení (např. databáze WAPPS do jejíhož pilotního projektu byla skrze ODH FN Brno zapojena i Česká republika; blíže viz https://www.wapps-hemo.org) tak k vyšetření PK postačí 2-3 odběry a vyšetření lze provést ambulantně. V rámci ČR patří prvenství v použití a rozvoji farmakokinetického přístupu k léčbě hemofilie právě pracovišti uchazeče. Nástroje pro hodnocení farmakokinetiky léčby hemofilie jsou zakomponovány i do registru ČNHP (viz kapitola ČNHP)

Poté, co se podařilo zavedením vícestupňové inaktivace virů při výrobě plazmatických koncentrátů a/nebo stále častějším používáním koncentrátů rekombinantních prakticky eliminovat infekční riziko spojené s léčbou hemofilie (v minulosti se v řadě zemí světa hemofilici nakazili virem HIV v souvislosti s koncentráty koagulačních faktorů vyráběnými z lidské plazmy), zůstává hlavní komplikací léčby hemofilie vznik tzv. „inhibitorů“ Jedná

se o neutralizující alloprotilátky, které se mohou vyvinou jako reakce na léčebně podávané koncentráty faktorů krevního srážení. Tato komplikace je častá zejména u hemofilie A a podle literárních údajů se vyvine u 20-35% před tím neléčených pacientů (PUPs – Previously Untreated Patients) s těžkou hemofilií A. Bylo vysloveno podezření, že velmi čisté rekombinantní přípravky jsou spojeny s vyšším rizikem výskytu této komplikace, ale tato domněnka zatím nebyla potvrzena. Ani nedávno publikovaná studie SIPPET (Peyvandi F et al. N Engl J Med. 2016; 374: 2054–64.) nepřinesla přesvědčivé důkazy.

Osoby, které vyvinou inhibitor, nemohou být dále léčeny standardními koncentráty faktorů krevního srážení. V současné době je jedinou možností, jak u nich léčit, případně i předcházet krvácení, podávání preparátu s tzv. „by-passovou“ aktivitou. Jedná se o léky (rFVIIa – rekombinantní aktivovaný faktor VII, nebo aPCC – aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu), které jsou schopny obejít, resp. přemostit chybějící koagulační aktivitu FVIII případně FIX a obnovit dostatečnou tvorbu trombinu. Přes nesporné zlepšení možností léčby osob s inhibitory při použití těchto léčiv není jejich hemostatická aktivita plně srovnatelná se stavem, kdy je osoba s hemofilií bez inhibitoru léčena standardními preparáty. Počet i závažnost krvácení je u hemofilie s inhibitorem vždy významně větší. To vede nejen k horší kvalitě života, ale k daleko větším rizikům s nemocí spojeným (včetně život ohrožujících krvácení); o extrémní finanční náročnosti takové léčby ani nemluvě. Proto je, zejména u dětí, primární snaha inhibitor eliminovat. K tomu slouží tzv. „Imunotoleranční léčba“ (ITT – Immune tolerance Treatment, nebo také ITI – Immune Tolerance Induction). Její úspěšnost se pohybuje kolem 70-80%. Podle stupně rizika a závažnosti inhibitorů se volí rozdílné režimy ITT – od nízce dávkovaného 50 IU/kg FVIII obden až po vysoce dávkovaný (2 x denně 100 IU/kg FVIII), tzv. „Bonnský protokol“, jehož součástí je nejen vlastní ITT, ale i prevence krvácení pomocí aPCC s cílem nejen omezit rizika krvácení, ale také eliminovat jakékoli rizikové situace, které by mohly úspěšnost imunitní tolerance snížit. V České republice je ITT nabídnuta všem dětem s hemofilií A s inhibitorem, u nichž je indikována. Péče o osoby s hemofilií a inhibitorem je soustředěna do komplexních hemofilických center v rámci CVSHP. V dětském hemofilickém centru FN Brno tak často probíhá tolerance i několika pacientů současně.

2.1.1.1 PŘÍLOHA 3

Blatný J, Komrska V, Blažek B et al.

Co vše se v naší zemi změnilo v péči o děti s hemofilií od roku 1989?

Postgraduální medicína. 2010;12(2):190-196.

Význam a stěžejní body publikace:

- zhodnocení změn úrovně péče o děti s hemofilií v ČR od roku 1989 do roku 2008
- demografické údaje o populaci českých dětí s hemofilií v době publikace
- léčba hemofilie: účinnost, bezpečnost a komplikace

Tato práce byla prvním publikovaným komplexním pediatrickým výstupem z registru ČNHP, potažmo databáze HemIS.

ANNEX 3

Blatný J, Komrska V, Blažek B et al.

What has changed in the care for children with haemophilia in our country since 1989?

Postgraduální medicína. 2010;12(2):190-196.

Main points/highlights of the publication:

- critical assessment of the changes in haemophilia care in CZ from 1989 till 2008
- demographics of children with haemophilia in CZ at the time of publication
- haemophilia treatment: efficacy, safety, complications

The first complex paediatric report published on this topic in CZ based on CNHP registry data.

Co vše se v naší zemi změnilo v péči o děti s hemofilií od roku 1989

MUDr. Jan Blatný, Ph.D., MUDr. Vladimír Komrska, CSc., MUDr. Bohumír Blažek, doc. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D. MUDr. Jiří Hak, MUDr. Pavel Timr, MUDr. Zdenka Černá, MUDr. Daniela Procházková, Ing. Petr Brabec, prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

pro a jménem Pracovní skupiny pro dětskou hematologii (PSDH) ČLS JEP

Souhrn

Autoři shrnují dostupné informace o léčbě hemofilie u dětí dostupné k datu publikace a popisují vývoj a současný stav péče o děti s hemofilií v České republice. Česká republika s 10,3 miliónu obyvatel je domovem zhruba 800 osob s hemofilií. Čtvrtina z nich jsou děti ve věku do 19 let. Od 90. let minulého století, kdy se i pro naši zemi otevřela možnost léčby koncentráty faktorů krevního srážení, se péče o osoby s hemofilií dostala na úroveň srovnatelnou s ostatními zeměmi EU. Domácí léčba je dostupná všem a všem dětem s těžkým fenotypem hemofilie je rovněž nabídnuta bezpečná profylaktická léčba. Medián počtu krvácení u dětí s těžkou hemofilií na profylaktické léčbě je 4 krvácení ročně. 23 % dětí s hemofilií v roce 2008 nekrvácelo ani jednou. Léčba je vedena v 90 % koncentráty vyráběnými z lidské plazmy, ale počet pacientů léčených rekombinantními přípravky se trvale zvyšuje. Prevalence inhibitorů v dětské populaci byla ke konci roku 2008 3 %. Český národní hemofilický program, do něhož jsou zapojena všechna hemofilická centra v zemi, by se v budoucnu měl stát garancí dalšího a trvalého zlepšování péče o osoby s hemofilií.

Klíčová slova

hemofilie • děti • krvácení • rekombinační • inhibitor • Česká republika

Summary

Blatný, J., Komrska, V., Blažek, B., Pospíšilová, D., Hak, J., Timr, P., Černá, Z., Procházková, D., Brabec, P., Penka, M. What has changed in the care of children with hemophilia in our country since 1989?
Authors critically review published data available on care of children with haemophilia to date. They also describe the evolution as well as the current state of the haemophilia care in The Czech Republic. The Czech Republic with its 10,3 million inhabitants is the home country for about 800 persons with haemophilia – one fourth of them are children and adolescents under 19 years of age. Since 90's of the last century, when factor concentrates had become available also in our country, haemophilia care is constantly improving and is currently – based on data available – comparable with other EU member states. Home treatment is available for all persons with haemophilia and prophylactic treatment with factor concentrates is offered to all children with severe phenotype of haemophilia. Czech children with severe haemophilia on prophylaxis bleed only 4/year in median. Twenty-three percent of all Czech children with haemophilia had no bleeding at all during 2008. Ninety percent of our children are treated with plasma derived factor concentrates, but the number of recombinant factors used is constantly increasing. Prevalence of inhibitors updated in 2008 was only 3 % within paediatric haemophilia population. Czech National Haemophilia Programme, which is being currently established and involves all haemophilia centres nationwide, shall become a guarantee for further and constant improvement of haemophilia care in The Czech Republic.

Key words

haemophilia • children • bleeding • recombinant • inhibitors • Czech Republic

Historický úvod

Česká republika, rozkládající se na 79 000 km^2 s populací 10,3 miliónu obyvatel, je domovem zhruba osmi set osob, které trpí vrozeným nedostatkem faktoru VIII nebo IX. Přibližně čtvrtina z těchto osob jsou děti ve věku do 19 let. Bez léčby vede hemofilie k závažnému poškození zdraví, zejména pak pohybového aparátu, a signifikantně zkracuje očekávanou dobu života a zhoršuje jeho kvalitu. Hemofilii v současné době neumíme vyléčit, ale umíme ji léčit tak, že kvalita života těch, kterým je správná léčba poskytnuta, je srovnatelná s kvalitou života zdravých lidí. Tato léčba je velmi nákladná, ale nesmírně účinná. Díky ní umíme předejít tomu, aby lidé s hemofilií předčasně odcházeli do invalidního důchodu nebo měli jiná závažná zdravotní omezení.
Nebylo tomu tak ale vždy! V nedávné minulosti, před rokem 1989, nebyly kon-

centráty faktorů krevního srážení v naší zemi k dispozici a lidé s hemofilií museli být léčeni dlouhotrvajícími transfúzemi plazmy a/nebo kryoprecipitátu. O domácí léčbě či o léčbě mimo nemocnici nemohla být ani řeč. I když v té době byly již dávno známy výhody profylaktické léčby, o níž bude pojednáno níže, v tehdejším Československu tato léčba v praxi možná nebyla. Bylo to frustrující nejen pro pacienty, ale i pro lékaře. Kvůli nedostatečné léčbě, která se omezovala v podstatě jen na opatření při významném krvácení, došlo u většiny těchto nemocných k významnému postižení pohybového aparátu, které již nikdy nebude možno zcela napravit (Obr. 1).

Obr. 1 – Dítě s oboustrannou hemofilickou artropatií kolenních kloubů

Kromě toho svět, včetně naší země, v 80. letech zasáhla epidemie HIV. Československo bylo od zbytku světa v podstatě izolováno, a tak se nemoc nerozšířila tak závratně jako v ostatních západních zemích. Vybrala si však svou daň i u nás, a to především mezi pacienty s hemofilií, kteří byli závislí na léčbě přípravky vyrobenými z lidské krve. Mezi několika desítkami lidí, kteří touto chorobou onemocněli jen v České republice (tehdejší ČSR), bylo i 7 dětí (data z registru HemIS a osobní komunikace). Pouze dvě z nich – již jako dospělí – dosud žijí! V jiných zemích (Velká Británie, Irsko, Francie, Německo a další) byly počty obětí řádově vyšší.

V roce 1993 bylo Československo rozděleno na dva suverénní státy, a proto dále uváděná fakta budou mít vztah jen k České republice. Po změně politického systému se začala péče o pacienty s hemofilií rozvíjet a tento pozitivní trend trvá dodnes. Koncentráty faktorů krevního srážení byly uvedeny na český trh a jejich spotřeba od té doby stoupá. Světová hemofilická federace WFH (World Federation of Haemophilia) doporučuje jako parametr k mezinárodnímu srovnání péče o osoby s hemofilií množství jednotek FVIII spotřebované v dané zemi na obyvatele a rok. Z původních hodnot hluboko pod 1 IU/hlavu/rok před rokem 1989 vykázala ČR v roce 2008 spotřebu 3 IU/hlavu/rok. Pro srovnání slovenská spotřeba je kolem 4 IU/hlavu/rok, spotřeba Irské republiky se pohybuje kolem 6 IU/hlavu, Maďarsko v minulém roce spotřebovalo dokonce přes 7 IU/hlavu!

Jaké jsou tedy pilíře, na nichž byla péče o děti s hemofilií v naší zemi budována v uplynulých dvaceti letech?

- Profylaktická léčba všem dětským pacientům s těžkým fenotypem hemofilie
- Dostupnost domácí léčby pro všechny, kdo ji potřebují
- Maximální bezpečnost podávaných krevních derivátů
- Včasná a účinná léčba pacientů s inhibitorem
- Vybudování sítě hemofilických center podle doporučení WFH

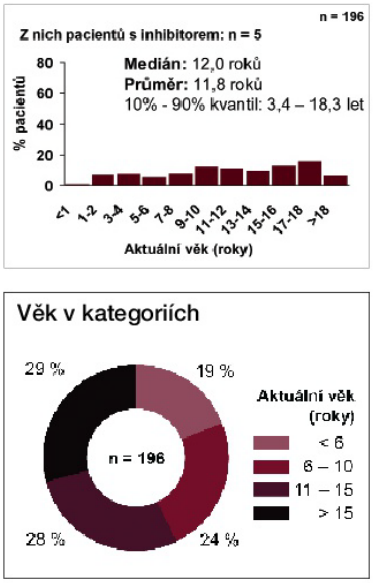
Demografie populace dětských hemofiliků v ČR

V roce 2008 žilo v České republice 196 dětí ve věku do 19 let sledovaných pro diagnózu hemofilie A nebo hemofilie B (veškerá data o české populaci dětí s hemofilií uváděná v této publikaci pochází z registru HemIS – celonárodního registru dětí s hemofilií podporovaného PSDH ČLS JEP – a jsou vztažena k prosinci 2008).

Věkový histogram této populace popisuje Obr. 2. Na Obr. 3 je pak schematicky znázorněno zastoupení jednotlivých typů a tíže hemofilie.

Profylaktická léčba pacientů s hemofilií

Podle definice spočívá profylaktická léčba v „opakovaném intravenózním podání koncentrátu chybějícího faktoru ve snaze předejít a zabránit krvácení".[1] Poprvé byly úspěchy této léčebné modality popsány ve

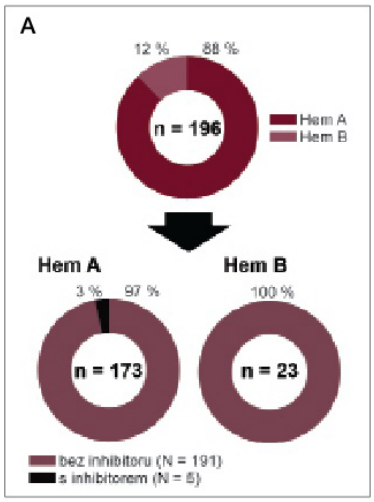


Obr. 2 – Věkový histogram

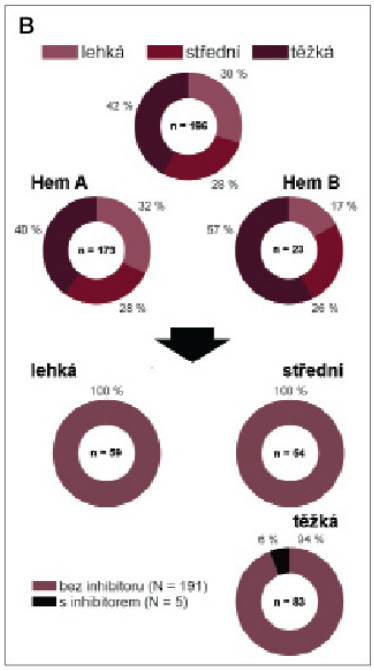
Švédsku roku 1976[2] a nyní je profylaxe celosvětově považována za „zlatý standard" v léčbě dětí s těžkou formou hemofilie.

Profylaktickou léčbu můžeme rozdělit do dvou hlavních kategorií: primární a sekundární. Primární profylaxe začíná PŘED rozvojem jakéhokoli kloubního postižení, zatímco profylaxe sekundární je zahájena v době, kdy k poškození kloubu nebo alespoň významnému kloubnímu krvácení již došlo, a má zabránit jeho dalšímu zhoršení.[1] I přes jisté rozdíly v přístupu k primární a sekundární profylaxi mezi Evropou a Severní Amerikou lze obecně říci, že primární profylaxe by neměla začít později než ve druhém roce života dítěte a/nebo po prvním kloubním krvácení. Z tohoto pohledu je třeba jakoukoli profylaktickou léčbu započatou po opakovaném krvácení označit za sekundární. Je třeba rovněž zdůraznit fakt, že čím později po prvním krvácení je profylaxe zahájena, tím větší je riziko vzniku hemofilické artropatie.[3]

Existuje mnoho režimů profylaktické léčby, za zmínku však stojí tři hlavní: tzv. švédský, dánský a kanadský model. Švédský model za nejdůležitější považuje dobu zahájení profylaxe. Bez ohledu na přítomnost krvácení je léčba zahájena ve druhém roce života (ideálně před objevením jakéhokoli kloubního krvácení) a je vedena dávkou FVIII 20–40 IU/kg 3krát týdně u hemofilie A a dávkou FIX 30–40 IU/kg 2krát týdně u hemofilie B. Tento režim léčby je nejnákladnější a vyžaduje ideální spolupráci pacienta, jeho rodiny a hemofilického centra. Množství injekcí,



Obr. 3A, B – Typ (A) a tíže (B) hemofilie



které si dítě musí aplikovat, je při tomto režimu nejvyšší, což je potřeba zohlednit i při posuzování kvality života (QoL).

Dánský model je poněkud liberálnější a preferuje zahájení profylaxe až po prvním krvácení a připouští, že někteří pacienti mohou vyžadovat nižší dávku a/nebo frekvenci léčby než jiní při zachování účelné prevence hemofilické artropatie.[4] Režim je tak šitý na míru jednotlivým pacientům a některé děti s těžkou hemofilií, které nekrvácí často, mohou být léčeny pouze „on-demand" léčbou (podání koncentrátu krevního srážení pouze při krvácení), aniž by došlo ke zhoršení léčebných výsledků. Tento model léčby tedy zohledňuje spíše fenotyp než genotyp onemocnění.

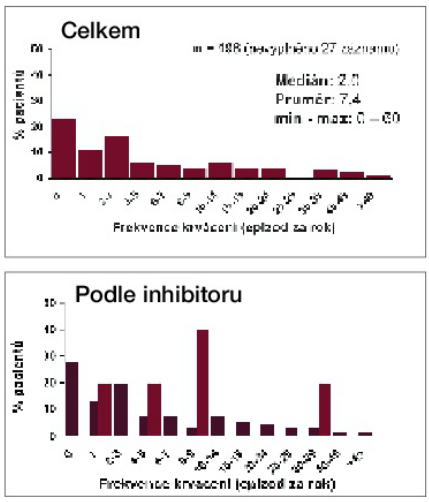
Kanadský model je přitažlivý zejména pro země s omezenou dostupností krevních derivátů pro léčbu hemofilie. Podle přesného schématu začíná s profylaxí v nízké frekvenci (max. do 50 IU/kg 1krát týdně u hemofilie A) a teprve při nedostatečném efektu frekvenci zvyšuje a zároveň upravuje dávku profylaktické léčby. Režim je tak výrazně individualizován, ale přesto dosahuje uspokojivých výsledků při spotřebě krevních derivátů, která je výrazně nižší oproti klasickému režimu profylaxe švédského modelu.[5]

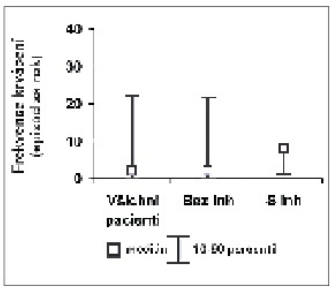
Po roce 1989 se postupně i pro naše hemofiliky otevřela možnost léčby krevními deriváty. Zprvu pouze pro léčbu „on-demand", pak pro sekundární krátkodobou profylaxi po vážných krváceních a následně ve druhé polovině devadesátých let byla zaváděna časná sekundární profylaxe u dětí s těžkou formou hemofilie, a to postupně v celé zemi. Přístup, který je v současné době preferován většinou dětských center, je nejblíže primární profylaxi podle dánského režimu. V důsledku snížení rizika vzniku inhibitoru (viz níže) je léčba zahájena ideálně až po ukončeném prvním roce života a před dovršením dvou let. Její zahájení je spojeno s prvním krvácením a s ohledem na špatně dostupné periferní žíly u batolete je frekvence zprvu nižší. Díky tomu je možno se ve velké většině případů vyhnout zavádění centrálních žilních katétrů (CŽK) a/nebo portů, které jsou spojeny s jistým rizikem komplikací (viz níže). Následně je s ohledem na klinický efekt frekvence i dávka postupně upravována, až dosáhne u většiny pacientů rozmezí 10–25 IU/kg faktoru 3krát týdně u hemofilie A a 2krát týdně u hemofilie B. Na této léčbě děti s těžkou formou hemofilie bez inhibitoru v naší zemi krvácí v mediánu 4krát ročně. (Nejedná se pouze o spontánní, ale o všechna krvácení.) Děti s těžkou hemofilií, které z nějakého důvodu profylaktickou léčbu zavedenu nemají, krvácí v mediánu 15krát ročně!

Pacienti, kteří nemají těžký fenotyp krvácivých obtíží, jsou léčeni „on-demand". Výsledky, kterých touto léčbou dosahujeme, jsou detailně popsány na Obr. 4–6 a potvrzují výsledky první randomizované prospektivní studie zaměřené na zhodnocení benefitu profylaxe u dětí s hemofilií,[6] která v duchu „evidence based medicine" potvrdila již 30 let známý fakt, že profylaxe prokazatelně snižuje počet krvácení u dětí s těžkou formou hemofilie a předchází nebo zmírňuje kloubní postižení u těchto pacientů. Čtyřicet pět (23 %) ze všech dětí s hemofilií v naší zemi díky této léčbě v roce 2008 nekrvácelo ani jednou!

Možné potíže a komplikace při profylaktické léčbě

Profylaktická léčba dětí s hemofilií, stejně jako jakýkoli jiný léčebný postup, má svá potenciální rizika, komplikace a překážky. Z medicínského pohledu je nejzávažnější komplikací jakékoli léčby hemofilie vznik

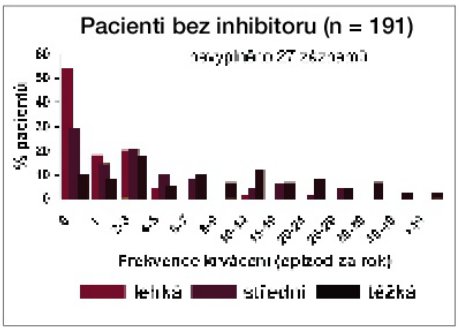


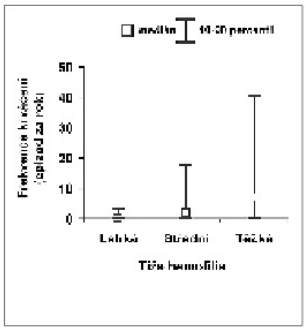


Inhibitor	Frekvence krvácení				
	N*	Průměr	Medián	Min	Max
Bez inhibitoru	189	7,3	2,0	0	60
S inhibitorem	5	11,4	8,0	1	34
Celkem	189	7,4	2,0	0	60

* vyplněné údaje

Obr. 4 – Frekvence krvácení – obecný přehled





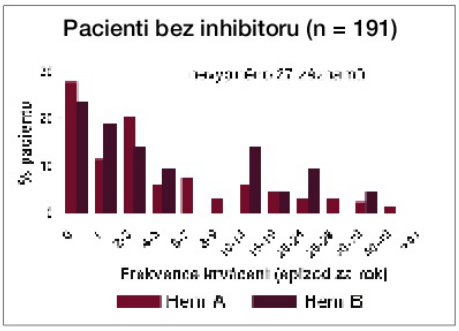
Tíže hemofilie	Frekvence krvácení				
	N*	Průměr	Medián	Min	Max
Lehká	44	1,0	0,0	0	10
Střední	40	5,2	2,0	0	39
Těžká	72	12,5	7,0	0	60
Celkem	164	7,3	2,0	0	60

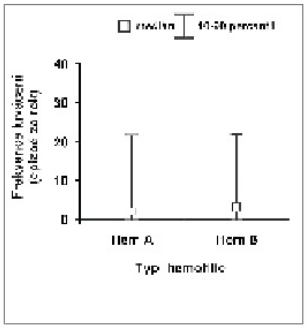
* vyplněné údaje

Typ hemofilie	Frekvence krvácení				
	N*	Průměr	Medián	Min	Max
Hem A	143	7,2	2,0	0	60
Hem B	21	7,7	3,0	0	43
Celkem	164	7,3	2,0	0	60

* vyplněné údaje

Obr. 5 – Frekvence krvácení podle typu a tíže hemofilie





inhibitorů a nebezpečí infekce přenesené krevním derivátem. Zmínit je ale nutno i infekční a trombotické komplikace v případě zavedení CŽK u dětí, kterým není možno podávat lék do periferní žíly, a rovněž alergické reakce na podání faktoru.[7] Naštěstí ve velké většině případů lze těmto rizikům předejít nebo je alespoň minimalizovat.

Žilní přístup

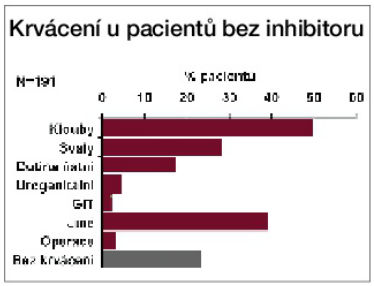
Bylo prokázáno, že včasné zahájení profylaxe má nesporné výhody, avšak děti mladší 2 let zpravidla nemají periferní žíly vhodné k časté a opakované aplikaci. Pro zahájení profylaxe byly proto často zaváděny CŽK. Riziko infekce spojené se zavedením CŽK se u hemofiliků pohybuje mezi 0,2–1/1000 dní, kdy je katétr zaveden,[8] a je nižší při použití plně implantabilních portů. Riziko trombotických komplikací je dokonce vyšší (15–35 %, data zahrnující i dospělou populaci). Z tohoto důvodu někteří autoři doporučují zahajovat profylaxi postupně s iniciální dávkou pouze 1krát týdně a podle klinické odpovědi frekvenci podání následně zvyšovat.[1] Tento přístup šitý na míru („patient tailored approach") je preferován zejména v Severní Americe (USA a Kanada),[5] ale i některá naše pracoviště si v posledních letech ověřila jeho výhody. CŽK, resp. porty, jsou však většinou naprosto nezbytné v případě imunotoleranční léčby (ITT).

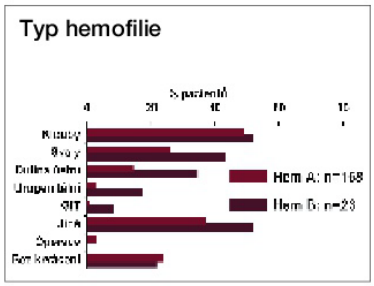
Dostupnost léčby

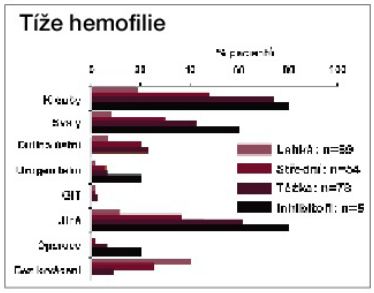
Jednou z podmínek profylaktické léčby při zachování vysoké QoL je její dostupnost v domácím prostředí. Po zaškolení a splnění nezbytných formálních předpokladů daných platnou zdravotnickou legislativou je domácí léčba dostupná všem dětem, jejichž rodiče o to požádají a jsou schopni a ochotni dodržet podmínky této léčby. O domácí a profylaktické léčbě a o jejich vzájemném vztahu u našich pacientů vypovídají Obr. 7–9.

Bezpečnost léčby

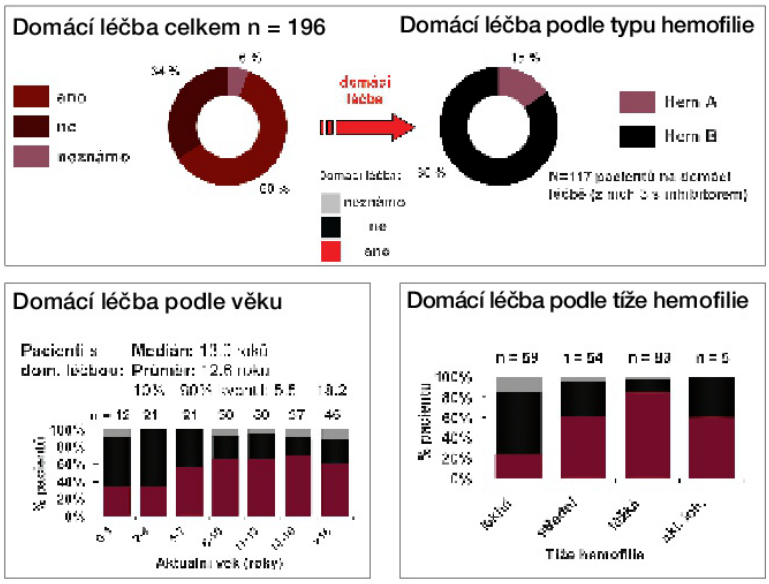
V současné době je více než 90 % pacientů s hemofilií v ČR léčeno vysoce čištěnými koncentráty faktorů krevního srážení vyráběnými z lidské plazmy (higly purified plasma derived „HP PD" concentrates). Od doby jejich zavedení nebyl v ČR popsán žádný přenos závažné infekce spojený s jejich podáním a tato léčba je obecně považována za velmi bezpečnou. Důsledná farmakovigilance







Obr. 6 – Lokalizace významných krvácení



Obr. 7 – Domácí léčba podle věku, typu a tíže hemofilie

je však naprostou nutností,[7] neboť i přes maximální bezpečnost a opatření vložená do výrobních procesů těchto léků byl popsán např. přenos parvoviru B19. Navíc se můžeme chránit pouze proti infekcím, které známe! Je třeba udělat vše pro to, aby se tragédie HIV infekce z 80. let minulého století již nikdy neopakovala. V tomto smyslu maximální možnou a dostupnou ochranu před přenosem i neznámých infekčních agens poskytují rekombinantní deriváty, které neobsahují lidskou plazmu a/nebo z ní derivované látky. To je důvod, proč zejména u dětí a dalších pacientů, kteří zatím nebyli exponováni plazmatickým produktům, PSDH doporučuje použít k jejich léčbě, včetně profylaxe, rekombinantní koncentráty faktorů krevního srážení. Podle platného doporučení PSDH, schváleného výborem Pediatrické společnosti ČLS JEP, by měly být v naší zemi rekombinantní faktory rFVIII a rFIX podávány u těchto indikací:

1) nově narození hemofilici A/B, kteří ještě nedostali substituční preparáty vyrobené z plazmy (PUPs – Previously Untreated Patients);
2) děti s lehkou formou hemofilie A/B, popřípadě jiní pacienti s hemofilií, kteří dosud nepotřebovali a nedostali žádnou nebo jen minimální substituci deriváty vyrobenými z plazmy (MTP – minimally treated patients) a je u nich třeba zajistit např. operační zákrok či léčit krvácení;
3) děti s českým občanstvím, které žily dlouhodobě v cizině a byly zde pravidelně léčeny rekombinantními preparáty;
4) i když to přímo nepatří do oblasti pediatrie, doporučuje PSDH indikaci rFVIII/rFIX i u pacientek-přenašeček hemofilie A/B, které dosud nebyly deriváty vyráběnými z plazmy léčeny a u kterých bude nutno podat koncentrát FVIII/IX v průběhu porodu či jiného stavu spojeného s krvácením. Důvodem je riziko přenosu infekce pro matku i novorozené dítě. Jedná se o výjimečné případy, jejichž počet je velmi nízký.

V současné době je na léčbě rekombinantními deriváty cca 10 % dětských hemofiliků a v souladu s výše uvedeným doporučením se jejich počet bude postupně zvyšovat. rFIX zatím na českém trhu dostupný není.

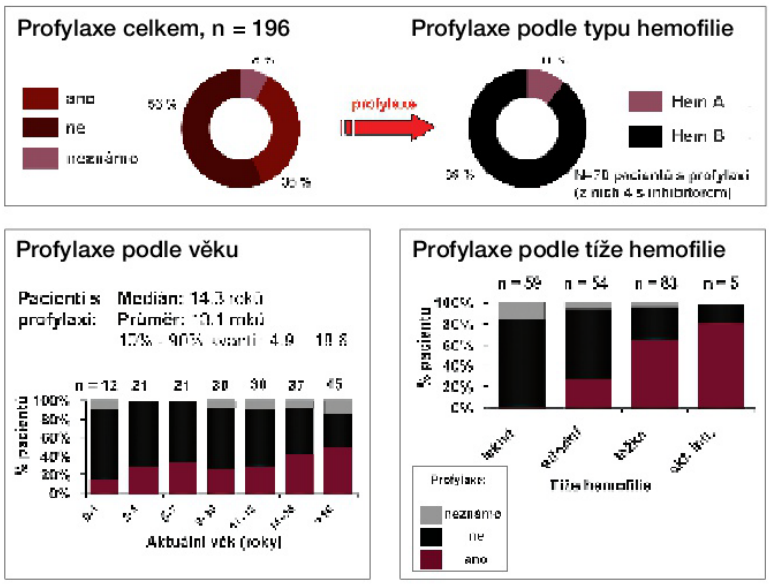
Alergické reakce

I když alergické reakce po podání derivátů mohou být velmi závažné, objevují se naštěstí velmi zřídka. Např. u jednoho z rFVIII používaných v ČR je incidence pouze 0,004/podanou infúzi.[9] Tento fakt ale platí obecně pro léčbu hemofilie A.[7] U hemofilie B je frekvence a zejména závažnost alergických reakcí vyšší. Pokud se vyskytnou, bývají komplikovány anafylaxí a vývojem nefrotického syndromu.

Inhibitor a jeho léčba

Vývoj inhibitoru je v současné době jednou z nejvážnějších a nejvíce obávaných komplikací léčby hemofilie. Bylo prokázáno, že je mnoho faktorů, které mohou mít vliv na jeho vznik, ať už v pozitivním, či negativním smyslu. Některé ovlivnit nemůžeme (genetické faktory), některé z nich však ovlivnit lze.

Bylo například prokázáno, že zahájení léčby před ukončeným prvním rokem života je spojeno s vyšším rizikem vzniku inhibitoru.[7] Z tohoto důvodu je třeba důrazně upozornit na nevhodnost profylaktické léčby po fyziologicky proběhlém porodu novorozence s hemofilií. Dítě by se mělo narodit v porodnici spolupracující s hemofilickým centrem typu CCC



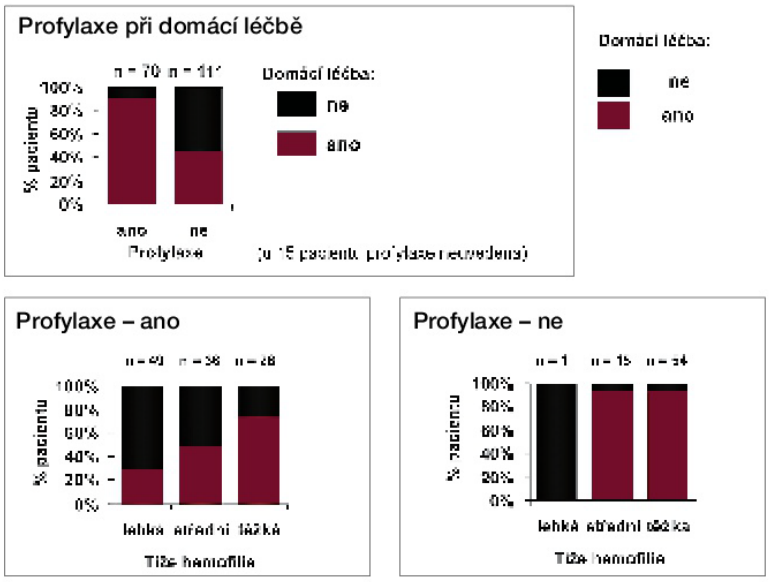
Obr. 8 – Profylaxe podle věku, typu a tíže hemofilie

(Comprehensive Care Centre) a porod by měl proběhnout fyziologicky, bez použití intervenčních technik (forceps, vakuum extrakce apod.) a dítě by mělo být vyšetřeno ultrazvukem ve smyslu vyloučení intrakraniálního krvácení (ICH). Podávání koncentrátu krevního srážení je ale vhodné se vyhnout, pakliže nedošlo ke klinicky významnému krvácení. Z téhož důvodu není vhodné aplikovat profylakticky derivát před vakcinací, neboť stimulace imunitního systému vakcínou v době, kdy je vystaven cizí bílkovině (pro tělo cizí faktor krevního srážení), rovněž zvyšuje riziko vzniku inhibitoru.[10] Intenzívní léčba koncentráty v průběhu chirurgické intervence (zejména dávky nad 50 IU/kg , intenzívní léčba on-demand trvající déle než 5 dní a/nebo léčba kontinuální infúzí) mohou především u dosud neléčených nebo minimálně léčených pacientů rovněž zvýšit riziko vzniku inhibitoru.[10]

Co naopak výrazně snižuje výskyt inhibitoru, je právě profylaktická léčba, a to o celých 60 %![11] To je jeden z důvodů, proč po prvním krvácení, které vede k nutnosti léčby a zpravidla se objeví ve druhém roce života dítěte s těžkou formou hemofilie, by mělo být plynule navázáno profylaktickou léčbou. Ta by měla pokračovat až do mladého dospělého věku. Poslední práce dokonce prokazují benefit (jak léčebný, tak makroekonomický), je-li profylaxe podávána i dospělým pacientům s hemofilií, kteří by bez této léčby měli více než 20 krvácení ročně.[12]

V minulosti bylo publikováno několik retrospektivních studií, které poukazovaly na fakt, že použití PD koncentrátů, zejména s obsahem von Willebrandova faktoru (vWF), spolu s politikou omezující časté střídání koncentrátů faktorů krevního srážení (různé koncentráty od různých výrobců), snižuje riziko vzniku inhibitoru. Tyto práce navíc vyslovily podezření, že výskyt inhibitoru u PUPs (předtím neléčení pacienti – „previously untreated patients“) je vyšší při léčbě rekombinantními preparáty. Tyto studie však často bývají zpochybňovány jako nekonkluzívní.[10] Nepotvrdila je ani studie CANAL, která nenašla signifikantně vyšší výskyt inhibitoru u pacientů léčených rekombinantními preparáty ani u těch, u kterých nebyla uplatňována tzv „non-switching policy“.[8, 9] Na tyto otázky se pokusí v budoucnu odpovědět studie SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers), která se v roce 2009 rozběhla.

V České republice je prevalence hemofiliků s inhibitorem 2,2 % a incidence kolem 14 %. Incidence klinicky významných inhibitorů, které vyžadují léčbu, je pak v dětské populaci 6 % (data z registru HemIS v letech 2000–2008). To nás řadí na přední místa ve světě, aniž bychom přesně znali příčinu relativně nízkého výskytu inhibitorů. Během posledních 2 let, kdy byly postupně zaváděny první rekombinantní preparáty, se incidence inhibitoru nezvýšila. Tento fakt ale nelze statisticky signifikantně hodnotit pro zatím malé počty takto léčených pacientů, z nichž ne všichni dosáhli ke konci roku 2008 100 ED (expozičních dávek faktoru). Tato hranice v počtu ED bývá udávána jako limit, po kterém je nový výskyt inhibitoru již málo pravděpodobný.



Obr. 9 – Vztah domácí léčby a profylaxe

Pakliže však – ať již z jakéhokoli důvodu – ke vzniku inhibitoru dojde, jedná se o komplikaci velmi závažnou. Zejména dojde-li k vývoji tzv „high-response“ inhibitoru, který nelze neutralizovat zvýšením léčebné dávky faktoru, proti kterému se vytvořil. Pacienti s takovým typem inhibitoru pak nemohou ani při substituci chybějícího faktoru vytvořit dostatečné množství trombinu, který by mohl přeměnit fibrinogen na fibrin a vést tak k vytvoření definitivní fibrinové hemostatické zátky.

Léčba spočívá ve snaze obnovit dostatečnou tvorbu trombinu – faktoru klíčového pro krevní srážení. Je třeba obejít („by-pass“) defektní místo v koagulačním systému. K tomu slouží tzv. „by-passové“ preparáty. V současné době jsou k dispozici dva preparáty s touto aktivitou: rekombinantní lidský faktor VII (rFVIIa) a koncentrát aktivovaného protrombinového komplexu (aPCC). Oba léky jsou srovnatelně účinné a lze je bezpečně pro léčbu krvácení u pacientů s inhibitorem použít. U dětí je lékem volby většinou rFVIIa nejen pro svůj rekombinantní původ a tudíž maximální virovou bezpečnost, ale zejména proto, že neobsahuje ani stopy faktorů, proti kterým inhibitor vznikl, a tedy nepotencuje jeho další vývoj. Je-li pacient po jistou dobu léčen pouze rFVIIa, hladina inhibitoru poklesne a často inhibitor vymizí zcela. Tohoto faktu je využíváno zejména v době, kdy je pacient připravován na tzv. „imunotoleranční léčbu“ (ITT).[13] Podle naší zkušenosti lze rFVIIa použít úspěšně i k profylaxi krvácení.[14]

Optimální léčbou pro dítě s inhibitorem je však jednoznačně ITT. Je-li úspěšná, vede k trvalé eliminaci inibitoru a pacient tak může být opětovně léčen běžnými koncentráty faktorů krevního srážení. Právě proto, že nejlepších výsledků ITT je dosahováno, dojde-li před jejím zahájením k poklesu inhibitoru alespoň pod 10 BU (Bethesda Units),[15] je lékem volby u dětí s inhibitorem v době před započetím ITT právě rFVIIa. Léčba ITT by měla být zahájen ideálně do 1 roku, ale ne později než do 2 let od vzniku inhibitoru.

Léčebných režimů vedoucích k navození imunotolerance je mnoho a je třeba zvolit ten správný s ohledem na rizikové faktory přítomné u daného pacienta,[16] přičemž hlavní roli hraje právě historické maximum inhibitoru a jeho hladina před zahájením ITT. Obecně se dá říci, že vysoce dávkované ITT režimy (typickým zástupcem je

tzv. „Bonnský" protokol) se používají u pacientů s vyšším rizikem, zatímco u pacientů méně rizikových lze s úspěchem použít nízce či středně dávkované ITT protokoly. Celkově uváděná úspěšnost ITT u dětí dosahuje až 80 %.[17, 18] Protokoly používající agresivní imunosupresivní léčbu jsou u dětí používány zřídka.

V České republice je ITT lékem volby pro všechny děti s hemofilií a inhibitorem a v našich rukou je její úspěšnost srovnatelná s publikovanými daty (nad 80 %; osobní komunikace, data registru HemIS). Pro to svědčí i extrémně nízká celková prevalence inhibitoru u dětí v naší zemi – 3 %. Navíc část z těchto inhibitorů není klinicky významná. Děti s klinicky významným inhibitorem jsou v současné době v celé zemi pouze dvě (1 %). Incidence inhibitoru v letech 2000–2008 byla kolem 14 %, přičemž pouze 6 % inhibitorů bylo klinicky významných a vyžadovalo léčbu, jak již bylo uvedeno výše v textu. Ostatní případy byly pouze tranzitorní inhibitory s nízkým titrem, které spontánně vymizely.

Organizace péče o hemofilii a ostatní poruchy krevního srážení

Podle doporučení WFH byla postupně v naší zemi vybudována centra péče o nemocné s poruchami krevního srážení. V Praze a Brně působí tzv. „CCC – Comprehensive Care Centers" – poskytující komplexní péči, která jsou schopna řešit všechny komplikace nemoci i její léčbou způsobené (diagnostika a léčba inhibitoru, chirurgické a ortopedické výkony, rehabilitace, psychologické komplikace, genetické poradenství apod.). Tato centra úzce spolupracují se sítí dalších 6 dětských „HTC – Haemophilia Treatment Centers". (V oblasti dospělé medicíny je center ještě větší počet.) Jednotlivá centra odpovídají standardům stanoveným WFH a podléhají periodickým odborným auditům. Tato struktura je rovněž výhodná pro funkční spolupráci s plátci zdravotní péče. Důležitá je i tradiční a dlouhodobá spolupráce s pacientskými organizacemi (Český svaz hemofiliků a Hemojunior). Ze všech aktivit pořádaných těmito organizacemi jmenujme např. širokou škálu rekondičních pobytů pro pacienty s hemofilií všech věkových skupin.

Závěr

Jak vyplývá z dat uvedených výše, došlo v léčbě hemofilie u dětí v naší zemi za uplynulých 20 let ke změnám zásadním. V současné době je dostupnost, bezpečnost a kvalita léčby poskytovaná českým dětem s hemofilií srovnatelná s ostatními zeměmi EU a věříme, že se bude dále zlepšovat.

Tomu by mělo pomoci nejen další zavádění maximálně bezpečných rekombinantních faktorů, zvyšování množství koagulačních faktorů dostupných pro léčbu (IU/hlavu/rok), ale i dokončení projektu Českého národního hemofilického programu, na kterém spolupracují všechna hemofilická centra v zemi, odborné společnosti i organizace pacientů. Tento projekt pevně ukotví léta pečlivě a svědomitě budovanou spolupráci všech zainteresovaných ku prospěchu těch, kteří péči potřebují, i těch, kteří ji poskytují.

Literatura

1. **BERNTORP, E., ASTERMARK, J., BJORKMAN, S., et al.** *Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement*. Haemophilia, 2003, 9 (Suppl. 1), p. 1–4.
2. **NILSSON, IM., HEDNER, U., AHLBERG, A.** *Haemophilia prophylaxis in Sweden.* Acta Paediatr Scand, 1976, 65, No. 2, p. 129–135.
3. **FISCHER, K., Van DER BOM JG., MAUSER-BUNSCHOTEN, EP., et al.** *The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia*. Blood, 2002, 99, p. 2337–2341.
4. **FISCHER, K., ASTERMARK, J., Van der BOM, JG., et al.** *Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen.* Haemophilia, 2002, 8, p. 753–760.
5. **FELDMAN, BM., PAI, M., RIVARD, GE., et al.** *Tailored prophylaxis in severe haemophilia A: interim results from first 5 years of the Canadian Haemophilia Primary Prophylaxis Study.* Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006, 4, p. 1228–1236.
6. **MANCO-JOHNSON, MJ., ABSHIRE, TC., SHAPIRO, AD., et al.** *Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe haemophilia.* New Engl J Med, 2007, 357, p. 535–544.
7. **GIANGRANDE, PLF.** *Adverse events in the prophylaxis of haemophilia.* Haemophilia, 2003, 9(Suppl. 1), p. 50–54.
8. **PETRINI, P.** *Identifying and overcoming barriers to the prophylaxis in the management of haemophilia.* Haemophilia, 2007, 13 (Suppl. 2), p. 16–22.
9. **GIANGRANDE, PLF.** *Safety and efficacy of Kogenate Bayer in PUPs and MTPs*. Haemophilia, 2002, 8 (Suppl. 2), p. 19–22.
10. **HAY, CRM.** *The epidemiology of FVIII inhibitors.* Haemophilia, 2006, 12 (Suppl. 6), p. 23–29.
11. **GOUW, SC., Van der BOM, JG., Van den BERG, HM.** *Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study.* Blood, 2007, 109, p. 4648–4654.
12. **COLLINS, P., FARADJI, A., MORFINI, M., et al.** *Efficacy and Safety of Secondary Prophylactic Versus On-Demand Sucrose-Formulated Recombinant Factor VIII Treatment in Adults with Severe Hemophilia A: Results from a 13-Month Crossover Study.* Blood, 2008, 112, p. 516.
13. **BRACKMANN, HH., EFFENBERGER, E., HESS, L., et al.** *Conference Information: 5th Novo Nordisk Symposium on the Treatment of Bleeding and Thrombotic Disorders, MAY 07-08, 1999 COPENHAGEN, DENMARK.* Blood Coagul Fibrinolysis, 2000, 11 (Suppl. 1), p. S39–S44.
14. **BLATNÝ, J., KOHLEROVÁ, S., ZAPLETAL, O., et al.** *Prophylaxis with recombinant factor VIIa for the management of bleeding episodes during immune tolerance treatment in a boy with severe haemophilia A and high-response inhibitors.* Haemophilia, 2008, 14, p. 1140–1142.
15. **DIMICHELE, DM., HOOTS, WK., PIPE, SW., et al.** *International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations.* Haemophilia, 2007, 13 (Suppl. 1), p. 1–22.
16. **MARIANNI, G., KRONER, B.** *Immune tolerance in hemophilia with factor VIII inhibitors: predictors of success.* Haematologica, 2001, 86, p. 1186–1193.
17. **DIMICHELE, DM., KRONER, BL.** *The North American Immune Tolerance Registry: Practices, outcomes, outcome predictors.* Thromb Haemost, 2002, 87, p. 52–57.
18. **SMITH, OP.** *Recombinant factor VIIa in the management of surgery and acute bleeding episodes in children with haemophilia and high-responding inhibitors.* Pathophysiol Haemost Thromb, 2002, 32 (Suppl. 1), p. 22–25.

e-mail: jblatny@fnbrno.cz

2.1.1.2 PŘÍLOHA 4

Blatný J, Ovesná P.

Léčba dětí s hemofilií v České republice.

Česko-slovenská Pediatrie. 2017;72(3):148–153.

Význam a stěžejní body publikace:

- historie a současnost léčby hemofilie, vč. systému péče v ČR
- možné budoucí trendy v dané oblasti

Úvodní přehledový text shrnující současný stav (2017) diagnostiky a léčby dětí s hemofilií v ČR v rámci tematického čísla Česko-slovenské Pediatrie věnovaného hemofilii.

ANNEX 4

Blatný J, Ovesná P.

Treatment of children with haemophilia in the Czech Republic.

Česko-slovenská Pediatrie. 2017;72(3):148–153.

Main points/highlights of the publication:

- historical and current treatment of haemophilia in CZ, system of haemophilia care in CZ
- future trends and perspectives

Review article describing current situation and data on treatment of children with haemophilia in CZ (2017) introducing a specials issue of the national paediatric journal dedicated to haemophilia.

Léčba dětí s hemofilií v České republice

Blatný J., Ovesná P.

Oddělení dětské hematologie, FN Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno
Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Čes-slov Pediat 2017; 72 (3): 148–153

SOUHRN

Hemofilie je vzácné, ale závažné onemocnění. Od druhé poloviny 20. století se rozvinuly možnosti jeho léčby do té míry, že z onemocnění smrtícího v druhé dekádě věku se stala choroba, kterou lze mít velmi dobře pod kontrolou. V České republice je léčba hemofilie garantována Českým národním hemofilickým programem, který sdružuje centra, jež se léčbou hemofilie zabývají.

Léčba hemofilie je komplexní, mezioborová. Data o ní jsou shromažďována v registru ČNHP. V roce 2015 bylo v ČR registrováno 246 dětí s hemofilií. Díky léčbě, která je jim poskytována, je medián počtu krvácení i u těžké formy nemoci jen 3/rok. Všem dětem je nabízena domácí léčba a všechny, které to potřebují, jsou léčeny profylakticky. Žádné dítě v ČR není infikováno virem HIV ani hepatitidou C. Ty děti, u nichž dojde k rozvoji inhibitoru, jsou léčeny imunotoleranční léčbou. I přes současnou dobrou úroveň péče o děti s hemofilií v naší zemi však nelze její rizika podceňovat.

KLÍČOVÁ SLOVA

hemofilie, inhibitor, krvácení, profylaxe

SUMMARY

Care for children with haemophilia in the Czech Republic

Haemophilia is rare, though severe disease. Significant improvements in care of haemophilia since second half of 20th century changed it from the deadly disease to the well-controlled condition. In the Czech Republic, haemophilia care is overseen and guaranteed by the Czech National Haemophilia Programme (CNHP) – an association of all haemophilia treatment centres in the country.

Haemophilia treatment is complex and multidisciplinary. CNHP runs the registry recording all relevant data concerning haemophilia treatment nation-wide. There were 246 children with haemophilia registered in the Czech Republic in 2015. With the treatment provided, their median annual bleeding rate was three even for those with severe disease. All children are offered home therapy, and all, who need it, are on prophylaxis. No child has been infected with HIV or HCV viruses. Children with inhibitors are offered immune-tolerance treatment. Though the treatment of haemophilia in children is effective and safe in these days in the Czech Republic, risks associated with the disease should not be underestimated.

KEY WORDS

haemophilia, inhibitors, bleeding, prophylaxis

HISTORIE

Hemofilie je onemocnění známé lidem od nepaměti, byť název „hemofilie“ použil poprvé až Schoenlein v roce 1820. Již v Talmudu je uvedeno, že se malým chlapcům nesmí provádět obřízka, pakliže jejich dva bratři po tomto zákroku zemřeli. Hemofilií trpělo s jistotou či pravděpodobně i mnoho slavných osobností. Uvažuje se dokonce, že ztrpčovala život i Čingischánovi. Nejznámější rodinou spojovanou s hemofilií (v daném případě s hemofilií B) byla pak rodina anglické královny Viktorie, jejíž děti a vnoučata ji rozsely do mnoha evropských šlechtických rodin. Skrze careviče Alexeje, syna posledního ruského cara Mikuláše II. a jeho ženy Alexandry Fjodorovny, pak hemofilie zasáhla i dějiny Ruska a mnozí spekulují, že měla i podíl na politických změnách a tedy nepřímo přispěla k vítězství komunismu v této zemi. (Mimo jiné i hemofilií těžce zkoušená carská rodina pravděpodobně podcenila závažnost dané historické situace.) To jsou však spekulace, zaměřme se spíše na jednoznačná fakta...

Hemofilie A je dědičný nedostatek/chybění koagulačního FVIII, hemofilie B pak FIX. Název hemofilie C pro nedostatek FXI se již nepoužívá. Incidence hemofilie A je cca 1:5000 narozených chlapců, hemofilie B pak cca 1:30 000 narozených chlapců. Hemofilií trpí po výtce muži, ženy postižený gen nesou (přenašečky), ale většinou nemají

příznaky nemoci. Dědičnost této choroby je gonozomálně recesivní. Všechny dcery postiženého muže jsou přenašečky a všichni jeho synové jsou zdraví. 50 % synů přenašečky jsou hemofilici a 50 % jejich dcer jsou přenašečky.

Jak bylo již řečeno, pojem hemofilie se začal používat až v první polovině 19. století. V roce 1893 bylo poprvé popsáno, že osoby s hemofilií mají prodloužený čas srážení plné krve. Následně bylo zjištěno, že se tento čas normalizuje přidáním krve zdravého jedince. Deficit FVIII jako příčina hemofilie A byl odhalen v roce 1947 a o pět let později byla identifikována i příčina hemofilie B. Začátek průmyslové výroby koncentrátů koagulačních faktorů lze datovat do roku 1965.

KLINICKÉ PROJEVY HEMOFILIE

Co je podstatou krvácení při hemofilii? Stejně jako u zdravého, i u hemofilika je příčinou krvácení poškozená céva. I krvácení, která nazýváme spontánními, nejsou ničím jiným než drobným úrazem či mikrotraumatem, kterého by si zdravý člověk buď ani nevšiml, nebo by mu nepřikládal pozornost, neboť dobře fungující hemostatický systém by rozvoji krvácení zabránil dříve, než by se stačilo klinicky projevit. Hemofilik tedy nekrvácí více než zdravý člověk, ale krvácí déle. Primární hemostáza u hemofilika funguje v podstatě normálně. Dojde tak k tvorbě primární hemostatické (destičkové) zátky. Nedostatek či chybění daného faktoru krevního srážení nicméně nedovolí vzniknout dostatečně pevné fibrinové sraženině a tak nevznikne ani dostatečně pevná definitivní fibrinová zátka. Protože deficit faktoru rovněž zvyšuje fibrinolýzu, je nekvalitní zátka navíc dříve resorbována.

Podle zbytkové hladiny/aktivity postiženého faktoru se hemofilie dělí na těžkou formu (pod 1 IU/dl), střední formu (1–5 IU/dl) a lehkou formu (5–40 IU/dl). Zatímco osoby s lehkou formou často nemusí po dlouhou dobu o své nemoci ani vědět, osoby s těžkou formou onemocnění mají četná „spontánní“ krvácení. Nejčastější jsou u hemofilie krvácení do kloubů a svalů, nejzávažnější jsou pak krvácení do CNS, případně do zažívacího traktu. Bez léčby osoby s těžkou hemofilií mívaly desítky až stovky krvácení ročně a umíraly většinou ve druhé dekádě života, v té době již upoutány na invalidní vozík.

Obr. 1. Dítě s hemofilií A, rozvinutou hemofilickou artropatií a cílovými klouby (laskavostí archivu prim. MUDr. V. Komrsky, CSc., a prof. O. Hrodka, DrSc., FN Motol, Praha).

Hemofilický kloub

Nejčastějším místem, kam osoby s hemofilií krvácí, je kloubní dutina. Nejvíce jsou postiženy kotníky, kolena a lokty [1]. Při krvácení dochází k opakované depozici krve do kloubu. Bez následku si organismus poradí s maximálně 2–3 krváceními do stejného kloubu za rok [2]. Jsou-li krvácení častější, dochází k progresivní depozici železa v kloubu, k rozvoji chronického zánětu kloubní výstelky (synovie), která se stává křehčí a zbytnělou a tím se dále zvyšuje pravděpodobnost opakovaného krvácení. Bludný kruh se uzavírá a vzniká tzv. hemofilická artropatie. Klouby, do kterých hemofilik krvácí nejčastěji (2 a vícekrát za 3 měsíce nebo 4x během 6 po sobě jdoucích měsíců), nazýváme cílovými klouby [3], viz obrázek 1.

LÉČBA

První léčebné snahy spočívaly v léčbě podpůrné. Ta měla žádný nebo nedostatečný efekt. Snad právě s výjimkou již zmíněného careviče Alexeje. Ruský mnich Rasputin získal velký vliv na carském dvoře mimo jiné proto, že mladému careviči dokázal pomoci. Mladý Romanovec měl pochopitelně přístup k nejmodernější léčbě své doby. Byl mu tak, na tišení bolestí plynoucích z opakovaných kloubních krvácení, podáván i tehdy nově objevený lék – aspirin. Rasputin prý po svém příchodu ke dvoru careviči veškeré léky zakázal používat. Tím paradoxně přispěl ke zmírnění krvácení a tak mu nejspíše opravdu pomohl. O nežádoucích účincích kyseliny acetylsalicylové na krvácení u hemofilie neměl tehdy nikdo potuchy.

Moderní léčba hemofilie byla založena na poznatku, že přidání plné krve nebo plazmy zdravých jedinců k plazmě osoby s hemofilií koriguje prodloužený čas krvácení. Ve třicátých letech minulého století pak byly započaty první klinické léčebné pokusy s podáváním transfuze plné krve hemofilikům. Objev kryoprecipitátu v roce 1964 pak umožnil počátek opravdové, klinicky použitelné léčby hemofilie (kryoprecipitát/kryoprotein – frakce lidské plazmy obsahující především FVIII, fibrinogen, von Willebrandův faktor a FXIII). V roce 1965 byl poprvé použit koncentrát obsahující pouze FVIII a VWF. S hemofilií je nerozlučně spjata choroba AIDS. V 80. letech se velká část celosvětové populace hemofiliků nakazila virem HIV, přeneseným koncentráty faktorů vyrobenými z krve nakažených dárců. Tehdejšímu Československu se tato epidemie téměř vyhnula, protože přes „železnou oponu“ se virus, ani léky jím kontaminované, nedostaly. Po tragédii, kterou vyvolalo celosvětové rozšíření infekce virem HIV, se výroba koncentrátů faktorů krevního srážení stávala stále

bezpečnější. Zvýšila se čistota preparátů a byly vloženy kroky k inaktivaci virů. V roce 1985 byly klonovány geny pro FVIII/FIX a v roce 1989 byl poprvé použit rekombinantní FVIII. rFIX následoval nedlouho poté.

V našich podmínkách však byly ČZP (čerstvě zmražená plazma) a kryoprecipitát používány až do 90. let 20. století, neboť dřívější politický režim nedovolovat import zahraničních léků. Bylo to frustrující pro pacienty i zdravotníky. Věděli jsme, jak lépe léčit, ale nebylo to možné. Se změnou režimu se však rychle změnily i léčebné možnosti a od druhé poloviny 90. let jsou koncentráty faktorů krevního srážení používány i u nás.

Profylaxe a léčba „on-demand"

V 60. a 70. letech minulého století přišla švédská profesorka Inga Marie Nilssonová s revoluční myšlenkou profylaxe u osob s hemofilií. Se svým týmem si všimla, že osoby se střední hemofilií (tedy s hladinou trvale nad 1 %) mají významně méně krvácení než osoby s těžkou formou. Prokázala, že opakovaným podáváním chybějícího faktoru do žíly pacienta lze dosáhnout trvalého navýšení postiženého faktoru nad 1 % aktivity a tak zabránit téměř všem spontánním a velké části traumatických krvácení. Byl tak položen základ profylaktické léčby [4], která je dnes považována za zlatý standard. Benefit profylaxe následně potvrdily i mnohé další studie, včetně velmi recentních, randomizovaných [5]. Profylaxi v současné době dělíme na primární (zahájena před rozvojem postižení pohybového aparátu, většinou ne později než po prvním kloubním krvácení a před ukončeným druhým rokem života), profylaxi sekundární (profylaxe zahájena později než primární) a terciální profylaxi (profylaxe u dospělých s již rozvinutým poškozením pohybového aparátu) [6, 7]. Osoby s hemofilií, které nejsou léčeny profylakticky – ať již proto, že k tomu nejsou indikovány, nebo z jiných důvodů – jsou léčeny až při krvácení (léčba „on demand"). Léčba „on-demand" však již jen léčí vzniklá krvácení a zmírňuje jejich následky. Není jim pochopitelně schopna předcházet.

Nejzávažnější komplikací léčby je rozvoj tzv. „inhibitorů". Jedná se o neutralizující protilátky, které se vytvoří jako reakce na léčebně podávané koncentráty faktoru. Častější je u hemofilie A, u hemofilie B je vzácná. Nejčastěji se inhibitory objeví u PUPs (Previously Untreated Patients) s těžkou hemofilií A v průběhu prvních 20–100 ED (expozičních dní) [8]. Jejich incidence v této skupině pacientů je udávána mezi 20–35 %. V ČR je incidence inhibitorů 26,2 % [9], patříme tak k zemím s nižším výskytem této komplikace. Existuje mnoho faktorů, které se mohou na vzniku inhibitorů podílet. Některé jsou genetické, jiné získané a lze je ovlivnit. Uvažovalo se například o tom, že léčba rekombinantními preparáty je jedním z rizikových faktorů. Nebylo to prokázáno, ale diskuse na toto téma stále probíhá [10]. Dítě, u kterého k rozvoji inhibitorů dojde, je indikováno k imunotoleranční léčbě (ITT – Immune Tolerance Treatment), jejímž cílem je inhibitor definitivně eliminovat [11].

Hodnocení léčby a skórovací systémy

Základním parametrem, který lze použít ke sledování a hodnocení léčby hemofilie, je počet krvácení za rok (ABR – annual bleeding rate). Ideálem je, aby ABR bylo nižší než dva, alespoň pokud se týká kloubních krvácení. Pro celkové hodnocení pohybového aparátu – a tím nepřímo k hodnocení efektu léčby – lze použít i různé skórovací systémy. U dospělých jsou stále rozšířena skóre založená na rentgenologickém vyšetření (Pettersonovo score a Hilgatnerovo score) [12], u dětí pak HJHS (Haemophilia Joint Health Score) posuzující hybnost kloubů (nejčastěji bývá hodnoceno fyzioterapeutem) [13] a/nebo IPSG score založené na vyšetření šesti nejčastěji postižených kloubů magnetickou rezonancí [14]. K hodnocení léčby hemofiliků patří také posouzení kvality života (např. Hem-A-QoL [15] a další).

SYSTÉM HEMOFILICKÉ PÉČE V ČR

V naší zemi je systém péče o osoby s hemofilií dvoustupňový a probíhá na platformě Českého národního hemofilického programu (ČNHP, www.cnhp.cz). Pokud se týká pediatrické hemofilické péče, existuje 5 hemofilických léčebných center (HTC – Haemophilia Treatment Centres) v Plzni, Českých Budějovicích, Ústí nad Labem, Hradci Králové a Olomouci a 3 komplexní hemofilická centra (CCC – Comprehensive Care Centres) v Praze, Brně a Ostravě. Všechna centra podstupují pravidelný audit Českou hematologickou společností a ČNHP, komplexní centra navíc i audit v rámci CVSHP (Centra vysoce specializované hematologické péče) pod záštitou MZ ČR. Některá z uvedených center jsou rovněž certifikována na evropské úrovni (www.EUHANET.org). Dětská centra jsou navíc sdružena v rámci Pracovní skupiny pro dětskou hematologii (PSDH).

ČESKÝ NÁRODNÍ HEMOFILICKÝ PROGRAM (ČNHP)

Od konce minulého století začala centra sdružená v PSDH systematicky shromažďovat data o léčbě dětí s hemofilií. Na základě tohoto pilotního projektu pak v roce 2007 vznikl ČNHP. Toto mezioborové grémium odborníků sdružuje na národní úrovni všechna pediatrická a většinu dospělých center zabývajících se léčbou hemofilie a podobných onemocnění. Ve spolupráci s odbornými společnostmi (zejména Českou hematologickou společností, Českou pediatrickou společnost a Českou společností pro trombózu a hemostázu ČLS JEP) metodicky vede a koordinuje léčbu těchto chorob v České republice. Pro diagnostiku a léčbu hemofilie rovněž ČNHP připravuje a vydává konsensuální odborná doporučení [16, 17, 18] (více na stránkách http://cnhp.registry.cz/index.php?pg=guidelines).

REGISTR ČNHP

Registr ČNHP je založen na elektronickém systému pro sběr dat CLADE-IS (Clinical Data Warehousing Information System). Do registru jsou implementovány validace, které zajišťují kvalitu sbíraných dat. Lékaři a zadavatelé přistupují do registru zabezpečenou cestou přes webový prohlížeč. Vložená data jsou vyhodnocována na roční bázi v Institutu biostatistiky a analýz LF MU, který pro ČNHP registr spravuje.

SOUČASNÝ STAV PÉČE O DĚTI S HEMOFILIÍ V ČR (DATA REGISTRU ČNHP ZA ROK 2015)

V České republice jsou k léčbě osob s hemofilií používány koncentráty faktorů krevního srážení vyrobené z plazmy dárců (plazmatické koncentráty), nebo rekombinantní technologií (rekombinantní koncentráty). Pro osoby s lehkou formou hemofilie A lze použít i DDAVP, po jehož podání dojde k dočasnému zvýšení hladin FVIII v plazmě pacienta vyplavením jeho zásob [19].

V současné době jsou lékem volby pro (zejména nově diagnostikované) děti s hemofilií rekombinantní preparáty. Všem dětem s fenotypem těžké hemofilie je nabídnuta primární profylaxe, která typicky začíná kolem dovršeného prvního roku života. Léčba je vedena dle režimu Bremen/ /Munich [20] a je zahájena nízkou dávkou (cca 25 IU/kg FVIII u hemofilie A) 1x týdně. Podle klinických projevů se frekvence a následně i dávka zvyšuje, až je dosaženo standardního profylaktického dávkování 25–40 IU/kg 3x týdně u hemofilie A a 2x týdně u hemofilie B. Tento způsob nejen předchází poškození pohybového systému, ale zdá se, že je schopen snižovat i riziko vzniku inhibitorů u nově diagnostikovaných dětí s hemofilií A. S pomocí farmakokinetického vyšetření se snažíme individualizovat léčbu tak, abychom ji nastavili optimálně pro každé jednotlivé dítě [21]. Všechny děti mají možnost domácí léčby s cílem dosáhnout ABR kloubních krvácení <2. Léčba dětí s hemofilií je komplexní, mezioborová v duchu doporučení WFH (https://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines) a Evropských principů hemofilické péče [22] a probíhá v dedikovaných hemofilických centrech.

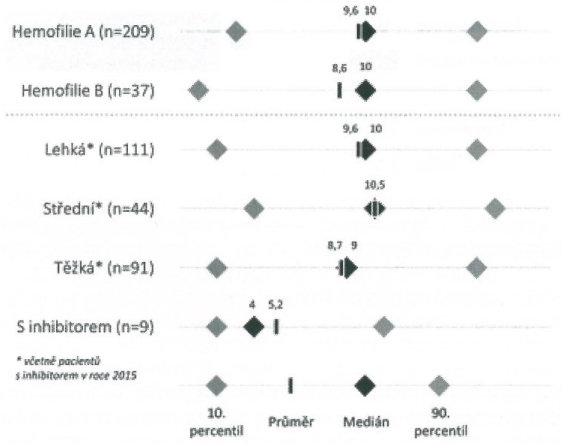
V roce 2015 bylo v ČR registrováno 246 dětí s hemofilií (obr. 2), jejich průměrný věk se pohybuje kolem 10 let (obr. 3). Během roku 2015 došlo u 110 z nich (44,9 %) k 595 krvácením. Většina z krvácení (307) byla do kloubu. 135 dětí (55,1 %) nekrvácelo v roce 2015 ani jednou (obr. 4). Z dětí, které byly léčeny (138 dětí), jich většina (69,6 %) byla léčena rekombinantními koncentráty faktorů krevního srážení (obr. 5).

Při zvolené a výše popsané léčbě, jejímž základem je primární profylaxe u dětí s těžkou formou nemoci, byl medián počtu krvácení 3/rok. To, že medián ABR u dětí s těžkou hemofilií na profylaxi a bez ní není odlišný, lze interpretovat tak, že děti, které profylaxi potřebují, ji mají zavedenu. Pokud se týká počtu kloubních krvácení, pak u dětí s těžkou hemofilií na profylaxi je jeho medián 2/rok (tab. 1 a 2).

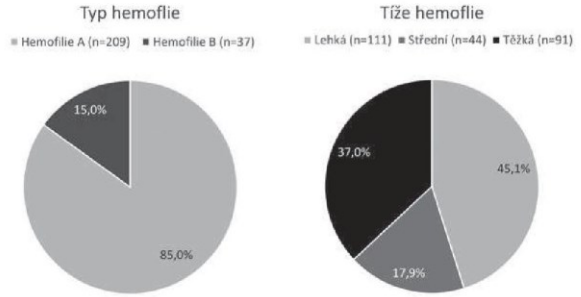
Žádné dítě s hemofilií v České republice není infikováno virem HIV ani virem hepatitis C. V roce 2015 bylo v ČR 9 dětí s inhibitory. Pět z nich bylo v roce 2015 léčeno imunotoleranční léčbou (ITT). Úspěšnost ITT je v ČR vyšší než 80 %.

BUDOUCNOST LÉČBY HEMOFILIE

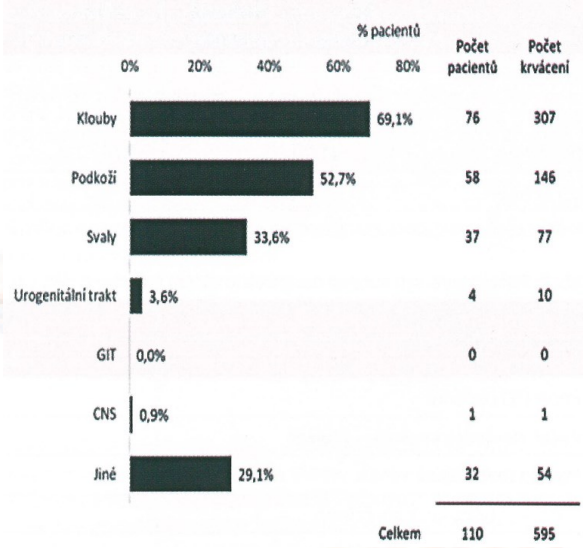
V současné době probíhají klinické studie s koncentráty faktorů krevního srážení, které jsou modifikovány



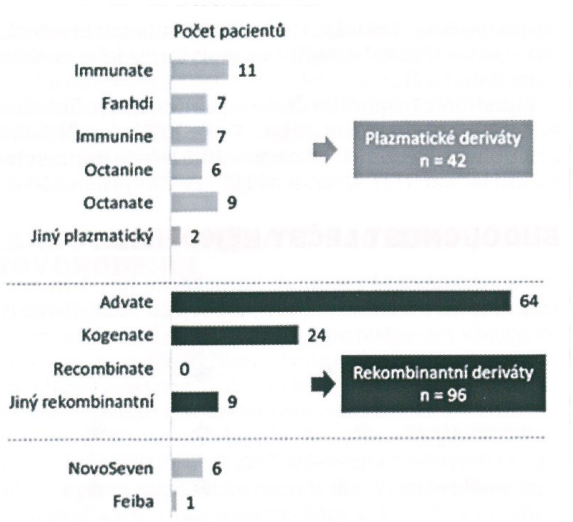
Obr. 3. Aktuální věk dětí s hemofilií.
Medián věku dětí s hemofilií je v ČR cca 10 let. Děti s inhibitory jsou mladší, protože inhibitor se vyvíjí nejčastěji v průběhu druhého roku života a následně bývá zahájena imunotoleranční léčba trvající až 3 roky.



Obr. 2. Typ a tíže hemofilie u dětí v České republice.
(85 % dětí trpí hemofilií A. Více než 1/3 ze všech dětí onemocní těžkou formou choroby. Tyto děti vyžadují většinu léčebné péče)



Obr. 4. Lokalizace krvácení u dětí s hemofilií.
Děti nejčastěji krvácí do kloubů a svalů. Podkožní krvácení (většinou po drobných traumatech) jsou rovněž častá. Nejzávažnější jsou krvácení do CNS.



Obr. 5. Léčba dětí s hemofilií.
Léčbou volby dětí s hemofilií jsou v České republice rekombinantní deriváty.

tak, aby byl prodloužen jejich biologický poločas. Pro léčbu hemofilie A se nebude jednat o změnu zásadní (poločas FVIII lze s ohledem na jeho vazbu s vWF (von Willebrandovým faktorem) prodloužit max. 1,5x), ale u hemofilie B se jedná o násobky původního poločasu [23]. Tím dojde k prodloužení intervalu mezi jednotlivými intravenózními aplikacemi léku, což významně zvýší kvalitu života dětí s hemofilií a jejich rodin. Cílem rovněž je, s použitím těchto preparátů, dosahovat vyšších hladin chybějícího faktoru v plazmě pacienta a tak zlepšit zejména efekt profylaktické léčby a zvýšit kvalitu života těchto dětí.

Již delší dobu se mluví také o tom, že „za rohem" je léčba genetická. Nikdo však bohužel zatím neví, za jakým rohem na nás čeká. Tato definitivní a kurativní forma léčby hemofilie je nám zatím, z klinického pohledu, bohužel zřejmě ještě vzdálena, byť u hemofilie B se snad už blýská na lepší časy.

ZÁVĚR

Hemofilie je vzácná, ale závažná nemoc. Její včasná a kvalitní léčba, zejména v dětském věku, je základem a předpokladem jejího úspěchu. I když je v současné době v naší zemi na velmi dobré úrovni, nelze její rizika podceňovat. To, co bychom zanedbali v péči o dítě s hemofilií, by již v pozdějším věku nebylo možno napravit. Péče o děti s hemofilií patří do rukou zkušených mezioborových týmů v dedikovaných hemofilických centrech.

Poděkování

Poděkování patří všem lékařům, sestrám, laborantům, fyzioterapeutům, datamanažerům a ostatním pracovníkům dětských hemofilických center v České republice, bez jejichž podpory by nebylo možno data o léčbě hemofilie v naší zemi získat.

Tab. 1. ABR (Annual Bleeding Rate) českých dětí s hemofilií (A i B) v roce 2015.

Tíže hemofilie	Lehká (bez inhibitoru)		Střední (bez inhihibitoru)		Těžká (bez inhibitoru)		S inhibitorem	
	Bez profylaxe	Na trvalé profylaxi	Bez profylaxe	Na trvalé profylaxi	Bez profylaxe	Na trvalé profylaxi	Bez profylaxe	Na trvalé profylaxi
Počet (%) pacientů	25	0 (0 %)	22	7 (24,1 %)	4	71 (94,7 %)	7	2 (22,2 %)
ABR – průměr	**0,8**		**4,7**	**3,9**	**2,5**	**5,2**	**8,4**	**4,5**
ABR – medián (min. – max.)	**0 (0 – 4)**		**2 (0 – 17)**	**4 (1 – 8)**	**3 (0 – 4)**	**3 (0 – 28)**	**2 (0 – 31)**	**4,5 (1 – 8)**
Počet krvácení celkem	19		103	27	10	371	59	9

Poznámka: Díky profylaxi je medián počtu krvácení i u dětí s těžkou hemofilií 3/rok. Vyšší je u dětí s inhibitory. Ideálním cílem je zabránit všem krvácením.

Tab. 2. Počet kloubních a mimokloubních krvácení u českých dětí s těžkou hemofilií (A i B) v roce 2015.

	Těžká hemofilie bez inhibitoru	
	Bez profylaxe	Na trvalé profylaxi
Počet (%) pacientů	4	71
Počet kloubních krvácení – průměr	**1,5**	**2,9**
Medián (min. – max.)	**1 (0 – 4)**	**2 (0 – 15)**
Počet kloubních krvácení celkem	6	207
Počet mimokloubních krvácení – Průměr	**1,0**	**2,3**
Medián (min. – max.)	**0,5 (0 – 3)**	**2 (0 – 4)**
Počet mimokloubních krvácení celkem	6	161

Poznámka: Medián počtu kloubních krvácení u dětí s těžkou hemofilií na profylaxi je 2/rok. Jsou však i pacienti, kteří i při profylaktické léčbě krvácí častěji.

LITERATURA

1. **Oldenburg J.** Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood 2015; 125 (13): 2038–2044.
2. **Gringeri A, Ewenstein B, Reiniger A.** The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? Haemophilia 2014; 20 (4): 459–463.
3. **Blanchette VS, Schrivastava A.** Definitions in hemophilia: resolved and unresolved issues. Semin Thromb Hemost 2015; 41 (8): 819–825.
4. **Nilsson IM, Blombäck M, Ahlberg A.** Our experience in Sweden with prophylaxis on haemophilia. Bibl Haematol 1970; 34: 111–124.
5. **Manco-Johnson MJ, et al.** Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 2007; 357 (6): 535–544.
6. **Gringeri A, et al.** Tertiary prophylaxis in adults: is there a rationale? Haemophilia 2012; 18 (5): 722–728.
7. **Blanchette VS, Schrivastava A.** Definitions in hemophilia: resolved and unresolved issues. Semin Thromb Hemost 2015; 41 (8): 819–825.
8. **Haya S, et al.** Inhibitors in haemophilia A: current management and open issues. Haemophilia 2007; 13 (Suppl 5): 52–60.
9. **Blatný J, et al.** Inhibitors incidence rate in Czech previously untreated patients with haemophilia A has not increased since introduction of recombinant factor VIII treatment in 2003. Blood Coagul Fibrinolysis 2015; 26 (6): 673–678.
10. **Fischer K, Blatny J.** Do the SIPPET study results apply to the patients I treat Haemophilia 2016; in press.
11. **Rocino A, et al.** Immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors: effectiveness and cost analysis in an European Cohort (The ITER Study). Haemophilia 2016; 22 (1): 96–102.
12. **De Kleijn P, Heijnen L, Van Meeteren NL.** Clinimetric instruments to assess functional health status in patients with haemophilia: a literature review. Haemophilia 2002; 8 (3): 419–427.
13. **Feldman BM, et al.** The Haemophilia Joint Health Score (HJHS) international validation study. XXVIIIth International Congress of the World Federation of Hemophilia, Istanbul, Turkey. Haemophilia 2008; 14 (Suppl 2): 83.
14. **Lundin B, et al.** An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. Haemophilia 2012; 18: 962–970.
15. **von Mackensen S, et al.** Measurement properties of the Haem-A-QoL in haemophilia clinical trials. Haemophilia 2016; in press.
16. **Smejkal P, et al.** Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s vrozenou hemofilií a s inhibitorem FVIII/FIX. Transfuze Hematol dnes 2016; 22 (1): 44–54.
17. **Hrdličková R, et al.** Konsenzuální doporučení českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro zajištění chirurgických a invazivních výkonů u pacientů s hemofilií. Transfuze Hematol dnes 2016; 22 (1): 39–43.
18. **Smejkal P, et al.** Diagnostika a léčba hemofilie. Transfuze Hematol dnes 2013, 19 (2): 100–114.
19. **Svensson PJ, et al.** Desmopressin in treatment of haematological disorders and in prevention of surgical bleeding. Blood Rev 2014; 28 (3): 95–102.
20. **Kurnik K, Auerwald G, Kreuz W.** Inhibitors and prophylaxis in paediatric haemophilia patients: focus on the German experience. Thromb Res 2014; 134 (Suppl 1): S27–32.
21. **Blatný J, et al.** Farmakokinetika jako nástroj k optimalizaci léčby osob s hemofilií. Transfuze Hematol dnes 2014; 20 (4): 103–106.
22. **Colvin B, et al.** European principles of haemophilia care. Haemophilia 2008; 14 (2): 361–374.
23. **Peyvandi F, Gargiola I, Biguzzi E.** Advances in the treatment of bleeding disorders. J Thromb Haemost 2016; 14 (11): 2095–2106.

MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
Oddělení dětské hematologie
Fakultní nemocnice Brno
Černopolní 9
613 00 Brno
e-mail: blatny.jan@fnbrno.cz

2.1.1.3 PŘÍLOHA 5

Nemes L et **Blatny J**, Klukowska A, Spasova M, Trakymiena SS, Serban M.

Haemophilia care in Central and Eastern Europe: challenges and ways forward from clinicians' perspective.

Haemophilia. 2015;21:e419-421. Letter to editor

Impact factor v roce 2015 – 2,673

Význam a stěžejní body publikace:

- srovnání úspěchů a výzev v léčbě hemofilie v rámci zemí středoevropského region (CEE)
- stávající stav porovnáván v kontextu s aktuálními doporučeními EDQM (European Directorate for Quality in Medicine), v jehož poradním orgánu pro hemofilii uchazeč zastupuje Českou republiku

Publikace má dva hlavní autory, kteří přispěli stejnou měrou.

ANNEX 5

Nemes L et **Blatny J**, Klukowska A, Spasova M, Trakymiena SS, Serban M.

Haemophilia care in Central and Eastern Europe: challenges and ways forward from clinicians' perspective.

Haemophilia. 2015;21: e419-421. Letter to editor

Impact factor in 2015 – 2,673

Main points/highlights of the publication:

- comparing possibilities and challenges in CEE countries in the field of haemophilia and its management
- information put into context with current EDQM recommendations (candidate serves as a delegate of CZ in EDQM advisory board for haemophilia)

Publication has two authors who contributed equally to the manuscript.

Haemophilia
The Official Journal of the World Federation of Hemophilia, European Association for Haemophilia and Allied Disorders and the Hemostasis & Thrombosis Research Society

Haemophilia (2015), 1–3 DOI: 10.1111/hae.12706

LETTER TO THE EDITOR

Haemophilia care in Central and Eastern Europe: challenges and ways forward from clinicians' perspective

L. NEMES,* J. BLATNY,† A. KLUKOWSKA,‡ M. SPASOVA,§ S. SAULYTE TRAKYMIENE¶ and M. SERBAN**

**National Haemophilia Center and Haemostasis Department State Health Center, Budapest, Hungary; †Department of Paediatric Haematology Children's University Hospital, Brno, Czech Republic; ‡Department of Pediatrics, Hematology and Oncology Medical University, Warsaw, Poland; §Department of Pediatrics University Multiprofile Hospital for Active Treatment "Sveti Georgi", Plovdiv, Bulgaria; ¶Children's Hospital Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos, Vilnius, Lithuania; and **Louis Turcanu, Timisoara, Romania*

As a rare disease, haemophilia requires continuous support from public health care systems, financially as well as organizationally. More than two decades after the fall of the Berlin Wall, health care systems of countries of Central and Eastern Europe (CEE) still face challenges when it comes to providing a high level of haemophilia treatment. This letter discusses the main areas for improvement in haemophilia care in CEE countries from a clinicians' perspective, as initially identified by the authors during the first Central European Haemophilia Interactive Forum for Opinion Leaders in Haemophilia, which took place in May 2013 in Budapest, Hungary. By offering the clinicians' perspective, our goal is to complement recent publications by O'Mahony *et al.* [1] and Fischer and Hermans [2]. on similar topics. Our focus on the CEE region intends to supplement findings of studies such as ESCHQoL [3].

In the nine CEE countries represented at the forum (Bulgaria, the Czech Republic, Estonia, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, Romania and Slovakia) haemophilia care faces a double challenge: first, to improve access to quality care, and second, to strengthen the quality of governance of haemophilia care.

One area where progress is necessary to minimize bleeding episodes and improve the lives of patients in these countries is the quality of care, namely *access to high standards of treatment and prophylaxis*. In general, given the differences in consumption of units per capita per year between CEE countries, this is a challenge primarily for the Baltic countries, Bulgaria and Romania. Prophylaxis for children is available in Hungary, Poland, Czech Republic, Slovakia and Bulgaria. Although also available, prophylaxis is not officially approved and recognized as standard treatment in Estonia, Latvia and Lithuania. The utmost priority for these countries is increasing the supply of factor concentrates and introducing prophylaxis as standard, formally recognized way of treatment.

There are also disparities in *access to immune tolerance induction therapy* (*ITI*) between individual countries surveyed. As a consequence of the historical lack of resources, all CEE countries have a specific population of patients with long-lasting history of inhibitor who do not have any prior experience with ITI. Some countries of the region (Hungary, Czech Republic, Slovakia) have initiated ITI even in this population despite poor prognostics and have seen cases of inhibitor eradication. While in these countries all patients have access to ITI including high-dose regimens (e.g. Bonn protocol), the situation is more difficult in all three Baltic countries as well as in Poland, Romania and Bulgaria, where ITI is not guaranteed. There is no doubt that it is necessary to enable access to ITI (at least for children) also in these countries. Based on the recent recommendation of EDQM, every EU country should be able to supply people with haemophilia with the factor FVIII equivalent to 3 IU per capita per year [4]. The rationale behind this recommendation is mainly to sufficiently cover the factor consumption needed for prophylaxis and ITI in children with haemophilia. Those CEE governments and authorities which do not yet follow this recommendation need to tackle this issue as a priority.

A significant source of factor concentrate for certain CEE countries, for instance Bulgaria, is participation in international clinical trials. While this 'clandestine prophylaxis' is far from a systemic solution, clinical trials play a non-negligible role in assuring access to treatment, in addition to providing an opportunity for training of younger staff and developing international collaboration.

Correspondence: Laszlo Nemes, National Haemophilia Center, State Health Center, 1134 Budapest, Robert K. Krt. 44. Hungary.
Tel.: +36 1 4651976; fax: +36 1 4651807;
e-mail: lnemes@t-online.hu

Accepted after revision 1 April 2015

© 2015 John Wiley & Sons Ltd

Some CEE countries, namely Poland, Bulgaria and Romania face also the problem of an *insufficient number of properly trained and experienced specialists* (orthopaedists, gynaecologists, hepatologists, urologists, infectious diseases specialists) familiar with haemophilia patients. This seems to be less of an issue in other CEE countries but where difficult access to specialists persists, attention needs to be paid to improving professional education of specialists about haemophilia, as well as undoing any structural disincentives to collaboration (e.g. overly complex financing mechanisms, such as in Bulgaria).

The other area relates to the *formal and practical recognition of central haemophilia organizations* [5] by regulators, local/national authorities and other important stakeholders. In countries where similar organizations are lacking (Latvia, Lithuania, Estonia), the most burning issue is to formally establish them in collaboration with health authorities and to achieve official recognition. In Bulgaria, despite the existence of the Working Group of the Bulgarian Scientific Society for Clinical Haematology, official designation and recognition of a National Haemophilia Council by the state is needed. In a positive development, Romania has in 2014 seen the establishment of a central council composed of representatives of Ministry of Health, the payer, patients and care-givers. In other CEE countries (Hungary, the Czech Republic and Slovakia) the challenge is to improve the integration of central haemophilia organizations in the decision-making system, so that they serve as a real partner co-shaping policies without whose agreement decisions cannot be made.

Parallel to this, there are also more efforts needed to *refine the role of Comprehensive Care Centres* (*CCC*) *and Haemophilia Treatment Centres* (*HTC*) – or even to formally establish them where necessary, especially in Bulgaria, Poland and the Baltic countries. A European Treatment Centre was recently accredited in Timisoara, Romania, but regional disparities in access to care in the country persist. CCC and HTC networks function well in the Czech Republic, Slovakia and Hungary. In Poland the existing network is judged insufficient, especially for adults. It is crucial to follow the suggestions of EU haemophilia principles [2] and set up and formally recognize networks of CCCs and HTCs in all CEE countries. One possible way to do this is to cooperate within the current initiatives of European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) and EUHANET in this field [6,7].

In order to give haemophilia clinicians and patients more legitimacy in discussions with decision-makers, up-to-date and accurate nation-wide data are required. However, *central haemophilia patient registries* are non-existent or underdeveloped in Bulgaria, Estonia, Latvia and Lithuania. In the Baltic countries, e.g. several institutional registries exist in individual hospitals, while in Romania and Poland, registries exist but are often incomplete or not up to date and not publicly accessible. In contrast, sophisticated and well-established registries used by medical professionals, as well as by other stakeholders and regulators, work well in the Czech Republic, Hungary and Slovakia [8]. In general, collaborative data-gathering efforts by health care providers, supported by central administrations, would greatly enhance knowledge about haemophilia in CEE countries. Cooperation within the EUHASS registry is also crucial within the European Union context.

Table 1. Overview of clinicians' assessment of haemophilia care in Central and Eastern Europe (CEE) countries.

Country	FVIII IU per capita (2012)	Central haemophilia organization (council etc.)	Functional national registry	Prophylaxis for children	Prophylaxis for adults	Immune Tolerance Treatment for children	Immune Tolerance Treatment for adults
Bulgaria	2.14	Unrecognized	Incomplete	Yes	No	No	No
Czech Republic	4.8	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Estonia	3.9	No	No	Yes but not official standard	No	No	No
Hungary	8.43	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Latvia	2	No	No	Yes but not official standard	No	No	No
Lithuania	5.3	No	No	Yes but not official standard	Yes in selected cases	Yes under special request and permission	Yes under special request and permission
Poland	4.76	Yes	Incomplete	Yes	No (foreseen for young adults <26 years)	Yes	Yes
Romania	0.69*	Yes	Incomplete	Yes	No	No	No
Slovakia	6.6	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Data provided by the authors of this article. As the aim of this letter is to present the clinicians' perspective, the data above reflect personal experience of leading CEE haemophilia clinicians. No additional formal assessment has been carried out.
*Romania has seen an increase in factor VIII (FVIII) per capita to 1 in 2014.

 © 2015 John Wiley & Sons Ltd

Given that not all CEE countries face the same problems (main findings per country are summarized in Table 1), it is clear that steps towards improvement of haemophilia care will have to be taken predominantly at the national level. However, some changes can be initiated or supported by international collaboration – both with other European countries and within CEE countries themselves. Twinning projects and collaborations are of invaluable importance for improving the clinical part of haemophilia care; at the same time international collaboration could also point to best practices in stakeholder involvement, governmental action and health care governance in haemophilia in general. International initiatives such as the World Federation of Hemophilia and its regional arm the European Haemophilia Consortium, or the European Association for Haemophilia and Allied Disorders, can play an active role in promoting and bettering haemophilia care in the CEE region.

Acknowledgements

The authors thank the participants of the expert survey: Valeria Kaleva, Angelina Stoyanova, Denka Stoyanova, Svetla Kostova, Maria Podolak-Dawidziak, Krystyna Zawilska, Joanna Zdziarska, Witold Kruger, Elżbieta Stasiak- Zając, Wanda Badowska, Magdalena Górska-Kosicka, Fatiha Griffi, Attou Khadidja, Meriem Bensadok, Světlana Köhlerová, Kateřina Lejhancová, Lukáš Stejskal, Ines Vaide, Kadri Saks, Irena Voitovica, Gunta Kluce, Egle Karalkeviciene, Audrone Stonkiene, Angelika Bátorová, Janka Hulíková, Pavol Hollý, Alena Rovňáková, Natália Galóová, Alexander Varga, Marta Kvočáková, Shadan Lalezari, Yariv Fruchtman, Savita Rangarajan, Ioana Franc, Ingrid Crenguta Miron, Madalina Schmidt, Luminita Rusen, Valentina Uscatescu, Emilia Ursu, Claudia Ciobanu, Maria Kardos, Istvan Szegedi, Katalin Hunyadi, Gyorgy Pfliegler, Aniko Marosi, Marianna Zombori, Hajna Losonczy, Ferenc Horvath, Zsuzsa Agoitai, Judit Farkas, Erzsebet Marian, Nacira Cherif. Logistical and financial support to the first Central European Haemophilia Interactive Forum for Opinion Leaders in Haemophilia preceding our survey was provided by Baxter. However, Baxter did not influence or interfere with the content of this publication. No Baxter employees were present during the confidential group discussions. Baxter covered the OnlineOpen fee for this article.

Author contributions

LN and JB contributed equally to shaping the structure and content of this article. LN, JB, NC, AK, STS and MSp led group discussions, provided written conclusions and critically reviewed earlier versions of this paper. MSe provided detailed written critical input. All authors approved the final version.

Disclosures

JB has received in the past a speaker's and/or consultation fee from Baxter Novo Nordisk, Bayer, LFB, Griffols. Mse has worked on clinical trials funded by Baxter, Bayer, Novo Nordisk and Octopharma, and has received reimbursement or attendance fees from Baxter, Bayer, Novo Nordisk, Biotest and Octopharma, and has organized educational meetings funded by Baxter and Novo Nordisk. AK and MSp have received speaker's fees and reimbursement for attendance of the forum from Baxter. SST has acted as a paid consultant for Bayer. The authors stated that they had no other interests which might be perceived as posing a conflict or bias.

References

1 O'Mahony B, Noone D, Giangrande PLF, Prihodova L. Haemophilia care in Europe – a survey of 35 countries. *Haemophilia* 2013; **19**: e239–47. doi:10.1111/hae.12125.

2 Fischer K, Hermans C; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. The European Principles of Haemophilia Care: a pilot investigation of adherence to the principles in Europe. *Haemophilia* 2013; **19**: 35–43. doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02928.x.

3 Schramm W, Gringeri A, Ljung R *et al.* Haemophilia care in Europe: the ESCHQoL study. *Haemophilia* 2012; **18**: 729–37. doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02847.x.

4 Giangrande P, Seitz R, Behr-Gross ME *et al.* Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia* 2014; **20**: 322–5. doi:10.1111/hae.12440.

5 Colvin BT, Astermark J, Fischer K *et al.* European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008; **14**: 361–74. doi:10.1111/j.1365-2516.2007.01625.x.

6 European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS). Information. 2010. Available at http://www.euhass.org/hcdb.html. Accessed November 14, 2014.

7 EUHANET. European guidelines for the certification of Haemophilia Centres. 2013. Available at http://www.euhanet.org/docs/Euhanet-European_guidelines_for_the_certification_of_Haemophilia_Centres_2013.pdf. Accessed November 14, 2014.

8 Národní hemofilický program. Národní hemofilický program: Výstupy z registru CNHP za rok 2013. 2014. Available at http://cnhp.registry.cz/index.php?pg=registr–vysledky–2013. Accessed November 14, 2014.

© 2015 John Wiley & Sons Ltd

2.1.1.4 PŘÍLOHA 6

Blatný J, Blažek B.

Rekombinantní faktory krevního srážení v léčbě hemofilie.

Postgraduální medicína. 2012;14(2):129-131.

Význam a stěžejní body publikace:

- práce shrnuje praxi v používání rekombinantních faktorů v léčbě hemofilie v ČR v době publikace
- kritické zhodnocení dat EBM v souvislosti s bezpečností rFVIII/rFIX, zejména s ohledem na výskyt inhibitorů, jako nejzávažnější komplikace léčby hemofilie

Práce byla podpořena z projektu OPVK Vzdělávací síť hemofilických center CZ.1.07/2.4.00/12.0048.

ANNEX 6

Blatný J, Blažek B.

Recombinant factor concentrates in the treatment of haemophilia.

Postgraduální medicína. 2012;14(2):129-131.

Main points/highlights of the publication:

- current practice of the use of recombinant factor concentrates in CZ at the time of publication
- critical review of EBM data available on safety of rFVIII/rFIX, mainly regarding inhibitors' development

Publication was supported through EU Operational Programme: Educational network of haemophilia centres CZ.1.07/2.4.00/12.0048.

Rekombinantní faktory krevního srážení v léčbě hemofilie

[1]MUDr. Jan Blatný, Ph.D., [2]MUDr. Bohumír Blažek
[1]Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Oddělení dětské hematologie, Centrum pro trombózu a hemostázu
[2]Fakultní nemocnice Ostrava, Dětská klinika, Oddělení hematologie

Souhrn

Autoři kriticky shrnují dostupné informace o bezpečnosti a účinnosti léčby rekombinantními koncentráty faktorů krevního srážení se zvláštním zřetelem na vývoj inhibitoru u osob, zejména dětí, s hemofilií.

Klíčová slova

hemofilie • rekombinantní • inhibitor • profylaxe

Summary

Blatný, J., Blažek, B.
Authors critically review available literature focused on safety and efficacy of the treatment with recombinant factor concentrates in haemophilia with special interest in development of inhibitors in children with haemophilia.

Keywords

haemophilia • recombinant • inhibitor • prophylaxis

Hemofilická artropatie (poškození kloubů způsobené krvácením) je jednou z nejzávažnějších komplikací hemofilie. Vyskytuje se nejčastěji u hemofiliků s těžkou formou hemofilie (FVIII/FIX pod 1 %) a její výskyt je naopak nižší u hemofiliků se středně závažnou a lehkou formou onemocnění. Smyslem léčby hemofilie je minimalizovat, nebo v ideálním případě předcházet, krvácivým epizodám včetně krvácení do kloubů, a snížit tak riziko spojené s hemofilií včetně rizika vzniku hemofilické artropatie. Tím léčba – mimo jiné – vede i ke zvýšení kvality života (QoL – Quality of Life) osob s hemofilií.

V léčbě hemofilie se používají dva základní přístupy: léčba poté, co již ke krvácení došlo (tzv. léčba „on demand"), a léčba s cílem předcházet případnému krvácení (tzv. „profylaxe").[1] Profylaktická léčba by měla být v současnosti celosvětově zlatým standardem v péči o děti s těžkou formou hemofilie. Některé země (např. Švédsko) však profylaktickou léčbu nabízí všem hemofilikům se závažnými projevy onemocnění bez ohledu na věk.

Ať již je léčba podávána profylakticky či pouze při krvácení, spoléhá dnes na substituci chybějícího faktoru krevního srážení (FVIII u hemofilie A a FIX u hemofilie B) pomocí nitrožilních aplikací koncentrátů daného koagulačního faktoru. Takový lék je možno získat buď z plazmy dárců (z plazmy derivovaný, pdFVIII, pdFIX), nebo metodou genového inženýrství (rekombinantní deriváty, rFVIII, rFIX). Plazmatické faktory byly poprvé použity v roce 1965, rekombinantní jsou pak na trhu od roku 1989. Oba typy preparátů mají v léčbě hemofilie srovnatelnou účinnost.

Rozdíl mezi plazmatickými a rekombinantními přípravky tedy není v účinku při léčbě, ale ve způsobu jejich výroby a ve vlastnostech s tím souvisejících. Zatímco plazmatické deriváty se získávají, jak bylo výše uvedeno, z plazmy lidských dárců, rekombinantní přípravky jsou vyráběny s pomocí genetického inženýrství a v průběhu výrobního procesu se v podstatě nesetkají s lidskou bílkovinou (platí zejména pro preparáty tzv. „třetí a vyšší generace"). V 80. letech minulého století, kdy byly plazmatické preparáty jedinou možností substituční léčby, došlo v mnoha zemích k přenosu viru HIV právě preparáty pro léčbu hemofilie. I když počet osob nakažených HIV touto cestou byl v naší zemi malý, nebyl zanedbatelný. Od té doby se technologie výroby plazmatických preparátů významně změnila a důraz byl kladen právě na jejich bezpečnost. Od 90. let v naší zemi nebyl přenos infekčního onemocnění plazmatickým krevním derivátem zaznamenán. Umíme se však účinně chránit jen proti chorobám, které známe – proto potenciální nebezpečí v případě objevení se nového, dosud neznámého infekčního agens při použití léků z lidské plazmy trvá i nadále. Rekombinantní preparáty toto riziko omezují na nejnižší možnou míru a ty nejmodernější z nich jej prakticky eliminují. Jejich použití je tedy v současné době nejbezpečnější formou prevence přenosu takových onemocnění na osoby s hemofilií.

I když v mnoha zemích byla léčba koncentráty koagulačních faktorů dostupná již od 60., resp. 80. let, díky „studené válce" se v naší zemi oba typy léků objevily s jistým zpožděním. Plazmatické deriváty se staly dostupnými pro všechny nemocné v 90. letech minulého století a rekombinantními preparáty začali být čeští hemofilici léčeni v podstatě od roku 2006. Na českém trhu jsou v současnosti dostupné pouze rFVIII. Rekombinantní FIX (rFIX) zatím pro naše hemofiliky k dispozici není. Jak vyplývá z údajů registru HemIS (Hemophilia: Information System), v roce 2010 tvořily rekombinantní preparáty cca 10 % celkové spotřeby FVIII, většina z nich je v současné době podávána dětským pacientům, ve shodě s platným doporučením ČNHP (Českého národního hemofilického programu, viz http://cnhp.registry.cz/index.php?pg=publikovane-guidelines-pece-o-nemocne-s-hemofilii). Rychlý

a intenzívní vývoj rekombinantních faktorů byl podmíněn HIV (human immunodeficiency virus) tragédií v 80. a 90. letech 20. století (viz výše) spolu s faktem, že významná část osob s hemofilií celosvětově trpí hepatitidou C, která byla v minulosti často přenesena právě krevními deriváty. Tato choroba navíc signifikantně zvyšuje riziko onemocnění hepatocelulárním karcinomem, jedním z nejčastějších nádorů, které osoby s hemofilií ohrožují. I když počet osob s hemofilií nakažených v České republice je nesrovnatelně nižší než v zemích bývalé „Západní Evropy", nejedná se o počet zanedbatelný a toto memento by nemělo být opomíjeno.

Rekombinantní preparáty v léčbě hemofilie z pohledu EBM (Evidence Based Medicine)

Z tohoto pohledu jsou rekombinantní preparáty, zejména preparáty tzv. „třetí generace", maximálně bezpečné. Během své výroby nepřijdou do styku s lidskou tkání a tak v maximální míře omezují možnost přenosu infekčních onemocnění na léčené osoby. Zdá se tedy, že základní problém spojený s bezpečností léčby byl vyřešen. Do popředí se však dostala jiná obava – tou je výskyt inhibitorů (protilátek proti léčebně podávaným faktorům krevního srážení, které tyto faktory inaktivují), tedy v současnosti nejobávanější a nejzávažnější komplikace léčby hemofilie.[2] Je tato obava oprávněná? V současné době nelze dát zcela jednoznačnou odpověď. Lze však uvést data, která dosud byla v rámci medicíny založené na důkazech (EBM) shromážděna.

Inhibitor se vyvine u 4–20 % osob léčených pro hemofilii A s tím, že v jisté části této populace může být výskyt i daleko vyšší – uvádí se až 52 %.[3] U hemofilie B dojde k vývoji inhibitoru signifikantně méně často – u 1,5–3 % léčených osob. Bývá však provázen častým výskytem závažných alergických reakcí a nefrotického syndromu.[4]

Výše rizika vývoje inhibitorů je ovlivněna řadou faktorů. Některé jsou genetické, a tak těžko ovlivnitelné, ale řada z nich je naopak získaných, většinou souvisejících s léčbou samotnou, a těm je možné předcházet.[5, 6] Byla vypracována teorie tzv. „nebezpečných signálů" (danger signals), podle které by snaha vyhnout se takovým nebezpečným situacím měla významně snížit riziko vývoje inhibitorů u osob léčených pro hemofilii.

Někteří autoři se domnívají, že právě použití rekombinantních faktorů je jedním z rizikových faktorů, kterým bychom se měli vyhnout ve snaze o snížení rizika vzniku inhibitorů. Tento názor je podložen zejména menšími retrospektivními nekontrolovanými studiemi, k nimž je možno mít řadu námitek. Metaanalýza 25 prospektivních studií s 800 pacienty v letech 1990–2007 naopak negativní vliv rekombinantních preparátů na vývoj inhibitorů nepotvrdila.[7] V podobném duchu vyznívají i další recentní studie. Japonská studie[8] hodnotila 184 dětí s hemofilií A a B. Děti se narodily po roce 1988, což je významné proto, že v tomto roce v Japonsku začala léčba monoklonálně čištěnými koncentráty vyráběnými z lidské plazmy. Studie byla zaměřena na identifikaci rizikových faktorů pro vznik inhibitoru. Jako rizikový faktor pro vznik inhibitorů u osob s hemofilií prokázala rodinnou anamnézu pozitivní pro přítomnost inhibitoru a závažnost nemoci. Naproti tomu nepotvrdila signifikantní rozdíly v incidenci inhibitoru mezi léčbou plazmatickými deriváty a léčbou rekombinantními preparáty. Výsledky jiné retrospektivní, multicentrické studie CANAL (Concerted Action on Neutralizing Antibodies in severe Hemophilia A) prokázaly na souboru 332 dětí s těžkou hemofilií A, že naopak pravidelná profylaxe u dosud neléčených dětí s těžkou hemofilií A je spojena s 60% poklesem rizika vzniků inhibitoru ve srovnání s dětmi léčenými „on demand".[9] Na základě výsledků studie CANAL byl rovněž navržen skórovací systém, který by měl pomoci posoudit riziko vzniku inhibitorů.[10] Tento skórovací systém zahrnuje nejrizikovější faktory pro rozvoj inhibitorů u dosud neléčených pacientů: pozitivní rodinnou anamnézu inhibitorů, která je hodnocena 2 body, přítomnost rizikové mutace genu pro faktor VIII (2 body) a intenzívní iniciální terapii (3 body). Typ preparátu zde jako rizikový faktor nefiguruje. U pacientů bez rizikového faktoru byla ve studii incidence inhibitoru 6 %, 2 body znamenaly riziko rozvoje inhibitorů 23 % a při 3 a více bodech bylo riziko rozvoje inhibitorů již na úrovni 57 %. S trochou nadsázky je tedy možno říci, že se zdá, že než jaké léky použijeme, je důležitější koho a jak léčíme. To potvrzuje i studie německých autorů[11] srovnávající historický profylaktický režim s nově navrhovaným způsobem zahájení profylaxe u dosud neléčených pacientů (PUPs – Previously Untreated Patients) a nachází statisticky signifikantní rozdíl incidence inhibitorů ve skupině léčené novým režimem oproti skupině léčené režimem historickým (3,8 % vs. 47 %, odds ratio = 0,048, p = 0,0003). Ani v této studii nehrál typ přípravku (plazmatický versus rekombinantní) žádnou roli.

V rámci studie CANAL (viz výše) již byl zmíněn přínos profylaxe u PUPs pro snížení rizika vzniku inhibitoru. Z pohledu EBM je rovněž zajímavé, že první dvě kontrolované randomizované prospektivní studie moderním způsobem hodnotící efekt již více než 40 let používané profylaktické léčby hemofilie u dětí (JOS – Joint Outcome Study a ESPRIT – Evaluation Study on Prophylaxis: a Randomized Italian Trial) byly rovněž provedeny s rekombinantními preparáty.

První z nich – Joint Outcome Study[12] – byla otevřená, randomizovaná multicentrická studie, která probíhala v letech 1996–2006. Studie zahrnovala 65 dětí s hemofilií A ve věku od 6 do 30 měsíců. Dětští pacienti byli rozděleni na dvě skupiny: 32 dětí užívalo rekombinantní koagulační faktor VIII (rFVIII) Kogenate profylakticky v dávce 25 IU/kg každý druhý den, v případě akutního krvácení pak byla dávka zvýšena na 40 IU/kg první den krvácení a následně se vrátili k původnímu profylaktickému dávkování. Druhé skupině 33 dětí byl rFVIII podáván v „intenzívním on demand režimu", tedy sice bez pravidelné aplikace, ale v případě akutního krvácení byla okamžitě podána dávka koncentrátu rFVIII 40 IU/kg. Poté se přešlo na dávku 20 IU/kg v intervalu 24 a 72 hodin a následně se pokračovalo dávkou 20 IU/kg každý druhý den do odeznění obtíží, maximálně však 4 týdny. Studie je vzhledem k dávkovacímu schématu použitému v obou sledovaných skupinách do jisté míry vzdálená evropské realitě: jde o ideální profylaxi, tedy podávání koagulačního faktoru každý druhý den, zatímco v běžné praxi se profylaxe podává nejčastěji třikrát týdně. Stejně tak i zvolený režim „on demand" léčby krvácivých příhod hemofiliků byl intenzívnější, než je běžná každodenní praxe ve většině evropských zemí. Studie hodnotila a srovnávala míru poškození 6 velkých kloubů a počet krvácení za rok při profylaxi a „on demand" léčebném režimu. Výsledky prokázaly statisticky významný pokles jak počtu kloubních krvácení při profylaktickém režimu v porovnání s „on demand" léčbou (0,2 vs. 4,35 krvácení/rok, p < 0,001), tak i všech krvácení (1,15 krvácení/rok na

profylaxi vs. 17,3 krvácení/rok při on demand léčbě, p < 0,001).

Studie současně potvrdila zásadní vliv profylaxe na nižší výskyt kloubního poškození oproti „on demand" léčbě. Kloubní poškození hodnocené MRI (magnetic resonance imaging) skóre bylo prokázáno pouze u 7 % dětí na profylaxi, zatímco ve skupině léčené „on demand" u 45 % dětí s hemofilií A. Profylaktický léčebný režim tak prokazatelně snížil riziko rozvoje kloubního poškození o 83 % (p = 0,002).

Hodnocení korelace mezi počtem klinicky patrných krvácení a MRI skóre navíc odhalilo fakt, že MRI vyšetření pravděpodobně umí senzitivně zachytit již preklinické postižení kloubů u hemofiliků a může tak hrát v budoucnosti významnou roli při hodnocení efektu léčby dětských hemofiliků.

Studie ESPRIT[13] zahrnovala 40 dětí s těžkou formou hemofilie A. Jednalo se o otevřenou, randomizovanou, multicentrickou studii s náborem pacientů v letech 1996–1999 a minimální plánovanou dobou sledování 10 let. Dětští pacienti zahrnutí do studie byli zpočátku léčeni přípravkem Recombinate a posléze převedeni na Advate. Cílem studie bylo porovnat vliv profylaxe a „on demand" léčby krvácení na rozvoj hemofilické artropatie a rozvoj kloubního poškození. Ve skupině léčené profylakticky byl koagulační faktor podáván v dávce 25 IU/kg 3krát týdně a při krvácení byla ihned podána navíc dávka 25 IU/kg, která byla opakována každých 12 hodin do odeznění obtíží; poté se pacient vrátil k profylaxi. Ve skupině pacientů léčených „on demand" nebyl koagulační faktor podáván pravidelně. V případě krvácení bylo podáno co nejdříve 25 IU/kg FVIII a stejná dávka následně každých 12 hodin až do úplného ústupu obtíží. Jak je patrné, léčebné režimy využité ve studii ESPRIT jsou bližší současné klinické praxi v Evropě i České republice. Profylaktická léčba hemofilie A u dětí je v České republice podávána nejčastěji 3krát týdně a medián dávky je 25,4 IU/kg (nepublikovaná data). V tomto směru je pro nás studie velice přínosná. Výsledky studie ESPRIT prokázaly statisticky významně nižší výskyt krvácení u dětí léčených profylakticky v porovnání s „on demand" léčbou (4 vs. 12 krvácení/rok; p < 0,01). Tyto výsledky jsou opět blízké stavu v České republice: podle údajů z registru ČNHP (Český národní hemofilický program) dětští hemofilici léčení profylakticky krvácí přibližně 4krát ročně, zatímco pacienti léčení „on demand" krvácí cca 15krát ročně. Kloubní postižení bylo na rentgenu patrné signifikantně častěji u dětí bez profylaxe (74 %) v porovnání s dětmi léčenými profylakticky (29 %). Děti léčené „on demand" také krvácely signifikantně častěji do cílových kloubů.

Studie ESPRIT se současně zaměřila na porovnání nákladnosti zvolených léčebných režimů. Cena profylaxe počítaná v eurech v italských cenách v roce 2010 byla dvakrát vyšší než „on demand" léčba. V České republice je podle kvalifikovaného odhadu založeného na dostupných datech profylaxe zhruba třikrát dražší v porovnání s „on demand" léčbou. Je potřeba však vnímat věci v komplexních souvislostech a uvědomit si, že za vyšší cenu profylaxe získáváme pro dětské hemofiliky nižší počet krvácivých příhod za rok, významně nižší riziko poškození kloubů, lepší kvalitu života a dobrou šanci na to, že tito lidé jednou budou moci pracovat, a tak alespoň část vložených financí do systému vrátit.

Uvedené dvě studie potvrzují přínos profylaxe ve smyslu nižšího počtu krvácení, lepšího MRI a Petersonova skóre, a tedy nižšího rizika poškození kloubního aparátu. Navíc obě publikované studie porovnávaly profylaxi s „on demand" léčebným režimem při použití rekombinantních koagulačních faktorů VIII. Používání rekombinantních koagulačních faktorů VIII v profylaxi u dětských hemofilických pacientů můžeme tedy i z pohledu EBM považovat za dostatečně prověřené a bezpečné pro klinickou praxi.

Závěr

Rekombinantní koncentráty koagulačních faktorů mají v léčbě hemofilie své důležité místo. O jejich efektivitě zřejmě není třeba pochybovat a stejně tak byla opakovaně prokázána jejich virová bezpečnost. Na podkladě retrospektivních studí se zdá, že nejsou spojeny se signifikantním nebezpečím zvýšeného rizika inhibitoru. Ověření tohoto faktu snad v budoucnu přinesou i dnes probíhající prospektivní klinické studie, např. studie SIPPET[14](Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers). Zkušenost s jejich použitím v rámci České republiky je zatím pozitivní a je zakotvena v doporučeních Českého národního hemofilického programu.

Tento článek vznikl za podpory projektu OPVK Vzdělávací síť hemofilických center (CZ.1.07/2.400/12.0048).

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Literatura

1. **BERNTORP, E., ASTERMARK, J., BJORKMAN, S., et al.** *Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement.* Haemophilia. 2003, 9, 1, p. 1–4.
2. **BRACKMANN, HH., EFFENBERGER, W., HESS, L., et al.** *Immune tolerance induction: a role for recombinant activated factor VII (rFVIIa)?* Eur J Haematol Suppl. 1998, 63, p. 18–23.
3. **MANNO, CS.** *Treatment options for bleeding episodes in patients undergoing immune tolerance therapy.* Haemophilia, 1999, 5, 3, p. 33–41.
4. **DIMICHELE, D.**, *Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention.* Br J Haematol, 2007, 138, p. 305–315.
5. **GIANGRANDE, PL.** *Adverse events in the prophylaxis of haemophilia.* Haemophilia, 2003, 9(Suppl. 1). p. 50–54.
6. **GOUW, SC., Van den BERG, HM., LE CESSIE, S., et al.** *Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A.* J Thromb Haemost, 2007, 5, p. 1383–1390.
7. **FRANCHINI, M., TAGLIAFERRI, A., MENGOLI, C., et al.** *Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systematic review.* Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 81, p. 82–93.
8. **SHIRAHATA, A., FUKUTAKE, K., HIGASA, S., et al.** *An analysis of factors affecting the incidence of inhibitor formation in patients with congenital haemophilia in Japan.* Haemophilia, 2011, 17, p. 771–776 .
9. **GOUW, SC., Van der BOM, JG., AUERSWALD, G., et al.** *Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study.* Blood, 2007, 109, p. 4693–4697.
10. **TER AVEST, PC., FISCHER, K., MANCUSO, ME., et al.** *Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: a tool for clinical practice.* J Thromb Haemost, 2008, 6, p. 2048–2054.
11. **KURNIK, K., BIDLINGMAIER, C., ENGL, W., et al.** *New early prophylaxis regimen that avoids Immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development.* Haemophilia, 2010, 16, p. 256–262.
12. **MANCO-JOHNSON, MJ., ABSHIRE, TC., SHAPIRO, AD., et al.** *Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia.* N Engl J Med, 2007, 357, p. 535–544.
13. **GRINGERI, A., LUNDIN, B., Von MACKENSEN, S., et al.** *A randomized clinical trial of prophylaxis in children withhemophilia A (the ESPRIT Stud.* Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2011, 9, p. 700–710.
14. **MANNUCCI, PM., GRINGERI, A., PEYVANDI, F., et al.** *Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers).* Haemophilia, 2007, 13, 5, p. 65–68.

e-mail: jblatny@fnbrno.cz

2.1.1.5 PŘÍLOHA 7

Blatný J, Zapletal O, Köhlerová S, Fiamoli V, Jelínková M, Ovesná P.

Farmakokinetika jako nástroj k optimalizaci léčby osob s hemofilií.

Transfuze a Hematologie dnes. 2014;20(4):103-106.

Význam a stěžejní body publikace:

- použití PK jako inovativního nástroje k optimalizaci profylaktické léčby hemofilie
- praktické doporučení, jak tento postup aplikovat, na základě zkušeností a praxe pracoviště autorů

Pracoviště autorů bylo prvním v ČR, které v reálné praxi začalo používat farmakokinetiku k optimalizaci a individualizaci léčby hemofilie. Na základě těchto zkušeností byl nástroj pro farmakokinetiku zakomponován do registru ČNHP. První autor je v současné době členem pracovní skupiny pro farmakokinetiku FVIII a FIX relevantního SSC ISTH (Scientific Standardization Committee, International Society on Thrombosis and Haemostasis).

ANNEX 7

Blatný J, Zapletal O, Köhlerová S, Fiamoli V, Jelínková M, Ovesná P.

Pharmacokinetics as a tool for optimisation of the haemophilia treatment

Transfuze a Hematologie dnes. 2014;20(4):103-106.

Main points/highlights of the publication:

- PK as an innovative tool for optimisation of haemophilia prophylaxis
- Practical guidelines how to apply PK based on authors' experience and available evidence

Authors' centre was the first one introducing PK into day-to-day practice in CZ. Based on this experience, automated PK tool has been incorporated into CNHP registry. Main author is a member of Working group on pharmacokinetics of FVIII/FIX of relevant SSC ISTH.

Farmakokinetika jako nástroj k optimalizaci léčby osob s hemofilií

Blatný J[1], Zapletal O[1], Kohlerová S[1], Fiamoli V[1], Jelínková M[1], Ovesná P[2]
[1]Oddělení dětské hematologie, FN Brno, LF MU Brno,
[2]Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Transfuze Hematol. dnes, 20, 2014, No. 4, p. 103–106

SOUHRN

Profylaxe je zlatým standardem léčby těžké formy hemofilie. Profylaktická, stejně jako „on-demand" léčba je po výtce vedena a dávkována pouze na základě hmotnosti pacienta. Existuje však významná interindividuální variabilita mezi jednotlivými osobami s hemofilií a identická léčba tak může vést k významně odlišným výsledkům. S pomocí farmakokinetiky lze léčbu optimalizovat pro každého jednotlivce a zvýšit tak nejen její efektivitu, ale dosáhnout i optimalizace vynakládaných finančních prostředků. Autoři shrnují vlastní i literární zkušenosti s léčbou hemofilie na základě farmakokinetiky a vyzdvihují výhody takové léčby pro pacienty, zdravotníky i plátce zdravotní péče.

KLÍČOVÁ SLOVA

hemofilie, koncentrát faktoru, farmakokinetika

SUMMARY

Blatný J, Zapletal O, Kohlerová S, Fiamoli V, Jelínková M, Ovesná P
Pharmacokinetics as a tool for optimising the treatment of patients with haemophilia
Prophylaxis is the gold standard of care for persons with severe haemophilia. Prophylactic as well as „on-demand" treatment is often guided only by the patient's body weight. There is, however, significant inter-individual variability in factor concentrate clearance as well as in response to treatment between different persons with haemophilia (PWH) and thus the same treatment may lead to significantly different clinical outcomes. With the help of pharmacokinetics, such treatment can be optimized for every individual. PK also has the potential to increase the cost-effectivity of haemophilia treatment. The authors summarized their own experience as well as the literature available on PK-guided treatment in haemophilia and stress the benefits of PK guided therapy for patients, health-care providers and health-care payers.

KEY WORDS

haemophilia, factor concentrate, pharmacokinetics

ÚVOD

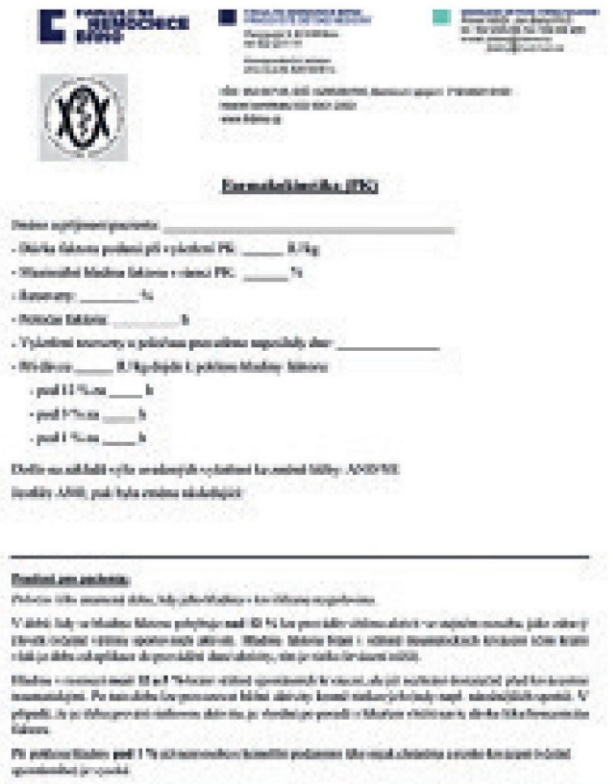
Profylaxe je zlatým standardem léčby osob s těžkou formou hemofilie (PWH – Persons with haemophilia), zejména v dětském věku. V posledních letech však i u nás roste počet dospělých s hemofilií, kteří využívají výhody profylaktické léčby. Ti, u nichž není profylaxe indikována či není možno ji z jakéhokoli důvodu poskytovat, jsou léčeni pouze při krvácení (léčba „on-demand"). Od konce 60. let, kdy byla profylaxe poprvé zavedena do klinické praxe (1), až do současnosti je nejčastěji používáno dávkování vycházející pouze z hmotnosti léčeného. I když za uplynulých více než 40 let tento přístup přinesl obrovské změny v léčbě hemofilie, zdá se, že strategie uniformního dávkování podle hmotnosti má své limity, na které v současnosti při snaze o další zkvalitnění péče začínáme narážet.

Standardní dávkování totiž nezohledňuje fakt, že efekt léčby (tedy doba, po kterou je v krvi nemocného

hladina faktoru vyšší než kritická hodnota) je významně odlišný u jednotlivých PWH. Významná interindividuální variabilita daná rozdíly v poločasu podávaného koncentrátu faktoru resp. v jeho metabolismu („clearance“) je patrná jak u osob s hemofilií B (deficit FIX), tak především u osob s hemofilií A (deficit FVIII). Podle literárních údajů se může poločas koncentrátu podaného léčebně osobě s hemofilií A (tedy doba, za kterou klesne hladina FVIII v krvi pacienta na polovinu) pohybovat od 7 do 20 h (2), nebo dokonce od 6 do 28,8 h (3). Tyto rozdíly jsou dány především hladinou von Willebrandova faktoru (vWF), ale působí zde i jiné činitele, například věk (4).

Rozdíly jsou tedy větší než 200 % a je zcela zjevné, že dávkování pouze podle hmotnosti pacienta může vést k významně odlišným výsledkům u jednotlivých PWH. Když totiž přeneseme výše uvedené číselné údaje do praktické každodenní léčby, znamená to, že doba, po kterou se po podání identické dávky FVIII (např. 30 IU/kg) hladina faktoru udržuje nad 1 %, se může u jednotlivých PWH lišit až o 2,5 dne (5)! Pro hemofilii B jsou sice rozdíly vyjádřené procentuálně patrně méně signifikantní, ale s ohledem na významně delší přirozený poločas FIX je i zde interindividuální variabilita velmi významná. Z výše uvedeného jednoznačně plyne, že při užití dávkování zohledňujícího pouze hmotnost je část osob léčena nadměrně a část osob je léčena nedostatečně. V obou případech dochází k neefektivnímu využití léku (a tím i finančních zdrojů), neboť v prvním případě jsou zdroje vynakládány zbytečně a ve druhém případě neúčelně (nízké dávkování vede k vyššímu počtu krvácení, které následně nejen zhoršuje zdravotní stav a kvalitu života PWH, ale vynutí si i další prostředky na léčbu takových krvácení). I když se to týká především léčby profylaktické, má interindividuální variabilita význam i pro léčbu „on demand“. Jakým způsobem tedy zohlednit tyto signifikantní rozdíly mezi jednotlivci? Odpovědí je dle názoru autorů individualizovaná („na míru šitá“) léčba na základě farmakokinetiky.

Díky vyšetření farmakokinetiky lze u každého jednotlivce stanovit poločas léku/koncentrátu faktoru, kterým je léčen (T1/2), výši maximální hladiny, které dosáhneme podáním dané léčebné dávky („peak“), odpověď konkrétní osoby na léčbu (IVR – „*in vivo* recovery“) a z farmakokinetické křivky lze odečíst i dobu, za kterou klesne hladina faktoru v krvi pacienta pod určitou mez. Z praktického pohledu je vhodné se zaměřit kromě T1/2 a IVR i na dobu, kdy hladina klesne na 12 %, neboť v době, kdy je hladina FVIII nad 12 %, v podstatě nedochází k žádným klinicky významným kloubním krvácením (6), případně pod 1 %, kdy PWH již léčbou není chráněna vůbec. Všechny tyto parametry se liší



Obr. 1 Výstup vyšetření farmakokinetiky pro pacienta.

nejen pro jednotlivé PWH, ale mohou se lišit i pro jednotlivé koncentráty koagulačních faktorů. Jak lze tedy výstup farmakokinetické analýzy (PK) využít v praxi:

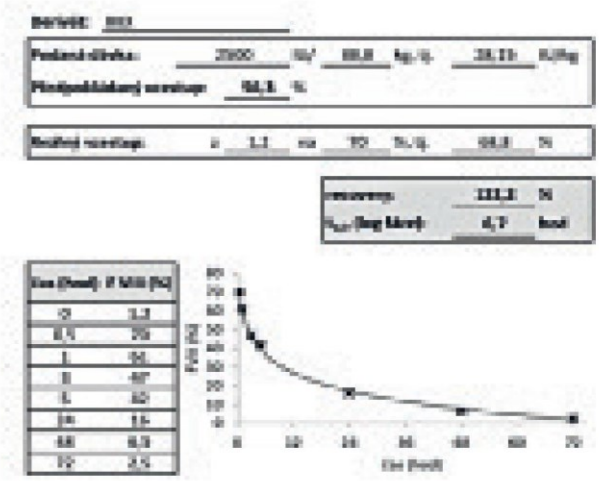
1. PK poskytne detailní a pro daného jedince specifické informace o efektu léčby.
2. Na základě PK lze dle potřeby upravit léčbu (její interval, dávkování, případně i výběr koncentrátu).
3. Léčená osoba může, se znalostí PK, přizpůsobit své aktivity poskytované léčbě a maximalizovat tak její efekt (např. prováděním rizikových aktivit pouze v době, kdy je ochrana podaným lékem maximální).
4. **Kombinací výše uvedeného (tedy sladěním ideálního dávkovacího režimu a aktivit léčené osoby) lze s pomocí PK dosáhnout optimalizace nákladů („cost-effectivity“) na léčbu každé PWH.**

Vyšetření PK není nikterak náročné. Existují např. doporučení ISTH (International Society for Thrombosis and Haemostasis) jak pro PK u osob s hemofilií A, tak s hemofilií B. Pro příklad uveďme doporučení pro vyšetření PK u osob s hemofilií A, jimiž se řídí pracoviště autorů. Odběry hladiny FVIII jsou provedeny po minimálně 48 h (ideálně 72 h, je-li to možné) bez léčby FVIII. Tím eliminujeme přítomnost faktoru kolujícího

v krvi pacienta po jeho předchozím podání. Pak je podána dávka FVIII (ideálně dávka identická s tou, která je podávána při profylaxi a/nebo léčbě krvácení – výsledky PK pak odpovídají reálné každodenní situaci a jsou optimálně použitelné pro danou osobu při dané léčebné strategii). Následně jsou odběry prováděny v těchto intervalech: 30 min., 1 hod., 3 hod., 6 hod., 12 hod., 24 hod., 48 hod. (případně i 72 hod.). U dětí mladších 6 let se počet odběrů většinou redukuje na pět. Z uvedeného jasně vyplývá, že i když lze PK vyšetření provést za hospitalizace (zejména menší děti a/nebo osoby žijící ve větší vzdálenosti od centra provádějícího vyšetření), lze vše stejně dobře zajistit i formou ambulantní a/nebo stacionární péče s minimem zameškaných hodin z práce/školy. Ty se v podstatě omezí pouze na jeden den (pouze první den je prováděn více než 1 odběr za 24 h). Parametry PK lze však zjistit i u osob, které nechtějí a/nebo nemohou kompletní PK vyšetření podstoupit. S použitím populačních farmakokinetických modelů založených na Bayesiánské statistické metodě, lze s pomocí 1 až 2 odběrů s velkou přesností určit základní PK parametry u každého jedince s hemofilií (4, 7).

Jak tedy užít PK v klinické praxi? Pro ilustraci níže uvádíme postupy a doporučení, která jsou standardně zavedena na oddělení dětské hematologie FN Brno:

1. Vyšetření PK je nabídnuto všem dětem s těžkou formou hemofilie A/B, které absolvovaly již minimálně 50 ED („exposure days“). V případě souhlasu rodiny je možno jej opakovat každé 2 roky (PK se s věkem může měnit).
2. V případě žádosti o vyšetření PK u dítěte s jinou než těžkou formou choroby je toto rovněž zváženo a podle možností se mu snažíme vyhovět.



Obr. 2 Výstup vyšetření farmakokinetiky pro lékaře.

3. Vyšetření PK je vždy provedeno při přechodu na jiný derivát, ať už je příčina této změny jakákoli. Důvodem je snaha o prokázání „non-inferiority“ při přechodu na jinou léčbu, tedy snaha maximálně ochránit pacienta.
4. PK spolu s vyšetřením inhibitoru provádíme i mimo výše uvedená doporučení v případě, že dochází ke zhoršení efektu stávající léčby. PK rovněž používáme na monitorování efektu imunotoleranční léčby (ITT – „immune tolerance treatment“)

Výstupem PK vyšetření pro klinika je křivka a tabulka uvedená na obrázku 2. Výstupem pro pacienta je pak text uvedený na obrázku 1, který obsahuje i výkladovou část, jenž umožní pacientu pochopit význam výstupů PK vyšetření a převést tuto informaci do denní praxe.

Závěrem lze tedy shrnout, že vyšetření farmakokinetiky má v léčbě hemofilie svůj jednoznačný význam a může z něj profitovat každý. Zdravotníkům poskytne informace nezbytné pro klinickou i ekonomickou optimalizaci nákladné léčby hemofilie a pacient se může cítit bezpečněji, neboť je schopen využít beze zbytku ochrany, kterou mu léčba poskytuje. Je navíc schopen, ve spolupráci se zdravotníky, přizpůsobit co nejlépe léčbu svým potřebám a/nebo své potřeby poskytované léčbě. Farmakokinetika tak jednoznačně přispívá k omezení počtu krvácení, má potenciál zlepšit kvalitu života osob s hemofilií a rovněž může být použita jako nástroj ke zvýšení nákladové efektivity („cost-effectivity“) léčby hemofilie.

Podíl autorů na tvorbě manuskriptu

JB *napsal manuskript,* MJ *zodpovídala za veškerá laboratorní vyšetření.* OZ, VF, SK, MJ *a* PO *text připomínkovali a podíleli se na jeho závěrečné formě. Poděkování patří* Jakubovi Gregorovi, *který provedl grafické a formální úpravy a zpracoval text do podoby odpovídající standardům časopisu.*

LITERATURA

1. Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. Acta Paediatr Scand 1976; 65(2): 129-135.
2. van den Berg HM, De Groot PH, Fischer K. Phenotypic heterogenity in severe hemophilia. J Thromb Haemost 2007; 5(suppl.1): 151-156.
3. Fijnvandraat K, Peters M, Ten Cate JW. Interindividual variation in half-life of infused recombinant factor VIII is related to pre-infusion von Willebrand factor antigen levels. Br J Haematol 1995; 91(2): 474-476.
4. Björkman S, Oh M, Spotts G, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. Blood 2012; 119(2): 612-618.
5. Collins PW, Fischer K, Morfini M, et al. Implications of coagulation fac-

tor VIII and IX pharmacokinetics in prophylactic treatment of haemophilia. Heamophilia 2011; 17(1): 2-10.
6. Den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? Haemophilia 2011; 17(6): 849-853.
7. Bjorkmann S. Pharmacokinetics of plasma-derived and recombinant factor IX – implications for prophylaxis and on-demand therapy. Haemophilia 2013; 19(6): 808-813.

Doručeno do redakce: 27. 8. 2014
Přijato po recenzi: 30. 9. 2014

MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
Oddělení dětské hematologie
Fakultní nemocnice Brno
jblatny@fnbrno.cz

2.1.1.6 PŘÍLOHA 8

Blatný J, Kohlerová S, Zapletal O, Fiamoli V, Penka M, Smith O.

Prophylaxis with recombinant factor VIIa for the management of bleeding episodes during immune tolerance treatment in a boy with severe haemophilia A and high-response inhibitors.

Haemophilia. 2008;14(5):1140-1142. Letter to editor

Impact factor v roce 2008 - 2,394

Význam a stěžejní body publikace:

- stručné shrnutí možnosti ITT na úrovni znalostí v době publikace
- kasuistika vysoce rizikového pacienta s HR/HT (high risk/high titre) inhibitory
- inovativní modifikace Bonnského protokolu k prevenci krvácení v průběhu ITT místo aPCC použito rFVIIa
- ITT byla kombinována s imunosupresivní léčbou rituximabem s cílem zkrátit jak délku, tak finanční náročnost

V době publikace se jednalo o jeden z mála případů, kdy bylo rFVIIa použito nejen k léčbě, ale i k prevenci krvácení v průběhu ITT. Tento „brněnský protokol“ následně úspěšně použit i u jiných pacientů.

ANNEX 8

Blatný J, Kohlerová S, Zapletal O, Fiamoli V, Penka M, Smith O.

Prophylaxis with recombinant factor VIIa for the management of bleeding episodes during immune tolerance treatment in a boy with severe haemophilia A and high-response inhibitors

Haemophilia. 2008;14(5):1140-1142. Letter to editor

Impact factor in 2008 - 2,394

Main points and highlights of the publication:

- data available on ITI at the time of publication shortly reviewed
- case-report of high-risk inhibitor patient presented
- at the time of publication innovative modification of Bonn protocol using rFVIIa to prevent bleeds instead of aPCC; ITI combined with immune suppression using rituximab

At the time of publication one of several reports, when rFVIIa was used for bleeding prophylaxis in haemophilia with inhibitors. Later on this protocol successfully used in more patients.

Haemophilia (2008), **14**, 1140–1142 DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01767.x

LETTER TO THE EDITOR

Prophylaxis with recombinant factor VIIa for the management of bleeding episodes during immune tolerance treatment in a boy with severe haemophilia A and high-response inhibitors

J. BLATNY,* S. KOHLEROVA,* O. ZAPLETAL,* V. FIAMOLI,* M. PENKA* and O. SMITH†
**Department of Clinical Haematology, Centre for Thrombosis and Haemostasis, University Hospital Brno, Czech Republic; and †Haematology Department, Our Lady's Children's Hospital Crumlin, Dublin, Ireland*

Dear Editor,

The most severe complication of modern haemophilia treatment is the development of inhibitors to clotting factors. The incidence of inhibitor development in haemophilia A patients following exposure to clotting factor concentrate factor VIII (FVIII), is between 21% and 33% [1]. Long-term inhibitor development is associated with poor joint outcome and significantly reduced mobility and quality of life.

The treatment of choice for children who develop inhibitors is eradication using immune tolerance therapy (ITT). Bypassing agents such as recombinant-activated factor VII (rFVIIa) and activated prothrombin complex concentrate (aPCC) are used for the prophylactic treatment of acute, joint-related, mild-to-moderate bleeding episodes [2]. It has been shown that eradicating inhibitors during childhood is associated with a higher success rate than eradication later in life, with the long-term incidence of haemophilic arthropathy being reduced and quality of life improved by early therapy.

It has been suggested that the development of inhibitors is associated with the age at which first treatment is started and the intensity of that initial treatment. In addition, early, regular prophylaxis may protect patients with haemophilia against the development of inhibitors [3].There are essentially three different types of ITT: high-dose FVIII with concomitant use of bypassing agents (Bonn protocol); extracorporeal immunoadsorption of inhibitor antibodies, high-dose FVIII and immune suppression (Malmö protocol); and low-dose FVIII treatment schedules. All of these treatment regimens have been used with varying amounts of success; however, it has been suggested that regimens similar to the Bonn protocol are more effective than Malmö or low-dose protocols [4]. In general, it has been noted that ITT is more successful in young patients with a short interval between inhibitor development and ITT treatment, and lower maximum pretreatment inhibitor titres [4].

During ITT, breakthrough bleeding episodes are treated on-demand with bypassing agents; however, in some patients, on-demand therapy does not provide sufficient haemostatic control. This report details the case of a boy who was placed on an rFVIIa prophylactic treatment regimen on account of increased bleeding during ITT. Recombinant-activated FVII was chosen as clinical trials have demonstrated it to be a well-tolerated and effective therapy for the on-demand treatment of acute bleeding episodes [2], and furthermore, as a recombinant product, it is not associated with any known risk of transmission of blood-borne infections. Use of rFVIIa is also recommended prior to ITT in order to avoid an anamnestic response [1].

A boy with prenatally diagnosed severe FVIII deficiency, and with a family history of haemophilia and inhibitor formation, developed high-responding inhibitors to FVIII (iFVIII) (166.4 Bethesda units [BU] mL^{-1} at inhibitor development [11 July 2002]) following four exposures to plasma-derived FVIII (pdFVIII) during the first year of life. Two doses of pdFVIII were administered to treat the bleeding after detaching the rest of his umbilical cord, and a further two doses of pdFVIII were given to treat the bleeding after intramuscular injection of his vaccines. Other than these two occasions, he did not experience any further bleeding during his first year of life.

Correspondence: Jan Blatny, Consultant Haematologist, Children's University Hospital, Temple Street, Dublin 1, Ireland. Tel.: +353 1878 4692; fax: +353 8766 78640; e-mail: jan.blatny@cuh.ie

Accepted after revision 7 April 2008

© 2008 The Authors
Journal compilation © 2008 Blackwell Publishing Ltd

His next bleeding episode occurred on 7 October 2002 for which he was treated 'on-demand' with two doses of rFVIIa 100 μg kg^{-1}. After 11 months of on-demand treatment (100 μg kg^{-1} rFVIIa) his inhibitor titre dropped to 17 BU mL^{-1}. However, as the boy grew up and became more mobile, the frequency of his bleeding episodes increased to 1–4 per month and he required 1–3 injections of rFVIIa at a dose of 90–160 μg kg^{-1} per bleeding episode to secure haemostasis. On account of the increasing number of bleedings, the boy's quality of life deteriorated significantly and he was unable to fulfil his daily activities (playing, walking without support). The family was not willing to administer the treatment at home, despite the presence of a port-a-cath, thus infusions were carried out at the haemophilia centre. The frequency of the boy's visits to the haemophilia centre and the impact of this on the family were the reasons for initiating ITT. At this time the boy was 2 years old and his highest iFVIII level, prior to initiating ITT, was 166 BU mL^{-1} (see Fig. 1).

The protocol we used was a modified version of the Bonn protocol and consisted of pdFVIII (200 IU kg^{-1} day^{-1}) for a period of up to 3 years. The boy tolerated the protocol very well and all treatments were administered in an outpatient setting.

Two months after the initiation of ITT, there was a peaking in iFVIII of 7373 BU mL^{-1}. However, after 1 year of ITT, the boy's iFVIII titre had dropped to 115 BU mL^{-1} and after 2 years it had fallen to between 1 and 10 BU mL^{-1} (see Fig. 1). Unfortunately, poor compliance, coupled with increased physical activity, once again led to increasing numbers of bleeding episodes (>2 per month). On account of the increased incidence of bleeding, rFVIIa was administered prophylactically, rather than on-demand, at a dose of 160 μg kg^{-1} day^{-1}; after 3 months the dose was reduced to 90 μg kg^{-1} day^{-1} without a loss of haemostatic control. The rFVIIa dose chosen for prophylaxis was based on data from case reports within the published literature [5]. Following the administration of rFVIIa prophylaxis, no spontaneous bleeding episodes occurred despite the fact that the patient's inhibitor level remained at 10 BU mL^{-1}. Therefore, this regimen was continued for a further period of 11 months. During this period, the patient's quality of life returned to a level comparable with that of other children with haemophilia without inhibitors receiving prophylaxis; the boy suffered no spontaneous bleedings and his overall bleeding rate was below five episodes per year with rFVIIa prophylaxis. By comparison, the median number of bleeding episodes in children with severe haemophilia A receiving prophylaxis with FVIII concentrates in the Czech Republic is 4.5 per year (data based on national haemophilia registry HemIS).

On account of the persistent presence of iFVIII (10 BU mL^{-1}), an anti-CD20 regimen of rituximab (375 mg m^{-2} $week^{-1}$ q4) was added to the ITT treatment regimen. After 8 weeks, the boy's inhibitor titre decreased to below 1 BU mL^{-1} with an FVIII recovery of 54% and a FVIII T1/2 of 2.7 h (119 IU kg^{-1} of pdFVIII administered, maximal FVIII level achieved was 129%). At this time rFVIIa prophylaxis was stopped. High-dose pdFVIII prophylaxis alone was continued and all breakthrough bleedings were treated with additional pdFVIII. Six months after the cessation of rituximab therapy the boy's inhibitor titre was 0.42 BU mL^{-1}, the FVIII T1/2 was 6.5 h, and recovery of FVIII had almost

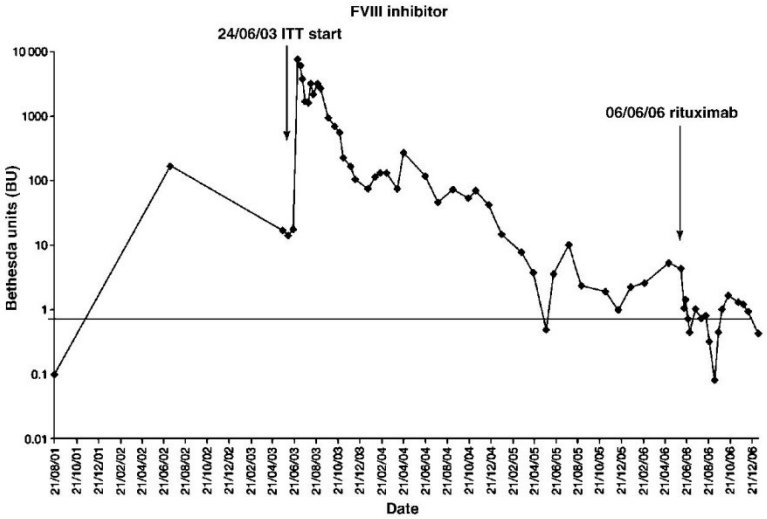


Fig. 1. Inhibitor levels (BU) before and during immune tolerance therapy (ITT).

© 2008 The Authors
Journal compilation © 2008 Blackwell Publishing Ltd

normalized (79%; 43 IU kg^{-1} of pdFVIII administered, maximal FVIII level achieved was 69%).

In the case described above, our protocol showed that prophylactic use of rFVIIa 160 μg kg^{-1} day^{-1}, later reduced to rFVIIa 90 μg kg^{-1} day^{-1}, was safe and effective at reducing joint-related bleeding episodes in a boy with haemophilia and inhibitors during ITT. We were able to increase the quality of life and eliminate all spontaneous and most traumatic bleeds by using rFVIIa prophylaxis. With rFVIIa prophylaxis, the total number of bleeds per year in this patient with inhibitors was comparable with that seen in other children with haemophilia without inhibitors receiving prophylaxis with FVIII concentrates. Since the commencement of the rFVIIa prophylaxis, there has been no need for hospitalization for bleeding episodes in our patient and he has been able to perform all activities relevant for a child of his age. We believe that the introduction of rituximab to our ITT regimen was also a contributory factor to the successful outcome achieved. These results are in line with previous reports [6] suggesting that use of rituximab in ITT holds promise for patients with high/persistent inhibitors.

We understand that a case report has several limitations and that no firm general conclusions can be drawn from it. However, there is current literature that supports our findings of successful rFVIIa prophylaxis [7,8]. In contrast, an earlier study was unable to prove efficacy of rFVIIa as an efficient prophylactic treatment [9]. It is therefore clear that more information about prophylactic treatment with rFVIIa is needed to assess the role of this medication for the prevention of bleeding episodes in haemophilia patients with inhibitors.

Our report therefore calls for further investigation into the role of rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia and for discussion on future strategies and immune tolerance protocols. We conclude that in our patient, prophylaxis with rFVIIa, supplemented with rituximab, was efficient and safe for the prevention of bleeding episodes.

Acknowledgements

This work was sponsored by Novo Nordisk S.R.O. (Czech Republic). The authors wish to thank Jennifer Powell of PAREXEL for medical writing services in the preparation of this case report, which was financially supported by Novo Nordisk.

Disclosures

J. Blatny has acted as a consultant to NovoNordisk. The other authors stated that they had no interests which might be perceived as posing a conflict or bias.

References

1 Haya S, Moret A, Cid AR *et al.* Inhibitors in haemophilia A: current management and open issues. *Haemophilia* 2007; **13**: 52–60.

2 O'Connell N, McMahon C, Smith J *et al.* Recombinant factor VIIa in the management of surgery and acute bleeding episodes in children with haemophilia and high responding inhibitors. *Br J Haematol* 2002; **116**: 632–5.

3 Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with haemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; **109**: 4648–54.

4 Wight J, Paisley J, Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003; **9**: 436–63.

5 Saxon BR, Shanks D, Jory CB, Williams V. Effective prophylaxis with daily recombinant factor VIIa (rFVIIa-NovoSeven) in a child with high titre inhibitors and a target joint. *Thromb Haemost* 2001; **86**: 1126–7.

6 Carcao M, St Louis J, Poon MC *et al.* Rituximab for congential haemophiliacs with inhibitors: a Canadian experience. *Haemophilia* 2006; **12**: 7–18.

7 Morfini M, Auerswald G, Kobelt RA *et al.* Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centres. *Haemophilia* 2007; **13**: 502–7.

8 Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E *et al.* Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007; **5**: 1904–13.

9 Brackmann HH, Effenberger E, Hess L, Schwaab R, Oldenburg J. NovoSeven® in immune tolerance therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; **11**: 39–44.

© 2008 The Authors
Journal compilation © 2008 Blackwell Publishing Ltd

2.1.1.7 PŘÍLOHA 9

Blatný J, Komrska V, Blažek B, Penka M, Ovesná P.

Inhibitors incidence rate in Czech previously untreated patients with aemophilia A has not increased since introduction of recombinant factor VIII treatment in 2003.

Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2015;26:673–678.

Impact factor v roce 2015 – 1,242

Význam a stěžejní body publikace:

- výstup jednoho z podprojektů ČNHP k aktuálnímu tématu – porovnání rizika vzniku inhibitorů při použití rekombinantních a plazmatických koncentrátů faktorů krevního srážení
- práce neprokazuje rozdíl v incidenci inhibitorů mezi českými PUPs s hemofilií A léčenými plasmatickými a rekombinantními koncentráty FVIII

Zásadní je přínos práce do trvající diskuse o bezpečnosti rekombinantních preparátů. Na základě dostupných dat lze konstatovat, že v režimu, v němž jsou rFVIII používány v ČR, nebyla prokázána jejich vyšší imunogenicita.

ANNEX 9

Blatný J, Komrska V, Blažek B, Penka M, Ovesná P.

Inhibitors incidence rate in Czech previously untreated patients with aemophilia A has not increased since introduction of recombinant factor VIII treatment in 2003.

Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2015;26:673–678.

Impact factor in 2015 – 1,242

Main points and highlight of the publication:

- report on one of the CNHP registry subprojects – comparing inhibitors development in haemophilia A PUPs treated with recombinant and plasma-derived FVIII concentrates
- no difference found between both groups

Adding an important piece of information to on-going discussion about FVIII immunogenicity. Authors were not able to prove the difference in same between rFVIII and pdFVIII treated PUPs in CZ.

Inhibitors incidence rate in Czech previously untreated patients with haemophilia A has not increased since introduction of recombinant factor VIII treatment in 2003

Jan Blatny[a], Vladimir Komrska[b], Bohumir Blazek[c], Miroslav Penka[d], Petra Ovesna[e], on behalf of Czech National Haemophilia Programme

Our objective was to assess the incidence of inhibitors development in Czech Republic since the introduction of recombinant factor VIII (rFVIII) and to look for the factors potentially influencing this parameter. It is to be expected that inhibitors risk may be increased after the introduction of recombinant products. Data of Czech National Haemophilia Programme registry entered from 2003 till 2013 were analysed. Both annual and absolute incidences of newly developed inhibitors in previously untreated patients (PUPs) were calculated. Bleeding and treatment data were also extracted, and association to the treatment regimen and development of inhibitors were analysed. Within the given period, we commenced 45 PUPs with haemophilia A on rFVIII and treated them for 137 treatment-years. Twenty-two of the PUPs had severe haemophilia A, being treated for 88 treatment-years. Treatment strategy for them was prophylaxis. Other PUPs were treated on demand. Median annual bleeding rate was 5 for boys with severe haemophilia, 3 for moderate haemophilia and 1 for mild form of the disease. No inhibitors developed in PUPs with moderate/mild haemophilia A. Annual inhibitor incidence rate in PUPs with severe haemophilia A treated with rFVIII was 56.8 per 1000 treatment-years. Absolute incidence was 22.7% (5/22). All inhibitors appeared within the first 50 exposure days. Comparing rFVIII-treated group with the control group treated under same/similar conditions with plasma-derived FVIII during the same follow-up period, we were not able to find significant difference in inhibitor development between these two groups. Our results support the finding that use of rFVIII is not a proven risk factor for inhibitor development in patients with haemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 26:673–678 Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2015, **26**:673–678

Keywords: bleeding, factor, haemophilia, inhibitors, recombinant

[a]Department of Paediatric Haematology, University Hospital Brno, [b]Department of Paediatric Haematology and Oncology, University Hospital in Motol, Prague, [c]Department of Paediatrics, University Hospital Ostrava, [d]Department of Clinical Haematology, University Hospital Brno and [e]Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Correspondence to Jan Blatny, MD, PhD, Department of Paediatric Haematology, University Hospital Brno and Masaryk University, Brno, Czech Republic
E-mail: jblatny@fnbrno.cz

Received 11 September 2014 **Revised** 7 February 2015
Accepted 19 February 2015

Introduction

Treatment with factor concentrates, including their use for bleeding prophylaxis, is the gold standard of care for persons with haemophilia (PWH) [1]. To date, plasma-derived factor VIII (pdFVIII) as well as recombinant FVIII (rFVIII) concentrates are available for the treatment of haemophilia A in Czech Republic. All pdFVIII currently used are highly purified, and since the introduction of pdFVIII in the late 1990s, there has never been any transmission of infectious disease recorded in relation with haemophilia treatment in the country.

Since 2003, Czech PWHs are treated also with rFVIII, and the proportion of those treated with recombinants is constantly increasing. Since 2006, on the basis of the recommendation of the Working Group on Paediatric Haematology (WGPH) and later on in accordance with the guidelines postulated by the Czech National Haemophilia Programme (CNHP, www.cnhp.cz) [2], recombinant concentrates are considered as the preferred treatment for previously untreated patients (PUPs) with haemophilia A. Based on the same recommendations, children with severe haemophilia A are currently treated with primary prophylaxis. Low-dose escalation regimens close to 'Canadian' [3] or 'Bremen/Munich' regimen [4] are used in most of our haemophilia centres.

For more than 15 years, systematic data recording related to the diagnosis, treatment and its outcome has been carried out in all children (age 0–18 years) with haemophilia in Czech Republic. Data managers of respective haemophilia centres had been responsible for annual reporting, and database had been overseen by administrators with a medical background. These data then became a part of the Czech National Haemophilia Programme registry established in 2006. As all PUPs commenced on rFVIII since its launch in Czech Republic have been children, we have detailed and representative data on all Czech PUPs with haemophilia, who have ever been treated with rFVIII to date. Since 2006, CNHP registry also houses similar data for adult PWHs.

0957-5235 Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
DOI:10.1097/MBC.0000000000000298

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Patients and methods

Patients

The study population comprised PWHs of all ages who were alive and treated in any of the 15 Czech haemophilia treatment centres participating in the CNHP registry between 2003 and 2013. For further analyses, only patients with haemophilia A born between 2002 and 2013 were included. All patients (and/or their parents or legal representatives), whose data have been recorded, signed the informed consent with same.

Data collection

Data used for further analyses were extracted from the CNHP registry. The CNHP registry has been created on a modified version of TrialDB [5], which is fully compatible with systems used for collecting of data from clinical trials and which complies with the strict criteria, defined by ISO/IEC 20000-1:2006 and ISO/IEC 27001:2006. The database is accessible through on-line application via web browser. Access to this database is granted only to registered doctors and data managers of centres participating in the registry.

When the patient is registered, diagnosis, laboratory tests, presence of infectious diseases and other relevant information are recorded. Moreover, an annual report on each patient is filled in each year – including the number of bleeds and their location, treatment (home treatment, prophylaxis/on-demand), type of administered factor concentrates and their consumption, development and titre of inhibitors. The frequency and method of inhibitor testing were at the discretion of the respective centres and investigators. Most centres do test for inhibitors every 5 exposure days during the first 20 exposure days, every 10 exposure days until reaching 50 exposure days and every 6 months thereafter using Nijmegen modification of Bethesda assay. However, the minimal requirement set by the registry was to test the PWH for inhibitors once per year with Bethesda assay. Apart from regular assessment, inhibitors were also tested in case of any clinical suspicion. The inhibitors development was defined as inhibitors titre greater than 0.6 Bethesda Unit(BU)/ml, and high-responding inhibitors were defined as a peak titre of at least 5 BU/ml.

Primary prophylaxis was defined as the prophylactic treatment with factor concentrates started not later than within the first 2 years of life and/or after the first bleed, whichever occurred first. Secondary prophylaxis for the purpose of this study was defined as any long-term prophylaxis in children other than the primary.

Database was reviewed every year by the administrators. Missing mandatory data (infections, treatment data, prophylaxis, bleeding rate, presence of inhibitors) were queried and existing data were validated prior to further use for any purposes.

Outcomes

The primary outcome of this study was to identify the relative/annual incidence and absolute incidence of clinically relevant inhibitors (>0.6 BU/ml) in population of Czech PUPs with haemophilia A treated with rFVIII and pdFVIII concentrates.

The secondary outcome was to asses the annual bleeding rate (both spontaneous and trauma-related bleeds) and to correlate it with the current ways of treatment in PUPs with haemophilia A in the Czech Republic.

Statistical analysis

The incidence of the inhibitors was calculated as absolute and relative. Absolute (cumulative) incidence reflected the proportion of patients with newly developed inhibitors in the cohort during the whole period. Relative (annual) incidence was calculated as the number of patients with newly developed inhibitors divided by the total number of treatment-years. It describes the number of newly reported inhibitors per 1000 treatment-years. Treatment-years at risk were counted for each patient as the number of years in which the patient received rFVIII (or pdFVIII) till the inhibitors onset or till the year 2013. Comparison of incidences was assessed by the two-sample binomial test. Annual bleeding rates on rFVIII and pdFVIII treatment were compared using Mann–Whitney test.

To account for the relative hazard risk [with 95% confidence interval (CI)] of inhibitors development according to the cumulative number of treatment-years or dose, we pooled observations over all treatment-years for all patients into a single sample and then calculated hazard risks using multivariate Poisson regression model adjusted for potential confounders (type of the concentrate, prophylaxis, cumulative number of treatment-years, annual and cumulative dose of FVIII), independent of their statistical significance in univariate analyses. Hazard risk is interpreted as relative risk.

A critical value of 0.05 was used to determine statistical significance. All statistical analyses were carried out using IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., Armonk, New York, USA).

Results

By the end of 2013, 644 PWHs have been recorded into the CNHP registry. Two hundred and thirty-three were children below 18 years of age, and 115 children were born between 2002 and 2013. Eighty-six of them were PUPs with haemophilia A. Their data were used for further analyses within this study (see Table 1).

Forty-five children with haemophilia A (22 of them with severe form of the disease) were treated only with rFVIII for 137 treatment-years (88 treatment-years in severe haemophilia A children). Twelve children with severe haemophilia A were commenced on primary and six on

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Table 1 Number of persons with haemophilia in the Czech National Haemophilia Programme registry by the end of 2013

	No. of persons in the CNHP registry		No. of persons with haemophilia A born between 2002 and 2013			
	Total	Haemophilia A (mild/moderate/severe)	Total	PUPs on rFVIII	PUPs on pdFVIII	Non-treated
Children	233	199 (90/37/72)	115	45	41	29
Adults	411	357 (177/37/142)				
Total	644	556 (267/74/214)				

CNHP, Czech National Haemophilia Programme; pdFVIII, plasma-derived factor VIII; PUPs, previously untreated patients; rFVIII, recombinant factor VIII.

secondary prophylaxis. All PUPs on primary prophylaxis had the phenotype of severe haemophilia. Four children with severe haemophilia A and 22 with moderate or mild form of the disease did not have the long-term prophylactic treatment. Same data are shown also for PUPs treated with pdFVIII (see Table 2), depicting another 41 PUPS treated with pdFVIII for 163 treatment-years during the same follow-up period. As mentioned above, comparing inhibitors incidence between these two groups (PUPS on rFVIII and PUPs on pdFVIII) was the primary outcome of this study.

There was no difference in the therapeutic approach to those PUPs commenced on rFVIII and those on pdFVIII. Regimen used for primary prophylaxis within the first 100 exposure days for both pdFVIII and rFVIII-treated groups was 250 IU once per week, with subsequent escalation to either 2×250 IU or 1×500 IU FVIII per week. Regimens used for secondary prophylaxis during the first 100 exposure days were $1-2 \times 750$ IU or $2-3 \times 500$ IU per week. In case of breakthrough bleeds, the dose and/or frequency was escalated further. After 100 exposure days, the vast majority of children were treated with standard prophylaxis regimen of 20–50 IU/kg of FVIII twice to three times per week.

On the treatment described above, the median total bleeding rate in children with severe haemophilia A on prophylaxis with rFVIII was 4 per year; in those without prophylaxis, it was 7 per year. Joint bleeds appeared on prophylaxis once per year, without prophylaxis twice per year. Other bleeds had a frequency of twice per year in those on prophylaxis, and three times per year in those without prophylaxis. For further details, including bleeding rates for children treated with pdFVIII, see Table 3.

During the follow-up period, the relative incidence of inhibitors against FVIII in PUPs with severe haemophilia A treated only with recombinant concentrates was 56.8 per 1000 patient-years (5 PUPs during 88 treatment-years). Absolute incidence was 22.7% (5 out of 22 PUPs). Three boys developed inhibitors during the first 20 exposure days, and two during 50 exposure days. No inhibitors developed after 50 exposure days of rFVIII. No inhibitors developed in children with mild/moderate disease. Off note, we report that none of the 11 previously treated patients (PTPs), who were also commenced on rFVIII during the follow-up period, developed inhibitors.

In PUPs with severe haemophilia A treated only with pdFVIII, we found inhibitors in 6 PUPS during 106 treatment-years (relative incidence 56.6 per 1000 patient-years; absolute incidence was 30%, i.e. 6 of 20 PUPs). Three of them appeared during the first 20 exposure days and three during 50 exposure days. No inhibitors developed in children with mild/moderate disease. The difference between the relative inhibitors incidence rate in PUPs treated with rFVIII and pdFVIII was not statistically significant ($P = 0.995$).

All inhibitors which developed against pdFVIII were high-responding (HiR), though in PUPs treated with rFVIII, only three were HiR. Thus, the annual incidence rate for HiR inhibitors in PUPs treated with rFVIII was only 34.1 per 1000 treatment-years, and the absolute incidence was 13.6%.

Table 2 Previously untreated patients treated with either only recombinant factor VIII or only plasma-derived factor VIII within the Czech National Haemophilia Programme registry during 2003–2013

Severity of haemophilia A	No. of PUPs[a]	No. (%) on prophylaxis	Of them on primary prophylaxis	No. of treatment-years[b]	Age in years (median)	No. (%) of treatment-years on prophylaxis	No. of PUPs with inhibitors
rFVIII							
Mild	12	0	0	13	4	0	0
Moderate	11	1 (9.1)	0	36	4	2 (5.6)	0
Severe	22	18 (81.8)	12	88	3	53 (60.2)	5
Total	45	19 (42.2)	12	137	3	55 (40.1)	5
pdFVIII							
Mild	16	0	0	38	5	0	0
Moderate	5	3 (60)	2	19	4	5 (26.3)	0
Severe	20	16 (80)	3	106	4.5	61 (57.5)	6
Total	41	19 (46.3)	5	163	5	66 (40.5)	6

pdFVIII, plasma-derived factor VIII; PUPs, previously untreated patients; rFVIII, recombinant factor VIII. [a] Born 2002 and later (both rFVIII and pdFVIII-treated). [b] Treated between 2003 and 2013 (both groups, rFVIII and pdFVIII-treated).

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Table 3 Treatment outcomes (annual bleeding rates) in previously untreated patients with haemophilia A treated with recombinant factor VIII or plasma-derived factor VIII in the Czech Republic during 2003–2013

		Severity of haemophilia A			
		Mild	Moderate	Severe	Total
rFVIII					
No of treatment-years	Total	13	36	88	137
	On/without prophylaxis	0/13	2/34	53/35	55/82
Annual bleeding rate	All bleeds	1.1	4.3	8.2	6.5
Mean	On/without prophylaxis	–/1.1	2/4.4	5.6/12.1	5.5/7.2
	Joint bleeds	–/0.2	1.5/1.6	2.4/4.7	2.4/2.7
Median (min–max)	All bleeds	1 (0–2)	3 (0–19)	5 (0–59)	4 (0–59)
	On/without prophylaxis	(–)/1 (0–2)	2 (0–4)/3 (1–19)	4 (0–25)/7 (1–59)	4 (0–25)/3 (0–59)
	Joint bleeds	(–)/0 (0–1)	1.5 (0–3)/1 (0–12)	1 (0–23)/2 (0–23)	1 (0–23)/1 (0–23)
Total bleeding rate (sum per year)	All bleeds	14	155	719	888
	On/without prophylaxis	–/14	4/151	297/422	301/587
	Joint bleeds	–/2	3/53	128/166	131/221
pdFVIII					
No. of treatment-years	Total	37	19	98	154
	On/without prophylaxis	0/37	5/14	54/44	59/95
Annual bleeding rate	All bleeds	1.3	3.9	8.1	5.9
Mean	On/without prophylaxis	–/1.3	4.6/3.6	7.8/8.5	7.5/5.0
	Joint bleeds	–/0.2	3.2/2.8	4.5/3.7	4.4/2.2
Median (min–max)	All bleeds	1 (0–4)	2 (0–28)	6 (0–41)	3 (0–41)
	On/without prophylaxis	(–)/1 (0–4)	2 (1–16)/1.5 (0–28)	6 (0–40)/5 (1–41)	6 (0–40)/2 (0–41)
	Joint bleeds	(–)/0 (0–1)	2 (0–10)/1 (0–24)	3 (0–23)/2 (0–26)	3 (0–23)/0 (0–26)
Total bleeding rate (sum per year)	All bleeds	14	110	790	914
	On/without prophylaxis	–/48	23/51	419/375	442/474
	Joint bleeds	–/7	16/39	242/162	258/208

pdFVIII, plasma-derived factor VIII; rFVIII, recombinant factor VIII. Annual bleeding rate is missing for 9 treatment-years in PUPs on pdFVIII. The differences between all bleeds and joint bleeds refer to other bleeds. No significant difference was found in respective bleeding rates between PUPs treated with rFVIII and pdFVIII within our cohort.

When comparing relative (annual) incidence of inhibitors in PUPs with and without prophylaxis, we found that in both groups (pdFVIII and rFVIII-treated PUPs), the incidence is higher in those who were not on prophylaxis. Though this difference was not statistically significant ($P = 0.895$) in our cohort (see Table 4), we considered this finding to be clinically important.

The Poisson regression analysis showed the relative risk of inhibitors development in severe haemophilia A PUPs related to the type of the concentrate, prophylaxis, cumulative number of treatment-years, annual dose of FVIII administrated in a particular year and cumulative dose of FVIII for the follow-up period (see Table 5). The development of inhibitors was independent of the type of the drug (rFVIII or pdFVIII). Prophylactic administration led to decreased hazard risk, but the difference had not reached statistical significance. Relative risk increased with increased annual dose of FVIII (1.3-fold per every 1000 IU, 95% CI 0.970–1.861), but the difference was not statistically significant either ($P = 0.076$). On the contrary, cumulative dose of FVIII reached during the follow-up period had an inverse relation – when the patient exceeded a certain cumulative dose, there was a trend towards decreased inhibitors development risk (hazard risk 0.761, 95% CI 0.554–1.044, $P = 0.090$).

Discussion

Our results correspond with the finding that the use of recombinant products in PUPs with haemophilia A does not increase the risk of inhibitors development [6]. Czech data, showing 22.7% of total absolute incidence (and 13.6% of HiR inhibitors absolute incidence) of inhibitors in PUPs treated with rFVIII, are similar to the results given by the Japanese authors, describing 15% incidence rate for their cohort of patients [7]. Though, compared to other data showing absolute incidence around 30% [6,8], or relative incidence of 64.3 per 1000 treatment-years [9], the incidence of inhibitors against rFVIII seems to be

Table 4 Incidence of newly developed inhibitors against FVIII in previously untreated patients with severe haemophilia A

	No. of PUPs	No. of treatment-years	No. of PUPs with inhibitor	No. of HiR/LoR	No. of inhibitors developed on/without prophylaxis
rFVIII	22	88	5	3/2	1/4
Annual incidence[a]			56.8	34.1/22.7	11.4/45.5
Absolute incidence (%)			22.7	13.6/9.1	4.5/18.2
pdFVIII	20	106	6	6/0	1/5
Annual incidence[a]			56.6	56.6/0	9.4/47.2
Absolute incidence (%)			30	30/0	5/25

HiR, high-responding; LoR, low-responding; pdFVIII, plasma-derived factor VIII; PUPs, previously untreated patients; rFVIII, recombinant factor VIII. [a] Per 1000 treatment-years.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Table 5 Multivariate regression model for the inhibitor onset in previously untreated patients with severe haemophilia A

	HR	95% CI for HR	*P* value
rFVIII	1.072	0.832–10.193	0.914
Prophylaxis	0.526	0.094–2.950	0.465
Number of years on treatment	2.065	0.794–5.372	0.137
Annual dose of FVIII (kIU)	1.343	0.970–1.861	0.076
Cumulative dose of FVIII (kIU)	0.761	0.554–1.044	0.090

CI, confidence interval; HR, hazard risk; rFVIII, recombinant factor VIII. Treatment without prophylaxis and treatment with pdFVIII were used as reference groups.

lower for Czech PUPs. It must be, however, noted that comparing our data with that published may carry a potential bias, as the size of the cohorts in the respective publications differs significantly. We are thus aware of the fact that this possible difference is neither significant nor proven. We will, indeed, continue to follow up Czech PUPs and focus on that interesting finding. Perhaps, it might be beneficial to compare similar data from other Central European Countries (CECs) with similar historical prospective and current ways of haemophilia treatment to get more representative results based on larger cohort of patients.

It is deemed, indeed, that inhibitors incidence in PUPs with haemophilia may be influenced also by other risk factors (type of gene mutation, traumatic and/or infectious complications during initial treatment period, individual immune system settings and other 'danger signals'). These possible risk factors, however, were not assessed for the purposes of this study. These potential risk factors were also not gathered within the CNHP registry and thus were not available for further analysis. Since 2006, when the first national recommendation for rFVIII treatment was published by WGPH (see above), the number of PUPs treated with rFVIII has been increasing gradually and constantly, reflecting the change of clinical paradigm as well as increasing availability of rFVIII on the Czech market. No selection criteria or risk analyses (i.e. family history of inhibitors, etc.) have been used or recommended to choose those who were commenced on rFVIII. We thus believe that the distribution of other above mentioned potential risk factors influencing inhibitors incidence was even in both groups of PUPs and has not influenced or biased results we are reporting.

As the CNHP registry contains data of all PUPs treated within the given period and because all patients were at least once per year checked for inhibitors using the Bethesda method, the inhibitors incidence shown in this study truly reflects the real situation within the Czech haemophilia population. However, due to the possibility of low frequency of inhibitors testing in some centres (only once per year testing was mandatory), some transient, clinically non-significant inhibitors could have been missed. On the other hand, this applies to both pdFVIII and rFVIII-treated groups, and thus is not impairing results we are presenting. Clinically non-significant transient inhibitors would not lead to the change of patients' management.

We might speculate that lower incidence of inhibitors may be related not only to the use of prophylaxis (only 2 out of 11 inhibitors developed in PUPs on prophylaxis), what correlates with deemed protective effect of prophylaxis in PUPs with haemophilia [10], but also to the fact that we have seldom used the doses of FVIII over 50 IU/kg, neither for prophylaxis nor for treatment of the bleeds in general. The long-term average of the prophylactic dose in children with haemophilia in the Czech Republic varies around 25 IU/kg. In the past (late 90s of the 20th Century), this situation was caused by the shortage of the concentrates on the Czech market. Currently, we are keeping low to medium dosing of prophylactic treatment based on recent recommendations [10,11]. To prove or disprove this speculation, we, however, do not have enough data, specifically the control group of patients treated under similar conditions/regimens with higher doses.

The rent we pay for using lower dosage – especially during the prophylactic treatment – might well be relatively high annual bleeding rate in children on prophylaxis. As shown in Table 3, the median annual bleeding rate on prophylaxis in PUPs treated with rFVIII is 4, and without prophylaxis it is 7. The ranges are also relatively broad. These are certainly higher numbers, than published in JOINT OUTCOME STUDY and Evaluation Study on Prophylaxis: a Randomized Italian Trial study [12,13]. Although most of these bleeding episodes are trauma-related and are not joint bleeds (annual median joint bleeding rate in Czech rFVIII-treated PUPs is only 1), and thus the joint health in our patients is likely not to deteriorate progressively [14], it seems to be a future challenge for the Czech paediatric haemophilia centres to further decrease the total annual bleeding rate in children with haemophilia, keeping a low inhibitors rate.

Multivariate regression analysis confirms our assumptions and results of other studies discussed and/or cited above. When we include all available potential confounders in the model, the type of concentrate had no effect on the risk of inhibitors development. Administration of prophylaxis does not seem significant either; however, it should be considered as a clinically important factor, lowering the hazard risk, which is very likely to become statistically significant with larger sample size. The model also includes dosing of FVIII – the annual and cumulative dose. Our results show that the risk of inhibitors development increases with the amount of administrated factor per year. Cumulative dose administered during the whole follow-up period has the inverse relation to development of inhibitors. This can be interpreted as decreasing of the inhibitor risk after administration of a critical amount of FVIII (cumulative dose, perhaps relevant to 100 exposure days). The relative risk of inhibitors onset increases

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

(although statistically non-significantly) with the treatment duration (number of years on treatment), which is rather surprising. Inhibitors in our study occurred between the first and fourth year of the treatment. We suppose that the relatively short follow-up period plays a role. Some patients (born during the study) were followed up only for a few years and we are persuaded that this factor will become even less significant when reaching the longer follow-up period.

Conclusion

Inhibitors incidence in PUPs with haemophilia A has been relatively low in the Czech Republic during past 11 years (absolute incidence 22.7%; relative incidence 56.8 per 1000 treatment-years in PUPs with severe haemophilia A treated with rFVIII). We do not see significant difference in incidence rate between those who were treated with recombinant and with plasma-derived products. Thus, we did not prove that the use of rFVIII would pose an increased risk of inhibitor development in PUPs with haemophilia A within our cohort.

Acknowledgements

Authors' contribution: J.B. wrote the manuscript. V.K., B.B. and M.P. were involved in editing and revisions. P.O. was responsible for all the statistics and data extraction.

The authors thank Jakub Gregor from the IBA Masaryk University for the kind and responsible revision of final wording of the manuscript.

The authors also thank the directors as well as all the staff of haemophilia centres involved in Czech National Haemophilia Programme. Without their responsible work, this study would not be possible. The centres are as follows: University Hospital Brno – Department of Paediatric Haematology; University Hospital Brno – Department of Clinical Haematology; University Hospital in Motol, Prague – Department of Paediatric Haematology and Oncology; University Hospital Olomouc – Department of Haemato-oncology; University Hospital Olomouc – Department of Paediatrics; University Hospital Ostrava – Department of Paediatrics; University Hospital Ostrava – Blood Centre; University Hospital Plzeň – Department of Paediatrics; University Hospital Plzeň – Institute of Clinical Biochemistry and Haematology; University Hospital Hradec Králové – Department of Paediatrics; University Hospital Hradec Králové – 4th Department of Internal Medicine-Haematology; Regional Hospital Liberec – Department of Clinical Haematology; Hospital České Budějovice – Department of Paediatrics; Hospital České Budějovice – Department of Clinical Haematology; Masaryk Hospital in Ústí nad Labem – Department of Paediatrics.

The development of the CNHP registry was supported by the grant CZ.1.07/2.4.00/12.0048. Now it is financially supported through the Masaryk University in research grants and gifts from Baxter, Bayer, CSL Behring, Grifols, Novo Nordisk, Octapharma, Swedish Orphan Biovitrum. The sponsors did not have any role in the study design, data collection, data analyses, or writing of this manuscript.

Conflicts of interest

The authors stated that they had no interests, which might be perceived as posing a conflict or bias.

References

1 Blanchette VS, Manco-Johnson M, Santagostino E, Ljung R. Optimizing factor prophylaxis for the haemophilia population: where do we stand? *Haemophilia* 2004; **10 (Suppl 4)**:97–104.
2 Smejkal P, Blatný J, Blažek B, Černá Z, Duliček P, Hak J, *et al.* Diagnostika a léčbahemofilie [Haemophilia diagnostics and treatment]. *Transfuze Hematol Dnes* 2013; **19**:100–114.
3 Manco-Johnson MJ, Blanchette VS. North American prophylaxis studies for persons with severe haemophilia: background, rationale and design. *Haemophilia* 2003; **9 (Suppl 1)**:44–49.
4 Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients: long-term follow-up and continuing experience. *Haemophilia* 2012; **18**:e18–e20.
5 Nadkarni PM, Brandt C, Frawley S, Sayward FG, Einbinder R, Zelterman D, *et al.* Managing attribute: value clinical trials data using the ACT/DB client-server database system. *J Am Med Inform Assoc* 1998; **5**:139–151.
6 Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeyssens-Donadel S, *et al.* Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; **368**:231–239.
7 Taki M, Hanabusa H, Fukutake F, Matsushita T, Shima M, Shirahata A. Clinical experience of previously untreated patients (PUPs) with antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method from postauthorization safety surveillance in Japan: 5-year update. *XXX. International Congress of the World Federation of Hemophilia*, 8–12 July 2012, Paris, France. Abstract no. PO-WE-066.
8 Auerswald G, Thompson AA, Recht M, Brown D, Liesner R, Guzmán-Becerra N, *et al.* Experience of AdvaterAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia A. *Thromb Haemost* 2012; **107**:1072–1082.
9 Hay CR, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, *et al.* Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood* 2011; **117**:6367–6370.
10 Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; **109**:4648–4654.
11 Kurnik K, Auerswald G, Kreuz W. Inhibitors and prophylaxis in paediatric haemophilia patients: focus on the German experience. *Thromb Res* 2014; **134**:S27–S32.
12 Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, *et al.* Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; **357**:535–544.
13 Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM, ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; **9**:700–710.
14 Lee CA. Prevention of haemophilic synovitis: prophylaxis. *Haemophilia* 2007; **13 (Suppl 3)**:20–25.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

2.1.1.8 PŘÍLOHA 10

Fisher K et **Blatný J**.

Do the SIPPET study results apply to the patients I treat?

Haemophilia. 2017;23:348–349. Letter to editor

Impact factor v roce 2017 – 3,569

Význam a stěžejní body publikace:

Letter to editor komentuje kontroverzní studii SIPPET, zejména její metodologické nesrovnalostmi. Populace subjektů ve studii SIPPET a způsob jejich léčby je odlišná/odlišný od osob s hemofilií a jejich léčby v rámci EU a severní Ameriky. Práce nabádá k opatrnosti při zobecňování závěrů studie a jejich aplikaci v evropských a amerických podmínkách. O závažnosti tohoto příspěvku svědčí i fakt, že autoři SIPPET reagovali obsáhlou dopovědí otištěnou rovněž v časopise Haemophilia. Uchazeč je korespondenčním autorem publikace.

ANNEX 10:

Fisher K et **Blatný J**.

Do the SIPPET study results apply to the patients I treat?

Haemophilia. 2017;23:348–349. Letter to editor

Impact factor in 2017 – 3,569

Main points and highlights of the publication:

This Letter to editor comments on controversial SIPPET study and its methodological issues. Specifically, the difference between study population and the population treated in EU and Northern America. It challenges the generalizability of the study for other populations. This letter was answered by study authors in the same medical journal. Candidate is corresponding author.

Haemophilia
The Official Journal of the World Federation of Hemophilia, European Association for Haemophilia and Allied Disorders and the Hemostasis & Thrombosis Research Society

Haemophilia (2017), **23**, 348–349 DOI: 10.1111/hae.13133

LETTER TO THE EDITOR

Do the SIPPET study results apply to the patients I treat?

K. FISCHER* and J. BLATNY†
**Van Creveldkliniek, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; and †Children's University Hospital, Masaryk University, Brno, Czech Republic*

To the editor,

We thank the investigators and participants of SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Products Exposed Toddlers) study [1] for their invaluable commitment to provide evidence for the improvement of care for haemophilia. While we do not question that in SIPPET, plasma-derived concentrates were associated with lower risk of developing inhibitors; we regret to see that incomplete reporting of the study precludes the adoption of study results in clinical practice. After establishing that the study results are valid (i.e. the two study arms were balanced, and results are unconfounded), each doctor has to evaluate the applicability of the study results, which includes similarity of the study population and treatment to those the doctor cares for.

First question is why the baseline inhibitor risk was higher than previous reports [2,3] and if the SIPPET patients were really PUPs (Previously untreated patients). At 35.4%, the baseline inhibitor risk was higher than the 25% expected by the investigators in their protocol. How can this be explained? How is baseline inhibitor risk affected by the exposure of some patients to different blood products prior to enrolment to the study? The authors do not report in detail about this previous treatment, although it may have impact on results. We do not know, if the risk of inhibitors is the same for those, who were really PUPs, compared to those, who were treated with one unit of red blood cells concentrate and/or those, who received cryoprecipitate four times. Nor do we know if inhibitor risk was underestimated by the fact that not all patients were followed until 50 EDs.

The second question is whether clinical management was really comparable between treatment arms and comparable to practice reflecting current guidelines in Europe and North America. The SIPPET reports that treatment was decided solely by the site investigators but insufficient information is provided about what that treatment was; neither if treatment was the same in both study arms. Especially, since not all centres included more than one patient, randomization may not have been successful in achieving comparable treatment between both arms. Moreover, randomization with a block size of two per centre, when not all consecutive patients were enrolled, poses a risk of selection bias ('confounding by indication'). Treatment data provided also suggest that SIPPET patients started treatment later (median 20 months) and were treated less intensively (just ±15% on standard prophylaxis and 7 EDs/year while treated on demand) than is current European/North American practice. It is well known that treatment intensity affects inhibitor risk [4], yet details of prophylaxis and dosing were not provided.

The third question is whether data gathered mostly on first or second generation recombinant concentrates apply to third or fourth generation recombinant concentrates.

Providing treatment details and presenting inhibitor rates according to treatment regimen/intensity (e.g. European/American vs. Eastern/African patients) and according to concentrate may allow assessment of generalizability. We hope that the authors will be able to provide this information to the haemophilia community.

Disclosures

K. Fischer has received speakers' fees from Bayer, Baxter, Biotest, CSL Behring, Octapharma, Pfizer and NovoNordisk; performed consultancy for Bayer, Baxter, Biogen, Freeline, NovoNordisk and Pfizer; and has received research support from Bayer, Wyeth/Pfizer, Baxter and Novo Nordisk. J. Blatny has received speakers' fees from Bayer, Baxter/Baxalta, CSL Behring, Octapharma, Pfizer and NovoNordisk; and performed consultancy for Baxter/Baxalta, NovoNordisk and Pfizer.

Correspondence: Jan Blatny, Children's University Hospital, Masaryk University, Cernopolni 9, Brno, 613 00 Czech Republic. Tel.: +420 532 234 344; fax: +420 532 234 246; e-mail: jblatny@icloud.com

Accepted after revision 22 October 2016

 © 2016 John Wiley & Sons Ltd

References

1 Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I *et al.* A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2054–64.

2 Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R *et al.* Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; **368**: 231–9.

3 Franchini M, Coppola A, Rocino A *et al.* Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 2013; **39**: 752–66.

4 Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K *et al.* Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* 2013; **121**: 4046–55.

© 2016 John Wiley & Sons Ltd

2.1.1.9 PŘÍLOHA11

Blatný J, Mathew P.

Immune tolerance induction programs.

V knize: Rodriguez-Merchand EC, Valentino L. Current and Future Issues in Hemophilia Care. 1vydání. Willey-Blackwell; 2011:91-96. ISBN 978-0-470-67057-6.

Význam a stěžejní body publikace:

- historie a současnost ITT, stávající možnosti a kterou z nich pro daného pacienta vybrat
- doporučení, jak postupovat u konkrétního pacienta na základě stratifikace rizik

Kapitola v knize sepsané světovými odborníky na danou tematiku. Bylo ctí přijmout nabídku účasti v autorském kolektivu.

ANNEX 11

Blatný J, Mathew P.

Immune tolerance induction programs.

In the book: Rodriguez-Merchand EC, Valentino L. Current and Future Issues in Hemophilia Care. 1st Edition. Willey-Blackwell; 2011:91-96. ISBN 978-0-470-67057-6.

Main points and highlights of the publication:

- historical and current perspectives of ITI, which regimen to choose for which patient
- overview of practical recommendations for ITI management

18 Immune Tolerance Induction Programs

Jan Blatny[1] and Prasad Mathew[2]
[1]Children's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic
[2]University of New Mexico, Albuquerque, NM, USA

Introduction

Development of inhibitors is one of the most serious complications of hemophilia treatment today. They occur in up to 25–30% of patients with severe hemophilia A, up to 7% of patients with moderate to mild hemophilia A and in about 3–5% of patients with hemophilia B [1]. Despite the significant improvement in our understanding of the mechanisms of inhibitor development, which helps us to avoid or diminish known triggers and risk factors for inhibitor development, there are still and probably always will be persons with hemophilia who will have to face all the problems and difficulties related to inhibitors.

It is unlikely for the vast majority of persons with hemophilia to develop inhibitors after 150 exposure days (ED). The highest risk is during the first 50 ED. Thus, inhibitors often appear during early childhood, especially in children with severe hemophilia (median age of development 1.7–3.3 years of age). Inhibitors associated with mild FVIII deficiency tend to appear later in life, reflecting the infrequency of bleeding episodes in these patients and thus decreased need for treatment. They are often associated with a familial predisposition and the presence of high-risk mutations that induce change in the FVIII molecule resulting in a functional FVIII defect [2]. For more than 30 years, the treatment of choice for inhibitor eradication in hemophilia patients has been immune tolerance induction (ITI).

Historical perspectives in ITI

The ultimate goal for the treatment of hemophilia patients with inhibitors is to achieve immune tolerance, in order to make substitution therapy with FVIII or FIX effective again. Different methods were designed to achieve immune tolerance in patients. One of the first regimens that was used was the Bonn protocol [3], which used a high-dose FVIII regimen over relatively long period of time (in months, up to 2–3 years), followed by the Malmö treatment model (Swedish) which uses extracorporeal immunoadsorption with protein A columns and administration of cyclophosphamide, high doses of FVIII and intravenous gammaglobulin (IVIG) [4]. This protocol is no longer used in Sweden for ITI as the responses were not always durable. The low-dose van Creveld (Dutch) protocol relies on FVIII administration every other day at a dose of 25 IU/kg. The dose is decreased each time the absolute FVIII recovery exceeds 30% [5]. Other models using both high and low-dose regimens have been developed in many centers.

The aim of the recent International Immune Tolerance Study (I-ITI) was to find out which dosing regimen gave a better chance for inhibitor eradication. This study compared two dosing arms – a high-dose arm (100 IU/kg twice a day) and a low-dose arm (50 IU/kg three times a week). It was stopped early due to excessive bleeding in the low-dose arm, though the primary end-point of success in ITI appeared to be similar for both arms [6]. Regimens for ITI for factor IX inhibitors are lacking in the published literature.

It is not the intention of this chapter to describe the immune tolerance protocols in detail, as they are easily available in the published literature. Rather, the chapter will focus on the factors which may influence the decision-making process when dealing with the patients who are or who may be candidates for immune tolerance induction.

Which ITI regimen to use?

This question does not have an easy or an unambiguous answer! Of the protocols available for use, there are differences in the

Current and Future Issues in Hemophilia Care, First Edition. Edited by Emérito-Carlos Rodríguez-Merchán and Leonard A. Valentino.
© 2011 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

principles of the respective regimens. All of the regimens target FVIII deficiency with inhibitors. Some of them (e.g. the Malmö protocol) use immune suppression to speed up and enforce immune tolerance to the factor administered during the treatment. Such regimens are often of shorter duration and are less expensive. Other regimens rely on induction of immune tolerance through repeated long-term exposure to factor concentrates and may have different dosing schemes (e.g. the high-dose Bonn protocol or the low-dose regimens such as the van Creveld protocol). If the aim is to avoid exposure of the patient to immune suppression medications – then one tends to use the latter regimens. When choosing the regimen for ITI, the decision may also be influenced by the resources available. Although this is not a medical limitation, it may play an important role in a significant number of patients treated worldwide. On average, the overall success rate of ITI regimens is very similar, being over 70% in general [7].

Author comment: *To answer the question "Which regimen to use?": Based on current knowledge, we recommend the use of high-dose protocols (FVIII of about 200 IU/kg/day) in "poor risk patients" (vide infra – pre-ITI inhibitor titer higher than 10 Bethesda units (BU) and/or high historical peak inhibitors titer over 200 BU and/or time since inhibitor diagnosis exceeding 5 years). In good risk patients the dose of FVIII used during ITI is probably not that crucial. This recommendation may be revised in the future once the final report of the international ITI (I-ITI) study becomes available.*

When to start ITI?

It is recommended that ITI ideally be initiated within the first year after inhibitor development [8]. While the maximal peak historical inhibitor titer might influence the decision whether to start immune tolerance at all, the pre-ITI inhibitor titer seems to be important regarding the decision of when to start immune tolerance. It appears that pre-ITI titer below 10 BU positively affects both the success and time required to achieve tolerance. Some authors suggest that waiting until the inhibitor titer falls below 5 BU might further improve the results of ITI [7]. The average time from the appearance of the inhibitor until the fall of the titer below 10 BU is about 6 months [9]. It is, however, assumed that during this interval, there is no further exposure to FVIII. This means that all exposure to FVIII is discontinued (both prophylaxis and on demand therapy) and bleeding episodes are treated with a bypassing agent. This is the reason, why rFVIIa is the preferred therapy for acute bleeding management in these settings [10].

Another critical factor, the time from inhibitor development till the start of immune tolerance, may also play an important role in deciding when to start ITI. Thus if the waiting period for the inhibitor to decline below 10 BU is longer than 1–2 years, the advantage of low pre-ITI inhibitor titer might become doubtful and one would consider initiating ITI despite the inhibitor still being over 10 BU. Another reason when it may be necessary to start ITI regardless of the inhibitor titer, is the clinical situation, when there is a severe life and/or limb threatening acute bleeding or there is a risk of significant increase of morbidity during the "waiting period" (e.g. risk of target joint development etc.).

Author comment: *To answer the question, "When to start ITI": We recommend using the scheme suggested at a consensus panel of opinion leaders in 2007 – see Figure 18.1.*

Which product to use?

Data suggest that ITI using either monoclonal or recombinant FVIII concentrates gives success rates of about 70%. On the other hand, studies mainly from German centers, suggest that using plasma-derived concentrates rich in VWF (von Willebrand factor) increases the likelihood of successful tolerization [11]. Results from the Italian prospective surveillance study showed that six of 13 patients at high risk for poor response to ITI, including three patients who previously had failed ITI, were successfully tolerized when using high-purity FVIII concentrate containing VWF [12].

Meta-analysis of data from the IITR and the NAITR however found no association between outcome of ITI and the product used. In both studies, the overall success rates were equivalent of about 70%. So far, there are no prospective, randomized trial results available comparing FVIII/VWF with monoclonal or recombinant concentrates. The ongoing RESIST (Rescue Immune Tolerance) study may, however, provide this data.

Author comment: *To answer the question "Which product to use?": Currently most patients can be tolerized using the product which led to inhibitor development. Switching to other product for the first attempt of ITI is not recommended at this time.*

Who is the ideal patient for a successful ITI?

Based on meta-analysis of the data from the International Immune Tolerance registry (IITR) and The North American Immune Tolerance Registry (NAITR), two significant ITI outcome predictors were identified: historical peak inhibitor titer and the titer at initiation of immune tolerance induction [13]. Inverse correlation between historical peak titer and success of ITI was also observed in the German ITI registry [14]. Furthermore, separate evaluations of possible outcome predictors based solely on IITR confirmed these findings showing that the group with a good outcome was characterized by the favorable success predictors (pre-titer <10 BU, time from inhibitor detection to treatment <5 years, treatment dose >100 IU/kg) and the group with a poorer outcome was defined by the opposite features associated with a poorer prognosis. The two cohorts were evaluated with reference to the probabilities of success and treatment duration as end-points. This analysis demonstrated that treatment duration was significantly shorter in

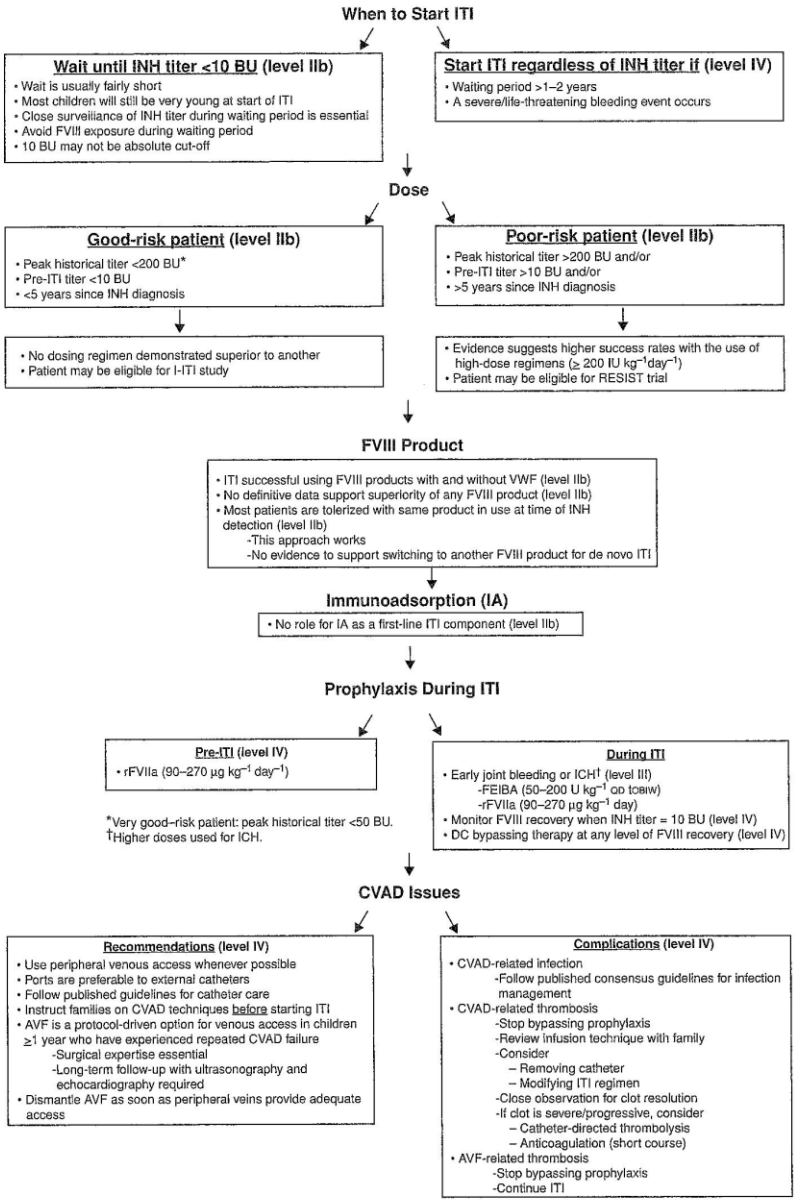


Figure 18.1 Suggested algorithm for initiating ITI. (Reproduced from DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemophilia. 2007 Jul;1(Suppl 1):1–22.)

patients with favorable predictors. In fact, most of the patients (65%) with good prognostic indicators achieved tolerance within one year, compared to the poor prognostic group in which a 65% success rate was not achieved for at least 31 months. This finding has also significant economic impact!

Author comment: *Based on published literature, patients with positive prognostic factors (pre-ITI inhibitor titer below 10 BU, low historical peak inhibitor titer less than 200 BU and time since inhibitor diagnosis to ITI start less than 5 years), have the greatest chance of achieving a successful ITI.*

When to use bleeding prophylaxis during ITI and which bypassing agent to choose?

It has been known for many years, that prophylaxis with FVIII can prevent joint damage in persons with hemophilia without

inhibitors. The efficacy of this approach has been confirmed by the randomized controlled US joint Outcome Study reported by Manco-Johnson in 2007 [15]. Increasingly, prophylaxis of bleeding is also being used in patients with inhibitors, either prior to or during ITI, if they suffer significant and/or frequent bleeds.

aPCC (activated prothrombin complex concentrate) has been used for prophylaxis during ITI for over 30 years. It has been a part of the Bonn protocol and is still used in patients at high risk of bleeding. Different authors have used different dosing schemes for aPCC for bleeding prophylaxis during ITI, but in general, depending on the bleeding severity and/or pattern, the dose has ranged from 50–100 IU/kg/day. In all reported cases use of aPCC have led to significant decrease of both frequency and severity of bleedings during ITI.

At the time of introduction of the first immune tolerance regimens, aPCC was the only available bypassing agent. Thus, historically rFVIIa (recombinant activated FVII) was less likely to be used for prophylaxis during ITI. In addition, due to its shorter half-life (around 3 hours) and even more rapid clearance in children, it was deemed by many to be ineffective for the prophylaxis when administered only once per day. In 2001 Saxon et al. first reported that rFVIIa at a dose of 90 μg/kg once daily significantly reduced the number of target joint bleedings in a boy with hemophilia and inhibitors undergoing ITI. This finding suggests that rFVIIa may have a much longer biological effect, than indicated just by its half-life. Similar findings were then confirmed by others [16,17]. It has been shown that treatment with bypassing agents outside the setting of ITI is not associated with increased risk of thrombosis in patients with hemophilia and inhibitors. Whether it would be so within the setting of ITI is not known at this time, though reports attest to its safety when used during ITI.

Author comment: *To answer the question : "When to use bleeding prophylaxis during ITI and which bypassing agent to choose?": We recommend the use rFVIIa for bleeding prophylaxis prior to initiation of ITI at a dose of 90–270 μg/kg daily, when necessary to prevent significant bleeding episodes until the inhibitor titer declines. For further prophylaxis during ITI both aPCC or rFVIIa can be used. When using aPCC the dosing regimens may vary from 50–200 IU/kg daily to twice a week (not to exceed 200 IU/kg/day). Once there is evidence of any level of FVIII recovery present, bypassing prophylactic therapy may be discontinued.*

Central venous access devices

Central venous access devices (CVAD) are often used in patients during treatment with ITI regimens. In certain settings (low-dose, low-frequency ITI regimens, especially in older children and/or adults) it may not be necessary to place CVAD to start ITI. Using peripheral venous access is the most safe and preferred way of factor administration outside or within ITI. However in small children and especially in protocols, where high doses of factor concentrates are administered daily, placement of CVAD is often necessary. There are two major types of CVAD suitable for this purpose: either tunnelled external catheters or fully implantable catheters (known as ports). Ports are mostly used in hemophilia patients mainly because of lower risk of infection. Published guidelines and local/institutional standards and recommendations for implantation and maintenance of CVAD should always be used. All available measures should be taken to prevent infection and thrombosis of CVAD.

When to stop ITI?

The definition of successful immune tolerance based on the consensus recommendation established during the Second International Conference on Immune Tolerance, in Bonn, Germany, in 1997, are as follows: undetectable inhibitor level (<0.6 BU), FVIII plasma recovery >66% of predicted, FVIII half-life ≥6 h after a 72 h FVIII washout period, and the absence of anamnesis upon further FVIII exposure. A similar definition was also adopted by the I-ITI study group which also defined the criteria for partial success as a reduction of the inhibitor titer to <5 BU; FVIII recovery of less than 66% of predicted; and FVIII half-life of <6 h after a 72 h FVIII washout period associated with a clinical response to FVIII therapy and no increase in the inhibitor titer exceeding 5 BU over a 6-month period of on-demand treatment or 12 months of prophylaxis.

The panel also defined failure of ITI as follows: Failure to fulfill criteria for full or partial success within 33 months and/or less than a 20% reduction in the inhibitor titer for any 6-month period during ITI after the first 3 months of treatment. This implies that 9 months is the minimum period for ITI and 33 months is the maximum duration of ITI, although the decision to continue immune tolerance would be at the discretion of the individual physician and patient characteristics.

Incomplete response or ITI failure

The time to response to an ITI regimen may vary ranging from weeks to several years. Results from the NAITR showed that patients who were using FVIII doses over 50 U/kg/day achieved tolerance more quickly, compared to those who were using lower dose/frequency regimens. Thus one strategy for slow responding patients might be to increase the dose or to give more time for the current regimen to induce tolerance.

Another option for patients, whose response to ITI using monoclonal or recombinant factor concentrates is slow or suboptimal, is to switch them to a plasma-derived VWF rich factor concentrate. This recommendation is based on results derived mainly from experience of some European centers and is also supported by certain results of IITR analysis [18,19].

Rituximab (a monoclonal antiCD20 antibody) may improve the results in some patients who are difficult to tolerize [20].

Immune tolerance in hemophilia B patients

Inhibitors are much less frequent in hemophilia B patients. Their incidence is around 3%, but the vast majority are high responding alloantibodies. The development of inhibitors in hemophilia B patients is associated with large or complete deletions in FIX gene. These mutations are also often associated with severe allergic and/or anaphylactic reactions to FIX appearing concurrently with, or after development of FIX inhibitors. The inhibitors and allergic reactions may be associated with the development of nephrotic syndrome during ITI therapy. The success rate of ITI in these patients is low and adverse events are often reported during ITI (10 times higher than in persons with FVIII inhibitors [7]). The ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis) registry on FIX inhibitors reported a success rate of only 15% success (five out of 34 patients) Two of the successfully tolerized patients had low-responding inhibitors and 38% of FIX inhibitors patients undergoing ITI developed nephrotic syndrome [21,22]. Based on current knowledge, no recommendations for immune tolerance in patients with hemophilia B and inhibitors are available, and parameters used for outcome prediction in hemophilia A patients should not be used for patients with hemophilia B. If ITI is initiated, it should be done with extreme caution and screening tests for nephrotic syndrome should be done routinely and repeatedly during the course of ITI in these patients.

Conclusions

Immune tolerance induction is the treatment of choice for patients with hemophilia A and inhibitors, preferably during childhood. ITI should be commenced after inhibitor titer declines below 10 BU, ideally within 1–2 years after inhibitor development, but not later than 5 years. During this "waiting period", bypassing agents like rFVIIa should be used to treat bleeding episodes as it does not induce an immune response (anamnesis). In emergency situations (significant risk of increased morbidity) ITI might be initiated regardles of inhibitor titer.

High-dose regimens should be used preferably for patients with poor outcome predictors. Low-dose regimens may take a longer time for successful tolerization and might be associated with more frequent bleeding periods during ITI. ITI should be terminated when success parametres are met or often after 33 months. Currently there are no firm recommendations for ITI in patients with hemophilia B with inhibitors.

References

1. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemophilia. 2007 Jul;13 Suppl 1:1–22.
2. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate severity haemophilia A. Haemophilia. 1998 Jul; 4(4):558–63.
3. Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. Lancet. 1977 Oct 29;2(8044):933.
4. Nilsson IM, Berntorp E, Freiburghaus C. Treatment of patients with factor VIII and IX inhibitors. Thromb Haemost. 1993 Jul 1;70(1): 56–9.
5. Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, van den Berg HM. Low-dose immune tolerance therapy: the van Creveld model. Vox Sang. 1996; 70 Suppl 1:66–7.
6. Corrected Minutes of International ITI Investigators Meeting ASH 2009 - New Orleans December 6, 2009 [cited 2010 Nov 22]. Available from: http://www.itistudy.com/
7. DiMichele DM, Kroner BL; North American Immune Study Group. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. Thromb Haemost. 2002 Jan;87(1): 52–7.
8. Auerswald G, von Depka Prondzinski M, Ehlken B, Kreuz W, Kurnik K, Lenk H, et al. Treatment patterns and cost-of-illness of severe haemophilia in patients with inhibitors in Germany. Haemophilia. 2004 Sept;10(5):499–508.
9. DiMichele DM, Hay CR. The international immune tolerance study: a multicenter prospective randomized trial in progress. J Thromb Haemost. 2006 Oct;4(10):2271–3.
10. Brackmann HH, Effenberger E, Hess L, Schwaab R, Oldenburg J. NovoSeven in immune tolerance therapy. Blood Coagul Fibrinolysis. 2000 Apr;11 Suppl 1:S39–44.
11. Kreuz W, Escuriola-Ettinghausen C, Auerswald G. Immune-tolerance induction in haemophilia A patients with inhibitors: the choice of concentrate affecting success. Haematologica. 2001;86 Suppl 4: 16–20.
12. Gringeri A. Immunotolerance induction (ITI) with high purity FVIII/VWF concentrates in inhibitor patients with a high risk of a poor response to ITI: a prospective surveillance. J Thromb Haemost. 2005;3 Suppl 1:A207.
13. Kroner BL. Comparison of the International immune tolerance registry and The North American immune tolerance registry. Vox Sang. 1999; 77 Suppl 1:33–7.
14. Lenk H; ITT Study Group. The German registry of immune tolerance treatment in haemophilia – 1999 update. Haematologica. 2000 Oct;85(10 Suppl): 45–7.
15. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007 Aug 9;357(6):535–44.
16. Morfini M, Auerswald G, Kobelt RA, Rivolta GF, Rodriguez-Martorell J, Scaraggi FA, et al. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centers. Haemophilia. 2007 Sep;13(5): 502–7.
17. Blatny J, Kohlerova S, Zapletal O, Fiamoli V, Penka M, Smith O. Prophylaxis with recombinant factor VIIa for the management of bleeding episodes during immune tolerance treatment in a boy with severe haemophilia A and high-response inhibitors. Haemophilia. 2008 Sep;14(5):1140–2.
18. Auerswald G, Spranger T, Brackmann HH. The role of plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates in the

treatment of hemophilia A patients. Haematologica. 2003 Jun;88(6): EREP05.

19. DiMichele DM, Hay CR. The international immune tolerance study: a multicenter prospective randomized trial in progress. J Thromb Haemost. 2006 Oct;4(10):2271–3.
20. Carcao M, St Louis J, Poon MC, Grunebaum E, Lacroix S, Stain AM, et al. Rituximab for congenital haemophiliacs with inhibitors: a Canadian experience. Haemophilia. 2006 Jan;12(1):7–18.
21. Key NS. Inhibitors in congenital coagulation disorders. Br J Haematol. 2004 Nov;127(4):379–91.
22. Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997–2006). Haemophilia. 2009 Sep;15(5):1027–31.

2.1.2 Von Willebrandova choroba – nejčastější vrozené krvácivé onemocnění

Von Willebrandova choroba (vWCh) je nejčastější vrozenou poruchou krevního srážení s incidencí 1/1000 obyvatel. Klinicky významnou chorobou ale trpí jen zhruba desetina z nich, tedy 66–100 osob na milión obyvatel (Federici AB, Mannucci PM. Ann. Med. 2007;39:133-139). Onemocnění nese jméno finského pediatra Erika von Willebranda, který jej v roce 1926 poprvé popsal u pětileté dívky Hjördis z obce Föglo na ostrově Ålan v Botnickém zálivu. Její rodiče byli příbuzní (bratranec a sestřenice) a 66 členů této rodiny (včetně mnoha z 11 sourozenců Hjördis) chorobou rovněž trpělo. Na rozdíl od hemofilie byla postižena obě pohlaví a dominantním symptomem bylo slizniční krvácení.

I když od objevení vWCh uplynulo již bezmála sto let, je s ní stále spojeno mnoho nezodpovězených otázek, mýtů, nedorozumění a vlastní nemoc je v mnoha zemích „poddiagnostikována“. Důvodem je především fakt, že pouze jedna ze 100 osob s vWCh má příznaky, které ošetřujícího lékaře vedou k odeslání pacienta na hematologii. Velká část osob s vWCh pravděpodobně nevyhledá lékaře vůbec a nikdy nezjistí, že tuto chorobu má. Není vzácné, že osoby s vWCh jsou sledovány jinými specialisty bez toho, že by se na vWCh pomyslelo. Tak může být např. dívka/žena sledována gynekologem pro nadměrné menstruační krvácení či pro větší poporodní ztrátu. Revmatolog může sledovat člověka s bolestmi a otoky v kloubech, aniž by pomyslel, že se jedná o poškození dané opakovanými krváceními do kloubů, a/nebo pediatr může vyšetřovat dítě s projevy kožního a slizničního krvácení např. pod diagnózou vaskulitidy či trombocytopatie. Diagnóza vWCh tak může zůstat pro lékaře i nemocného po dlouhou dobu anebo i navždy „utajena“.

V České republice by mělo, s ohledem na výše uvedenou incidenci, žít až 1000 osob s klinicky významnou vWCh. V současné době víme o cca 600 z nich, před 5 lety to bylo jen 400 osob s vWCh, které byly relevantně diagnostikovány. I zde došlo k významnému posunu díky aktivitám Českého národního hemofilického programu a jeho registru.

2.1.2.1 PŘÍLOHA 12

Blatný J.

Von Willebrandova choroba – diagnostika a léčba.

Postgraduální medicína. 2012;14(7):803-807.

Význam a stěžejní body publikace:

- historie von Willebrandovy choroby (vWCh) a doporučení pro její správnou diagnostiku
- možnosti a modality léčby vWCh, vyšetřovací a léčebný algoritmus

Práce upozorňuje na nutnost zavzít vWCh nejen do diferenciální diagnostiky krvácivých stavů, ale i stavů na první pohled s hemostázou nesouvisejících. Proto bylo sdělení cíleno do časopisu určeného k postgraduálnímu vzdělávání.

ANNEX 12

Blatný J.

Von Willebrand disease – diagnosis and management.

Postgraduální medicína. 2012;14(7):803-807.

Main points and highlights of the publication:

- von Willebrand disease (vWD) – its historical aspects and current recommendations for diagnosis and treatment
- practical treatment algorithm and review of diagnostic possibilities

vWD should not be forgotten or overseen. Still a lot of patients are misdiagnosed and perhaps also mistreated. This was the reason for submission of the manuscript to the national post-graduate educational journal.

Von Willebrandova choroba – diagnostika a léčba

MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Oddělení dětské hematologie

Souhrn

Von Willebrandova choroba je nejčastější vrozenou poruchou krevního srážení. I přesto je stále v mnoha zemích nedostatečně diagnostikována. K diagnostice osob s klinickými symptomy přitom stačí dobře odebraná anamnéza a testy dostupné ve většině koagulačních laboratoří. Léčba von Willebrandovy choroby spočívá v restituci dostatečné hladiny chybějícího faktoru v krvi pacienta. Toho lze dosáhnout buď desmopresinem, nebo krevním derivátem s obsahem von Willebrandova faktoru. U některých pacientů je kromě léčby krvácení vhodné i zavedení profylaktické léčby, která krvácivým příhodám předchází, podobně jako u hemofilie. Osoby s von Willebrandovou chorobou potřebují multidisciplinární přístup a jejich léčba by měla být soustředěna v hemofilických centrech, v případě České republiky v centrech akreditovaných Českým národním hemofilickým programem.

Klíčová slova

von Willebrandova choroba • krvácení • krevní derivát

Summary

Blatny, J. Von Willebrand's disease – diagnostics and treatment

Von Willebrand's disease is the most common inherited coagulation disorder in man. It is, however, still underdiagnosed in many countries, though the diagnosis of clinically symptomatic patients can be done relatively easily, by thoroughly taken medicaly history and laboratory tests available in vast majority of coagulation laboratories. The treatment of von Willebrand's disease is based on restitution of an appropriate level of the missing factor. This can be done either by administering desmopresin or by intravenous administration of von Willebrand factor concentrate. Some patients do benefit from prophylaxis with von Willebrand factor concentrate, as this treatment can prevent bleeding episodes in them. It is essential for people with von Willebrand's disease to be treated in dedicated medical centres with multidisciplinary approach – in Czech Republic in centres are accredited by the Czech National Haemophilia Programme.

Key words

von Willebrand's disease • bleeding • factor concentrate

Von Willebrandova choroba (vWCh) je nejčastější vrozenou poruchou krevního srážení. Klinicky významnou chorobou trpí 66–100 osob na milión obyvatel.[1] Pakliže však chceme uvést celkovou prevalenci onemocnění, včetně asymptomatických jedinců, musíme uvést číslo mnohem vyšší – až jedna na 100 osob v běžné populaci. Onemocnění nese jméno finského pediatra Erika von Willebranda, který jej v roce 1926 poprvé popsal u pětileté dívky Hjördis z obce Föglo na ostrově Ålan v Botnickém zálivu. Její rodiče byli příbuzní (bratranec a sestřenice) a 66 členů této rodiny (včetně mnoha z 11 sourozenců Hjördis) trpělo touto chorobou také. Na rozdíl od hemofilie byla postižena obě pohlaví a dominantním symptomem bylo slizniční krvácení.

I když od objevení vWCh uplynulo již bezmála sto let, je s ní stále spojeno mnoho nezodpovězených otázek, mýtů, nedorozumění a vlastní nemoc je v mnoha zemích „poddiagnostikována". Není záměrem tohoto sdělení do detailu rozebírat specifické podtypy choroby, ani zabíhat do úskalí molekulárněgenetické diagnostiky. Zaměříme se spíše na praktické otázky diagnostiky a léčby osob s von Willebrandovou chorobou z pohledu dětského hematologa.

Jak již bylo zmíněno, onemocnění je v populaci „poddiagnostikováno". Důvodem je především fakt, že pouze jedna ze 100 osob s vWCh má příznaky, které ošetřujícího lékaře vedou k odeslání pacienta na hematologii. Velká část osob s vWCh pravděpodobně nevyhledá lékaře vůbec a nikdy nezjistí, že tuto chorobu má. Není vzácné, že osoby s vWCh jsou sledovány jinými specialisty bez toho, že by se na vWCh pomyslelo. Tak může být např. žena sledována gynekologem pro nadměrné menstruační krvácení či pro větší poporodní ztrátu. Revmatolog může sledovat člověka s bolestmi a otoky v kloubech, aniž by pomyslel, že se jedná o poškození dané opakovanými krváceními do kloubů, a/nebo pediatr může vyšetřovat dítě s projevy kožního a slizničního krvácení např. pod diagnózou vaskulitidy či trombocytopatie. Diagnóza vWCh tak může zůstat pro lékaře i nemocného po dlouhou dobu anebo i navždy „utajena".

V České republice by mělo, podle výše uvedené prevalence, žít 600–1000 osob s klinicky významnou vWCh. V současné době víme o cca 400 z nich.

Diagnostika vWCh je založena především na osobní a rodinné anamnéze.[2] To se od dob Erika von Willebranda nezměnilo.

Abychom však dostali správné odpovědi, musíme klást správné otázky. Mnoho laiků si totiž nemusí uvědomit, že pro ně ne příliš závažné krvácivé projevy přítomné u několika členů rodiny mohou být zásadní informací např. pro lékaře přijímající jejich dítě do nemocnice k adenotomii. Naše otázky tedy musí být specifické a velmi konkrétní, ideálně s použitím standardizovaného dotazníku (v pediatrii např. PBQ – Paediatric Bleeding Questionnaire). Osoby se zcela negativ-

ní osobní a rodinnou anamnézou pak mají velmi malou pravděpodobnost, že klinicky závažnou vWCh trpí. Výjimkou mohou být malé děti, které se zatím nedostaly do situace, při které by se choroba mohla projevit (tzv. „koagulačně naivní" pacient). Na druhou stranu osoby se závažnými formami vWCh, (např. typ 3) často již od raného dětství trpí krvácivými projevy, které mohou být i závažnější než u hemofilie, včetně opakovaných spontánních krvácení do kloubů. Není tedy pravda, co se často traduje i mezi odbornou veřejností, že osoba s vWCh nemůže do kloubu krvácet.

Kromě zodpovědně odebrané anamnézy máme k dispozici i širokou škálu laboratorních vyšetření. Nejčastěji ordinované při podezření na vWCh jsou tato:

- aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas)
- PT (protrombinový čas)
- Thc (trombocyty)

Kvůli sekundárnímu deficitu FVIII při nedostatku von Willebrandova faktoru (vWF) má většina pacientů s klinicky významnou formou choroby alespoň mírně prodloužené aPTT. Destičky bývají sníženy u typu 2B. Velmi citlivý k vWCh je i test PFA-100 (PFA – Platelet Function Analyser). Tento test však nezachytí typ 2N. Máme-li na základě anamnézy a screeningových vyšetření podezření na vWCh, je vhodné provést další, specifické testy. Trojice nejčastěji prováděných, které jsou k dispozici v podstatě ve všech koagulačních laboratořích, je následující:

- vWF:Ag (antigen von Willebrandova faktoru)
- FVIII:C (koagulační aktivita FVIII)
- stanovení funkční aktivity vWF
  - pomocí vWF:RiCo (Ristocetin kofaktoru)
  - pomocí vWF:CB (schopnosti vázat se na kolagen)
  - tato dvě vyšetření je vhodné kombinovat

S pomocí výše uvedených testů (aPTT, vWF:RiCo a/nebo vWF:CB, FVIII, vW-F:Ag, PFA-100) jsme schopni s vysokou pravděpodobností zachytit osobu s klinicky významnou vWCh, která je reálně ohrožena krvácením. Všechna uvedená vyšetření jsou dostupná v koagulačních laboratořích většiny hematologických pracovišť a musí být vždy dostupná v laboratořích center sdružených v Českém národním hemofilickém programu (www.cnhp.cz).

Pacient s takto stanovenou diagnózou vWCh a/nebo s vážným podezřením na tuto chorobu by pak měl být vyšetřen i s pomocí dalších vyšetření, která umožní zařadit jeho chorobu do jednotlivých subtypů tohoto onemocnění (RIPA – ristocetinem indukovaná agregace trombocytů, stanovení multimerů vWF, vazebná kapacita vWF k FVIII, hladina vWF propeptidu, molekulární genetika a další). Když vyšetřujeme pacienta pro podezření na vWCh, měli bychom uvedená vyšetření provést v době, kdy je bez infektu a/nebo zánětu. Ten totiž může vést k falešné negativitě testů (vWF se chová jako protein akutní fáze a při zánětu se jeho hladina i aktivita zvyšují). Dívky a ženy by pak měly být vyšetřeny v průběhu menses (1.–5. den cyklu), protože v této době jsou hodnoty vWF fyziologicky nejnižší. Vyšetření je vhodné 2–3krát opakovat, abychom s co největší pravděpodobností eliminovali výkyvy hladin popsané výše. Měli bychom také vyšetřit krevní skupinu pacienta, neboť osoby s krevní skupinou nula mají fyziologicky o 25–30 % nižší hladiny a aktivity komplexu vWF/FVIII.[3] V případě, že je však např. vWF : RiCo nižší než 30 %, nejedná se o stav, který by byl ovlivněn pouze krevní skupinou.[4] V případě, že stanovíme diagnózu vWCh, měla by být doporučena rodinná studie u ostatních rodinných příslušníků.

Současná klasifikace vWCh a krvácivé projevy spojené s jednotlivými typy onemocnění jsou uvedeny v Tab. 1, 2.

Léčba vWCh spočívá ve snaze o zvýšení hladin sníženého/chybějícího vWF. U valné většiny pacientů je zcela postačující podání desmopresinu (DDAVP).[5] Je tristní, že v naší zemi není v současné době tento preparát k dispozici, přesto se jedná o původní československý patent Ing. Milana Zaorala, DrSc., a kolegů z Československé akademie věd, který byl poprvé přihlášen v 70. letech minulého století. Prvním výrobcem DDAVP byl československý státní farmaceutický podnik SPOFA. Při léčbě vWCh je desmopresin podáván intravenózně v dávce 0,3 mcg/kg (max. 20 mcg). Může být podán i intranazálně jako sprej s podobným efektem. Během léčby je doporučeno monitorovat ionty (Na, Cl) a osmolalitu séra pacienta. Dávka může být opakována a taková léčba je

Tab. 1 Typy von Willebrandovy choroby

Typ	Popis
1	částečný kvantitativní deficit vWF
2	kvalitativní defekt vWF
2A	snížená na vWF závislá adhezivita krevních destiček, se selektivním deficitem multimerů s vysokou molekulární hmotností
2B	zvýšená afinita ke glykoproteinu Ib v destičkách
2M	snížená na vWF závislá adhezivita krevních destiček, bez selektivního deficitu multimerů s vysokou molekulární hmotností
2N	výrazně snížená vazebná afinita pro FVIII
3	prakticky úplný deficit vWF

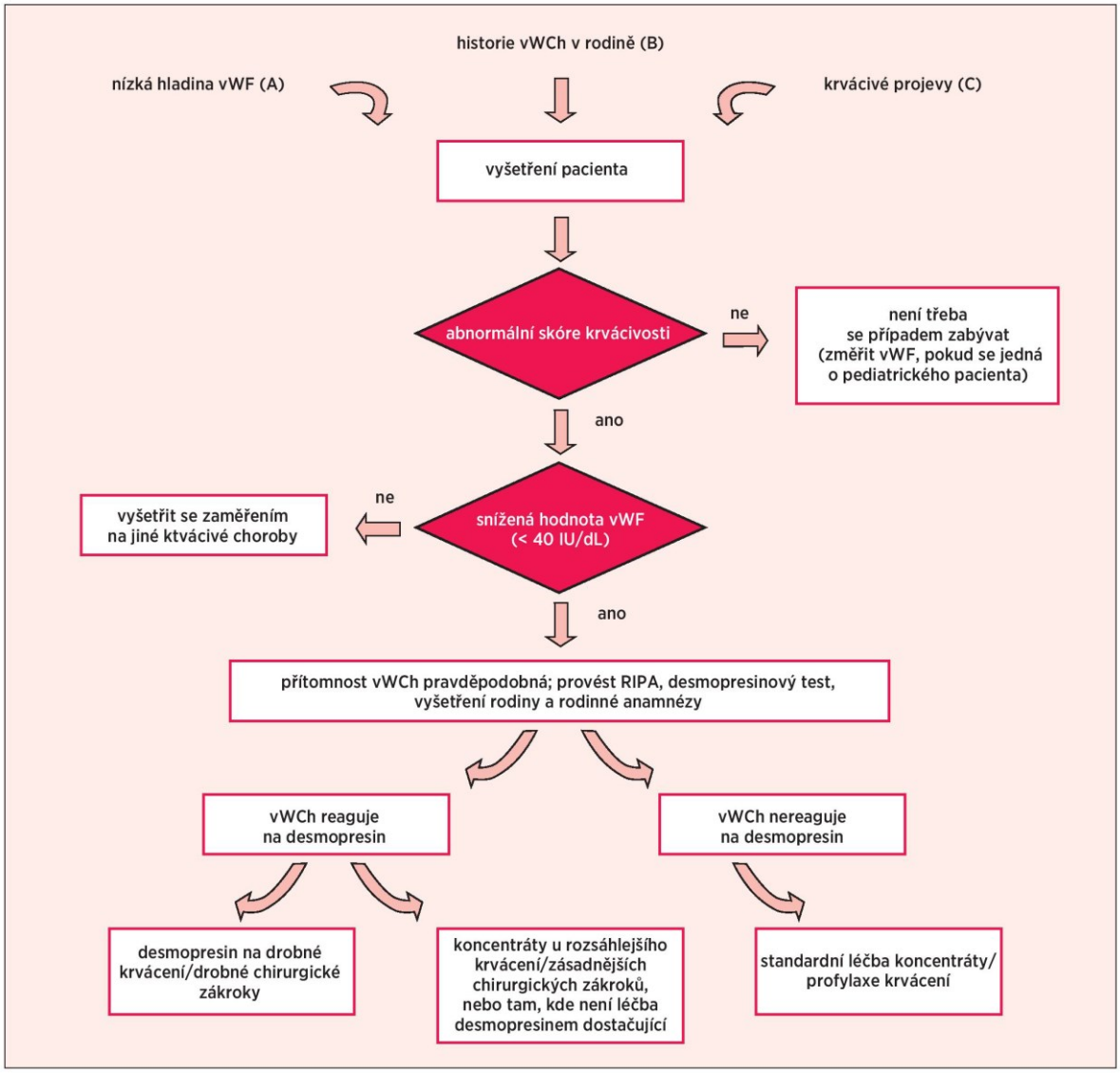
Podle SADLER, JE., BUDDE, U., EIKENBOOM, JC., FAVALORO, EJ., HILL, FG., HOLMBERG, L., INGERSLEV, J., LEE, CA., LILLICRAP, D., MANNUCCI, PM., et al. *Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor.* J Thromb Haemost, 2006, 4, p. 2103–2114.

Tab. 2 Dědičnost a klinické projevy jednotlivých typů von Willebrandovy choroby

Typ	Dědičnost	Výskyt	Náchylnost ke krvácení
typ 1	autosomálně dominantní	do 1 %	nízká až mírná
typ 2A	autosomálně dominantní (nebo recesivní)	řídký	různá – obvykle mírná
typ 2B	autosomálně dominantní	řídký	různá – obvykle mírná
typ 2M	autosomálně dominantní (nebo recesivní)	řídký	různá – obvykle mírná
typ 2N	autosomálně recesivní	řídký	různá – obvykle mírná
typ 3 (vážný)	autosomálně recesivní	vzácný (1 : 250 000 až 1 : 1 000 000)	vysoká (silné krvácení)

Podle The Diagnosis, Evaluation and Management of von Willebrand Disease Scientific Overview, http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/vwd/2_scientificoverview.htm)

Inzerce A121009398 ▶



Obr. Diagnostický a léčebný algoritmus. Podle **RODEGHIERO, F., CASTAMAN, G., TOSETTO, A.** *How I treat von Willebrand disease.* Blood, 2009, 114, p. 1158–1165.

efektivní, dokud se nevyčerpají všechny zásoby vWF v organismu. Právě uvolnění stávajícího depa vWF z tkání je principem léčby DDAVP. Podání DDAVP postačuje u většiny pacientů s typem 1 a 2 při méně závažných krváceních anebo malých chirurgických a stomatologických intervencích. Ze svého principu nebude samozřejmě nikdy účinná u osob s typem 3 vWCh. Před vlastní léčbou je však vždy potřeba provést klinický test, abychom zjistili, zda konkrétní osoba na DDAVP reaguje, nebo ne.

Osoby, které nemohou nebo nesmí být léčeny DDAVP, stejně jako osoby s vWCh, které na DDAVP nereagují, musí být léčeny krevními deriváty s obsahem FVIII/vWF nebo za jistých okolností koncentráty obsahujícími pouze čistý vWF (Obr.). Krevní deriváty s poměrem vWF/FVIII < 1 nejsou pro léčbu vWCh vhodné. Léčba krevními deriváty je indikována u osob s klinicky vážným průběhem onemocnění a u všech osob s typem 3 vWCh. Měla by vést ke zvýšení hodnot FVIII nad 50 % a ke zvýšení aktivity vWF:RiCo alespoň na 30 %.[6, 7] Léčíme-li akutní krvácení, kde je třeba okamžitě zvýšit hladiny jak FVIII, tak vWF, je vždy třeba podat kombinovaný krevní derivát s obsahem komplexu obou faktorů – FVIII/vWF. Tam, kde se jedná o neakutní stavy (např. dlouhodobá profylaxe u osob s typem 3, krátkodobá profylaxe v souvislosti s elektivním chirurgickým výkonem apod.), lze podat i lék obsahující pouze vWF. Jeho podání totiž kromě zvýšení aktivity vWF vede rovněž ke stabilizaci pacientova vlastního FVIII, který během krátké doby takové léčby rovněž dosáhne normálních hodnot.

Bylo opakovaně prokázáno, že profylaxe krevními deriváty s obsahem vWF (ať již v kombinaci s FVIII nebo s vWF

samotným) je účinná při prevenci krvácivých příhod u osob se závažnými formami vWCh.[6] Taková léčba nevede jen ke zvýšení jejich kvality života, ale rovněž uchovává v lepším stavu jejich pohybový aparát a předchází závažným, život ohrožujícím krvácením. I když při použití derivátů s obsahem FVIII může při léčbě vWCh dojít ke zvýšení FVIII nad 150 %, nebyly pozorovány tromboembolické (TEN) komplikace.[8, 9] U osob, kde by z jiného důvodu mohlo být riziko TEN zvýšeno, lze s výhodou použít právě koncentrát obsahující pouze vWF.

Kromě podání krevních derivátu s obsahem koagulačních faktorů FVIII/vWF lze k léčbě vWCh použít i jiná hemostatika. Jako podpůrná léčba se často používají antifibrinolytika, nejčastěji kyselina tranexamová, v České republice pak i kyselina paraaminobenzoová a lék ovlivňující adhezivitu krevních destiček – etamsylát. Tato léčba je velmi účinná např. při redukci nadměrných menstruačních ztrát u žen a dívek s vWCh (podání kyseliny tranexamové v dávce 1 g každých 6–8 h). Pacientky s takovými potížemi jsou rovněž indikovány k nasazení HAK (hormonální antikoncepce).[10] Dívky s vWCh a klinickými problémy v gynekologické oblasti by obecně měly být časně konzultovány gynekologem a mělo by se uvažovat o zavedení HAK i v době před zahájením jejich sexuálního života.

Závěr

Lze shrnout, že vWCh je jednou z nejčastějších poruch krevního srážení. V populaci mnoha zemí je nedostatečně diagnostikována, přestože testy k tomu potřebné jsou široce dostupné. Osoby s těžkými formami choroby (zejména typ 3) mohou mít krvácivé projevy závažnější než hemofilici (včetně nitrosvalových a kloubních krvácení) a jednoznačně mají prospěch z léčby krevními deriváty včetně léčby profylaktické. Dívky a ženy s vWCh by měly být ve společné péči hematologa a gynekologa od doby dospívání. Osoby s vWCh musí být sledovány ve specializovaných centrech, v České republice pak v centrech pro léčbu hemofilie akreditovaných Českým národním hemofilickým programem. V léčbě osob s vWCh je nezbytná úzká mezioborová spolupráce.

Prohlášení autora o spolupráci s farmaceutickými firmami: přednášející – CSL Behring, LFB, SOBI.

Literatura

1. **FEDERICI, AB., MANNUCI, PM.** *Management of inherited von Willebrand disease in 2007.* Ann Med, 2007, 39, p. 133–139.
2. **RODEGHIERO, F., CASTAMAN, G., TOSETTO, A., et al.** *The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study.* J Thromb Haemost, 2005, 3, p. 2619–2626; erratum in J Thromb Haemost, 2006, 4, p. 925.
3. **GILL, JC., EDRES-BROOKS, J., BAUER, PJ., MARKS, WJ., Jr., MONTGOMERY, RR.** *The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease.* Blood, 1987, 69, p. 1691–1695.
4. **GOODEVE, A., EIKENBOM, J., CASTAMAN, G., et al.** *Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease (MCMDM-1VWD).* Blood, 2007, 109, p. 145–154.
5. **FEDERICI, AB.** *The use of desmopressin in von Willebrand disease: the experience of the first 30 years (1977–2007).* Haemophilia, 2008, 14(Suppl. 1), p. 5–14.
6. **FEDERICI, AB.** *Prophylaxis of bleeding episodes in patients with von Willebrand's disease.* Blood Transfus, 2008, 6(Suppl. 2), p. 26–32.
7. **COLLINS, P., BUDDE, U., RAND, JH., et al.** *Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome.* Haemophilia, 2008, 14(Suppl. 3), p. 49–55.
8. **MANNUCCI, PM., FRANCHINI, M., CASTAMAN, G., FEDERICI, AB.** *Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy.* Blood Transfus, 2009, 7, p. 117–126.
9. **FEDERICI, AB.** *Management of von Willebrand disease with factor VIII/von Willebrand factor concentrates: results from current studies and surveys.* Blood Coagul Fibrinolysis, 2005, 16(Suppl. 1), S17–S21.
10. **FOSTER, PA.** *The reproductive health of women with von Willebrand Disease unresponsive to DDAVP: results of an international survey. On behalf of the subcommittee on von Willebrand factor of the scientific and standardization committee of the ISTH.* Thromb Haemost, 1995, 74, p. 784–790.

e-mail: jblatny@fnbrno.cz

2.1.2.2 Příloha 13

Blatný J, Ovesná P.

The status of care for persons with von Willebrand disease registered within CNHP registry. Annual Report 2016.

Zdroj: http://cnhp.registry.cz/res/file/vysledky/CNHP-report-2016-vwd-for-web.pdf

Význam a stěžejní body prezentace:

- souhrnná informace o osobách s vWCh v České republice registrovaných v rámci ČNHP
- zpětná vazba při léčbě a diagnostice vWCh
- prezentace je každoročně aktualizována, viz web registru ČNHP

Prezentace, stejně jako další výstupy z registru ČNHP, uvedeny proto, že je uchazeč jejich autorem a koordinátorem ČNHP pro oblast pediatrie.

Annex 13

Blatný J, Ovesná P.

The status of care for persons with von Willebrand disease registered within CNHP registry. Annual Report 2016.

Source: http://cnhp.registry.cz/res/file/vysledky/CNHP-report-2016-vwd-for-web.pdf

Main points and highlights of the presentation:

- comprehensive overview of patients with vWD in CZ based on national registry data
- feedback on treatment and diagnosis of vWD
- reports updated annually on the CNHP registry website (in the same way as reports on haemophilia, which are too extensive to be presented here, please refer i.e. to: http://cnhp.registry.cz/res/file/vysledky/CNHP-report-2016-for-web.pdf)

Candidate is an author of above mentioned presentations and coordinator of CNHP.

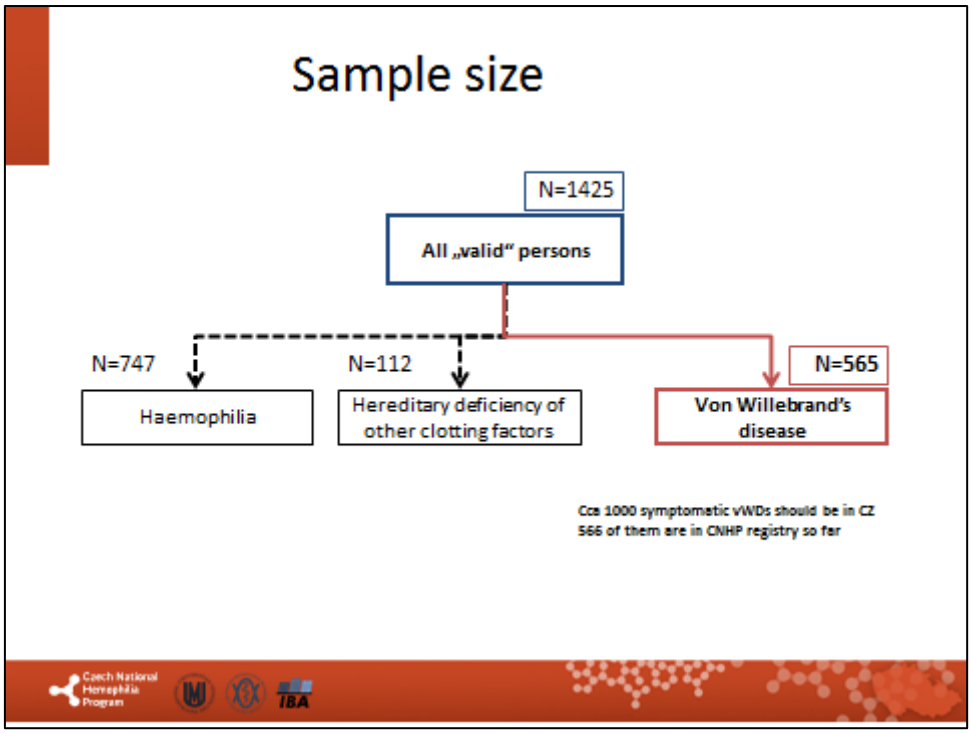
The status of care for persons with von Willebrand disease registered within CNHP registry Annual Report 2016

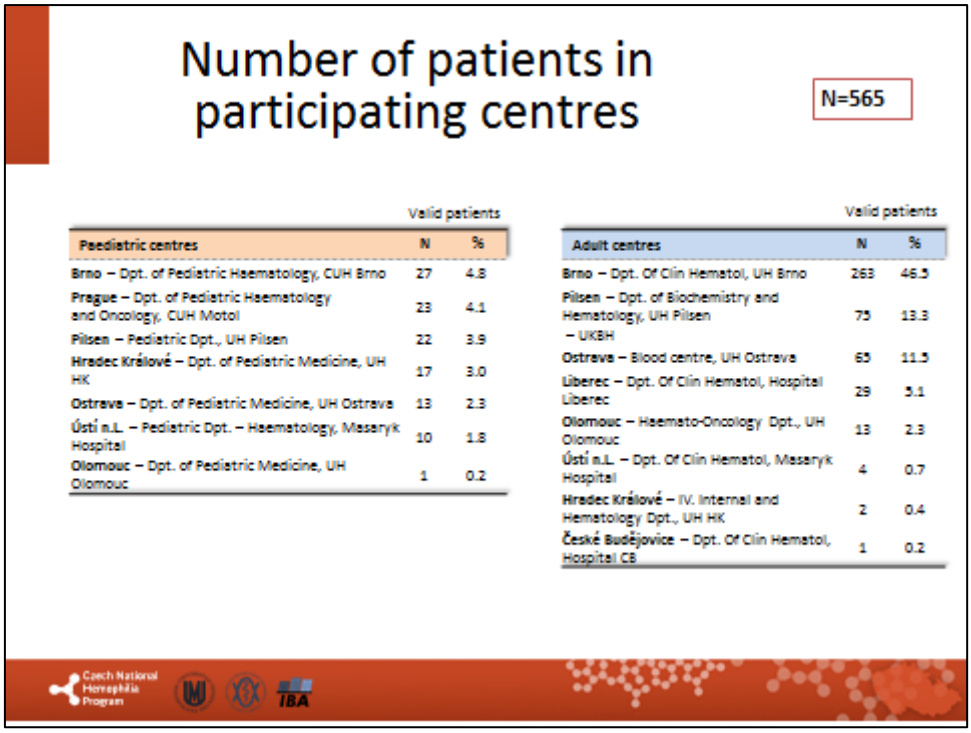
Jan Blatný, Petra Ovesná
on behalf of
Centres contributing to database
of the CNHP (Czech National Haemophilia Programme)

July 2017

Part B

Persons with Von Willebrand disease





Number of patients in participating centres

N=565

Paediatric centres	Valid patients N	Valid patients %
Brno – Dpt. of Pediatric Haematology, CUH Brno	27	4.8
Prague – Dpt. of Pediatric Haematology and Oncology, CUH Motol	23	4.1
Pilsen – Pediatric Dpt., UH Pilsen	22	3.9
Hradec Králové – Dpt. of Pediatric Medicine, UH HK	17	3.0
Ostrava – Dpt. of Pediatric Medicine, UH Ostrava	13	2.3
Ústí n.L. – Pediatric Dpt. – Haematology, Masaryk Hospital	10	1.8
Olomouc – Dpt. of Pediatric Medicine, UH Olomouc	1	0.2

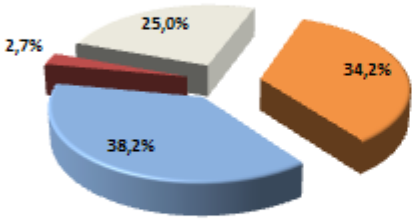
Adult centres	Valid patients N	Valid patients %
Brno – Dpt. Of Clin Hematol, UH Brno	263	46.5
Pilsen – Dpt. of Biochemistry and Hematology, UH Pilsen – UKBH	75	13.3
Ostrava – Blood centre, UH Ostrava	65	11.5
Liberec – Dpt. Of Clin Hematol, Hospital Liberec	29	5.1
Olomouc – Haemato-Oncology Dpt., UH Olomouc	13	2.3
Ústí n.L. – Dpt. Of Clin Hematol, Masaryk Hospital	4	0.7
Hradec Králové – IV. Internal and Hematology Dpt., UH HK	2	0.4
České Budějovice – Dpt. Of Clin Hematol, Hospital CB	1	0.2

Czech National Hemophilia Program IBA

Centres participating in vWD survey within CNHP registry.

Type of Von Willebrand's disease

N=565



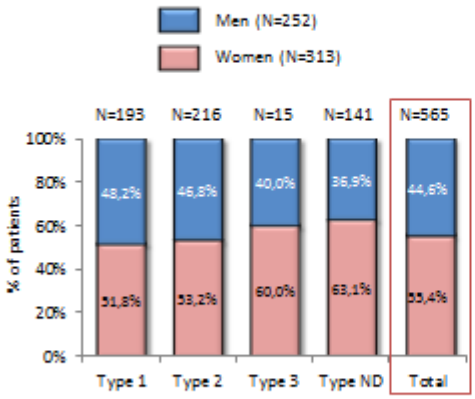
Type of disease	Patients N	Patients %
Type 1*	193	34.2
Type 2	216	38.2
Type 2A	*97*	*17.2*
Type 2B	*15*	*2.7*
Type 2M	*31*	*5.5*
Type 2N	*18*	*3.2*
Type 2 (not specified)	*55*	*9.7*
Type 3	15	2.7
Type not determined / unfilled	141	25.0
Total	565	100.0

** of them 1 patient with type 1/2N*

Sex and current age of patients

N=565

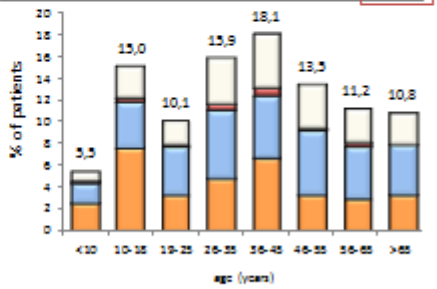
Sex



Type ND = not determined or unfilled

Current age*

	Type 1	Type 2	Type 3	Type ND	Total
N	193	216	15	141	565
Mean	34.5	40.0	34.7	40.5	38.1
Median	33	40	33	40	38
min - max	4 – 88	2 – 83	9 – 65	3 – 79	2 – 88

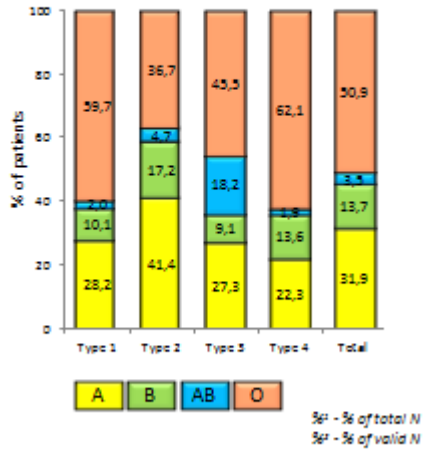


** age reached in year 2016*

Median age of Czech persons with vWD is below 40 years.

Blood group

N=565



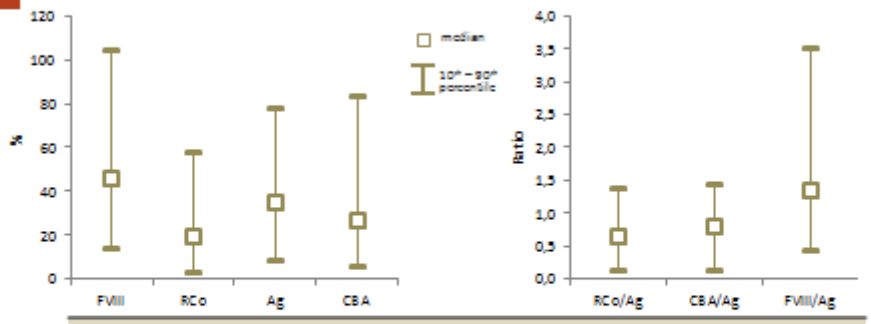
Blood group		A	B	AB	O	ND	Valid N	Total N
Type 1	N	42	15	3	89	44	149	193
	%[1]	21.8	7.8	1.6	46.1	22.8		100.0
	%[2]	28.2	10.1	2.0	59.7		100.0	
Type 2	N	70	29	8	62	47	169	216
	%[1]	32.4	13.4	3.7	28.7	21.8		100.0
	%[2]	41.4	17.2	4.7	36.7		100.0	
Type 3	N	3	1	2	5	4	11	15
	%[1]	20.0	6.7	13.3	33.3	26.7		100.0
	%[2]	27.3	9.1	18.2	45.5		100.0	
Type ND	N	23	14	2	64	38	103	141
	%[1]	16.3	9.9	1.4	45.4	27.0		100.0
	%[2]	22.3	13.6	1.9	62.1		100.0	
Total	N	138	59	15	220	133	432	565
	%[1]	24.4	10.4	2.7	38.9	23.5		100.0
	%[2]	31.9	13.7	3.5	50.9		100.0	

%[1] - % of total N
%[2] - % of valid N

Well known predominance of BG 0 is confirmed within the registry.

Factor levels

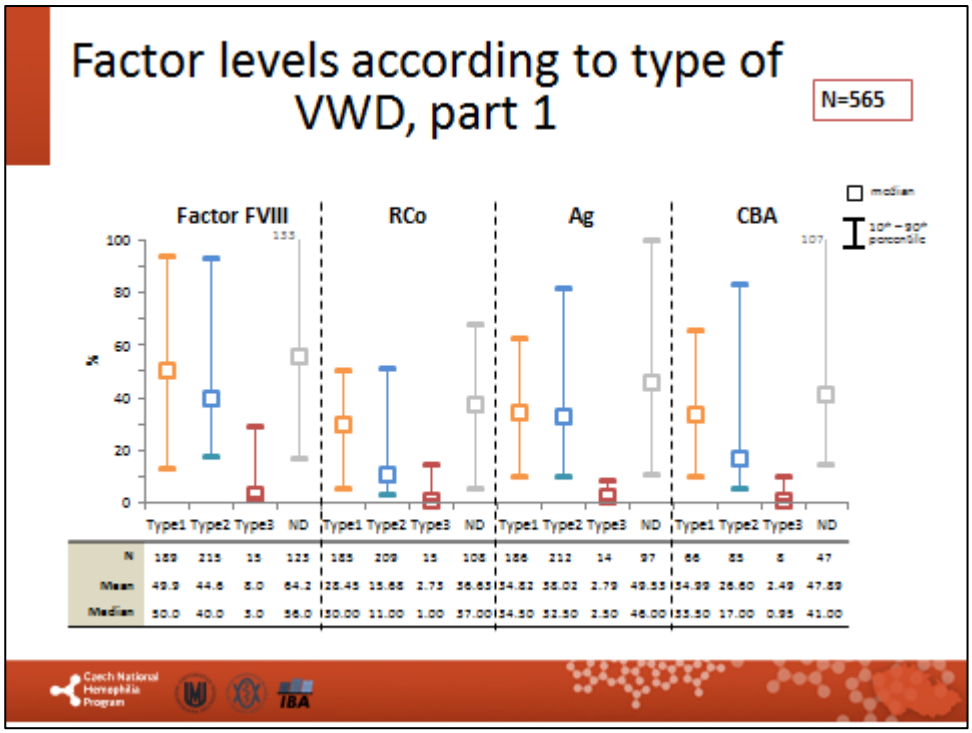
N=565



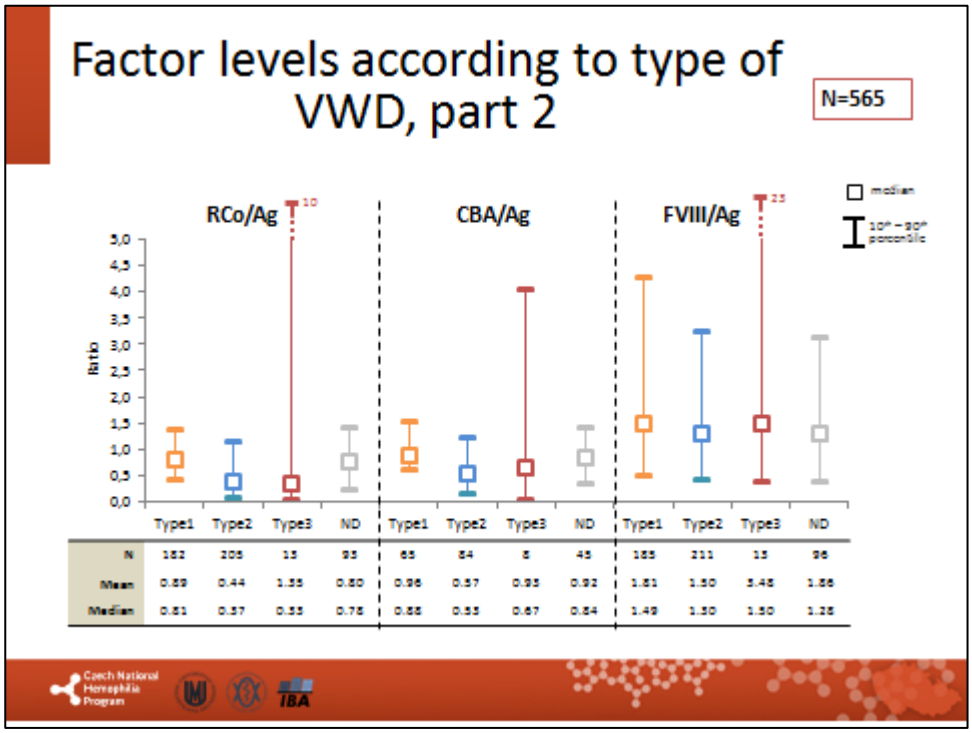
Factor FVIII*	RCo	Ag	CBA		RCo/Ag	CBA/Ag	FVIII/Ag
542	517	509	206	N	495	202	505
49.9	24.5	55.1	55.2	Mean	0.7	0.8	1.7
45.9 (1–219)	19 (0–155)	55 (0–193)	27 (0–127)	Median (min – max)	0.65 (0–15.85)	0.785 (0–4)	1.35 (0.08–42.42)

* Factor FVIII was assessed by coagulation method in 504 patients, by chromogenic method in 16 patients and method is missing in 45 patients

This slide gives just general overview as it is not related to different vWD subtypes.



This and further slides show factor levels related to respective vWD subtypes. These data correlate well with published findings.



Bleeding score[1] according to sex

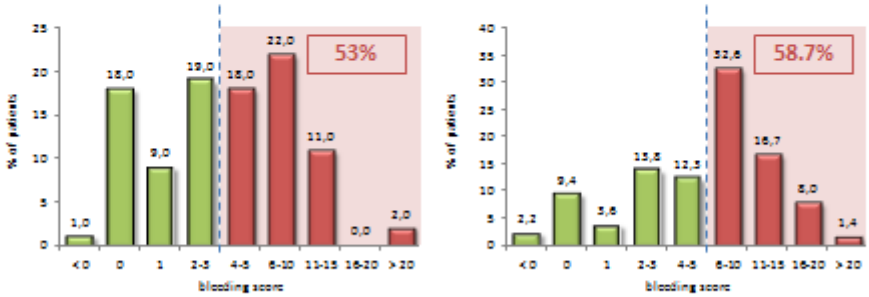
N=238[2]

Men

N	100
Mean	4.8
Median (min - max)	4 (-1 – 25)

Women

N	138
Mean	7.3
Median (min - max)	6.5 (-3 – 24)



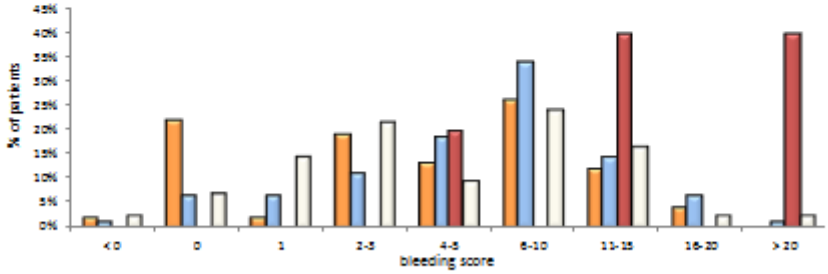
[1] Adult and Pediatric Vincenza VWD Bleeding Questionnaire and Scoring System
[2] Missing information on bleeding score in 327 patients.

Bleeding score[1] according to type of disease

N=238[2]

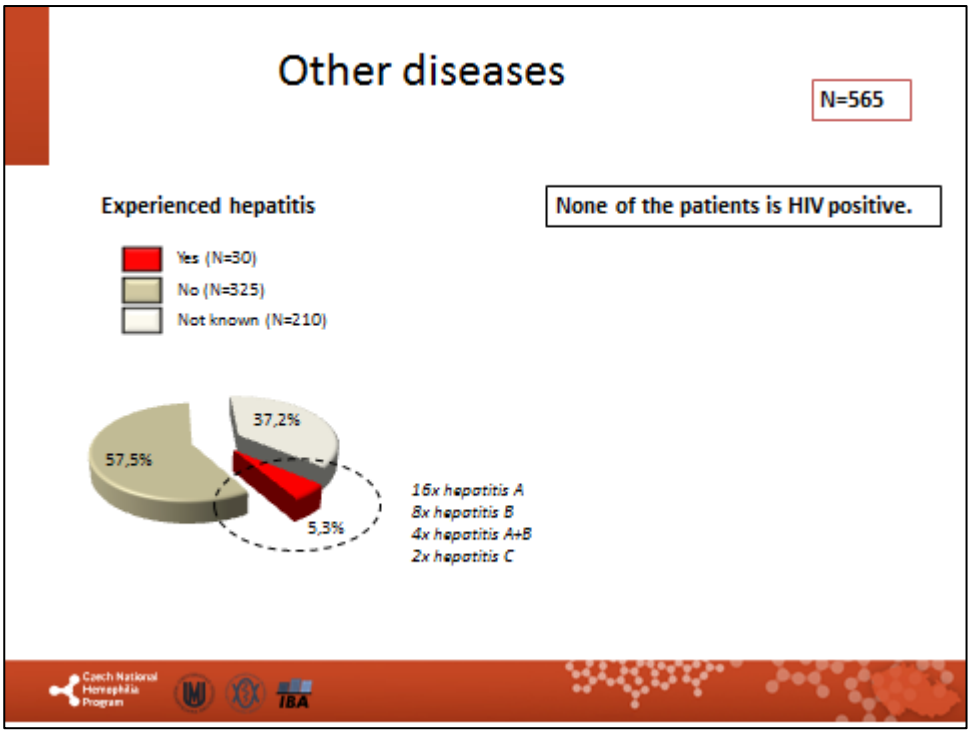
Bleeding score

	Type 1	Type 2	Type 3	Type ND	Total
N total	193	216	15	141	565
N valid	100	91	5	42	238
Mean	5.2	7.1	16.2	5.6	6.2
Median	5.0	6.0	14.0	4.0	5.0
min - max	-1–18	-1–22	5–25	-3–22	-3–25



[1] Adult and Pediatric Vincenza VWD Bleeding Questionnaire and Scoring System
[2] Missing information on bleeding score in 327 patients.

Type 3 has obviously the most heavy bleeding score.



Hepatitis and/or HIV prevalence in vWD patients within CNHP registry.

Annual bleeding rate and location of bleeds

N=472[1]

	Type 1	Type 2	Type 3	Type ND	Total
ABR					
N valid	175	198	14	85	472
Mean	0.13	0.13	0.93	0.01	0.13
Median	0	0	0	0	0
min – max	0 - 12	0 - 5	0 - 6	0 - 1	0 - 12
SUM	22	25	13	1	61
Location of bleeds N_P/N_B[2]					
Epistaxes	3/8	5/30	0/-	0/-	8/38
Other	1/1	5/6	0/-	0/-	6/7
Joints	1/12	1/1	2/4	0/-	4/17
Metrorrhagia	1/1	1/1	1/5	0/-	3/7
Muscles	0/-	0/-	2/2	1/1	3/3
Subcutaneous	0/-	0/-	2/2	0/-	2/2
Urogenital tract	0/-	1/3	0/-	0/-	1/3
SUM	6/22	13/41	7/13	1/1	27/77

[1] *Missing information on ABR in 93 patients.*
[2] *N_P = number of patients with bleed; N_B = total number of bleeds with substitution of VWF*

Consumption of drugs in year 2016

N=565

	Number of treated patients total (type1/type2/type3/typeND)	Total annual consumption (IU)	Average annual consumption per treated patient (IU)
Fanhdi	**18 (12/5/0/1)**	**165 500**	**9 194.4**
of them on prophylaxis	*2 (0/2/0/0)*	*119 000*	*59 500.0*
Haemate P	**68 (24/30/7/7)**	**885 500**	**13 022.1**
of them on prophylaxis	*8 (3/1/3/1)*	*372 000*	*46 500.0*
Immunate	**1 (1/0/0/0)**	**1 000**	**1 000.0**
of them on prophylaxis	*0 (0/0/0/0)*	*0*	*0.0*
Wilate	**12 (7/4/1/0)**	**122 500**	**10 208.3**
of them on prophylaxis	*4 (3/1/0/0)*	*22 500*	*5 625.0*
Willfact	**1 (0/0/1/0)**	**182 000**	**182 000.0**
of them on prophylaxis	*1 (0/0/1/0)*	*182 000*	*182 000.0*
Total	**100 (44/39/9/8)**	**1 356 500**	**13 565.0**
of them on prophylaxis	*15 (6/4/4/1)*	*695 500*	*46 366.7*
Total - type 1	44	200 000	4 545.5
Total - type 2	39	613 000	15 717.9
Total - type 3	9	497 000	55 222.2
Total - type ND	8	46 500	5 812.5

Absolute numbers of respective concentrates consumption in this figure refer ONLY to the records within CNHP registry, which have been updated in 2016. The most important information on this slide is „Average annual consumption per treated person“. This aims to reflect nation-wide consumption of factor concentrate per treated patient. Shows well the highest consumption in type 3 vWD. Please note, that the numbers of treated patients are relatively small and do vary significantly between different concentrates. This is a source of potential bias. To increase the data validity, we have to increase the number of treated patients recorded within CNHP registry.

On the other hand, for vWD treated patients (excluding type 3 patients) the annual consumption per treated patient should reflect the real situation (between 9 000 – 13 000 IU/year) relatively well.

Patients on prophylaxis in detail

N=15

No	Centre	Age group	Type of VWD	Type of prophylaxis in 2016	Treatment in 2016	No of applications per week	Total consumption (IU)	ABR in 2016
1	Brno	Child	3	Permanent	Willfact	2	182 000	0
2	Brno	Adult	3	Permanent	Haemate P	1.4	140 000	6
3	Brno	Adult	3	Permanent	Haemate P	2.33	122 000	0
4	Ostrava	Adult	3	Temporary	Haemate P	3	12 000	2
5	Plzeň	Adult	2	Permanent	Fanhdi	3	102 000	0
6	Ostrava	Adult	2	Temporary	Haemate P	7	67 000	3
7	Plzeň	Adult	2	Temporary	Fanhdi	*NA*	17 000	0
8	Ostrava	Adult	2	Temporary	Wilate	*NA*	15 000	0
9	Ústí n. L.	Adult	1	Temporary	Haemate P	7	11 000	0
10	Ostrava	Adult	1	Temporary	Wilate	*NA*	4 000	0
11	Ostrava	Adult	1	Temporary	Wilate	1	2 000	0
12	Plzeň	Adult	1	Temporary	Haemate P	*NA*	2 000	0
13	Ostrava	Adult	1	Temporary	Wilate	*NA*	1 500	0
14	Praha	Child	1	Temporary	Haemate P	1	500	0
15	Ostrava	Adult	ND	Temporary	Haemate P	*NA*	17 500	1

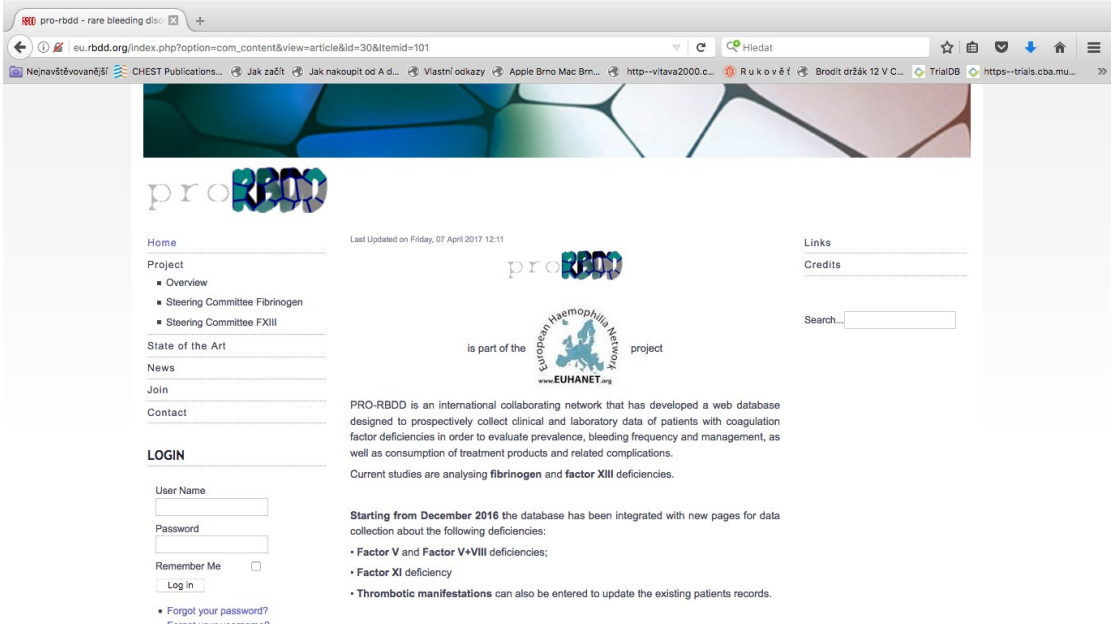
Czech National Hemophilia Program

This slide shows consumption of factor concentrate in vWD patients on prophylaxis (permanent or temporary). Total annual consumption of 102 000 - 182 000 IU is related to those on long-term/permanent prophylaxis (mostly type 3 vWD patients). Number of persons with vWD on prophylaxis is low in CZ.

2.1.3 Ostatní vrozené poruchy krevního srážení

I přes celosvětově nezanedbatelnou prevalenci vzácných krvácivých onemocnění (mimo hemofilie a vWCh) jsou znalosti o těchto chorobách často nevelké a jejich diagnostika a léčba suboptimální. Lékaři a ostatní zdravotníci s nimi mají málo zkušeností a dostupnost jednotlivých diagnostických a léčebných modalit se různí. Pacienti jsou diagnostikování pozdě, případně vůbec ne, a jsou tak vystaveni zvýšené morbiditě, případně i mortalitě s takovými onemocněními spojené. Protože RBDs (Rare Bleeding Disorders) nejsou většinou komerčně zajímavé, pro řadu z nich neexistuj specifické léky. Tam kde existují, bývají extrémně nákladné. Výsledkem této situace je často opožděná a/nebo nesprávná diagnóza a omezené léčebné možnosti.

Změnu této neutěšené situace by mohla pomoci nastolit standardizace diagnostických postupů a nástrojů (včetně celogenomové sekvenace a globálních koagulačních testů). Nezanedbatelnou roli při zlepšování našich znalostí o RBDs mají i klinické registry. Kromě registru ČNHP, který má ambice a technické možnosti zaměřit se v budoucnu i na RBDs, je pracoviště uchazeče zapojeno např. do mezinárodní databáze ProRBDD, zaměřené především na deficit fibrinogenu (FI), FXIII, ale i FV, FV+FVIII a FXI. (viz obr. 3).



Obr. 3. Úvodní strana portálu projektu proRBDD

(zdroj: http://eu.rbdd.org/index.php?option=com_content&view=article&id=30&Itemid=101)

Jednou z klinicky významných vzácných poruch krevního srážení jsou poruchy fibrinogenu, z nich je pak nejvzácnější afibrinogenemie - vrozené úplné chybějí fibrinogenu. Dosud bylo ve světové literatuře popsáno pouze kolem 100 případů. V roce 2011 byl na Oddělení dětské hematologie FN Brno diagnostikován pacient s novou, zatím nepopsanou

homozygotní delecí v exonu 5 genu FGA (6477delA). Oba jeho rodiče, otec matky, otec otce a teta matky byly pro danou mutaci heterozygotní. Příbuzenský vztah rodičů se nepodařilo prokázat.

Kromě zmíněné rodiny pracoviště uchazeče dispensarizuje i několik desítek dalších rodin s vzácnými poruchami krevního srážení (10x hypo/dysfibrinogenemie, 19x deficit FVII, 10x deficit FXII, 8x deficit FXI, 6x deficit FV a 3x deficit FX).

2.1.3.1 PŘÍLOHA 14

Štikarová J, **Blatný J,** Kotlín R et al.

Novel homozygous fibrinogen Aα chain truncation causes severe afibrinogenemia with life threatening complications in a two-year-old boy.

Thrombosis Research. 2013;132(4):490–492. Letter to editor

Impact factor v roce 2013 - 2,427

Význam a stěžejní body publikace:

- dosud nepopsaná mutace v exonu 5 genu FGA vede v homozygotní formě k závažným život ohrožujícím komplikacím

Nová mutace nese jméno chlapcova rodiště – Fibrinogen Poděšín. Na ÚHKT Praha bylo na vyžádání provedeno cílené genetické vyšetření, diagnostika a léčba probíhala a probíhá na pracovišti uchazeče.

ANNEX 14

Štikarová J, **Blatný J,** Kotlín R et al.

Novel homozygous fibrinogen Aα chain truncation causes severe afibrinogenemia with life threatening complications in a two-year-old boy.

Thrombosis Research. 2013;132(4):490–492. Letter to editor

Impact factor in 2013 - 2,427

Main points/highlights of the publication:

- novel mutation in exon 5 of FGA gene leads in homozygous form to life threatening complications

Novel mutation called after the name of patient's home village – Fibrinogen Poděšín. UHKT Prague performed the genetic analysis on request, however diagnosis and management of the patient was done in candidate's centre.

Thrombosis Research 132 (2013) 490–492

Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres

Letter to the Editor-in-Chief

Novel homozygous fibrinogen Aα chain truncation causes severe afibrinogenemia with life threatening complications in a two-year-old boy

Dear Editors,

Congenital afibrinogenemia is very rare inherited disease characterized by the absence of plasma fibrinogen [1]. Afibrinogenemia is most frequently caused by mutation in the Aα chain, and less frequently in the Bβ chain. Approximately 102 cases of afibrinogenemia have been described worldwide, of which 78 in the Aα chain, 21 in the Bβ chain, and 11 in the γ chain, respectively [2]. The most commonly described causes of afibrinogenemia have been deletions, insertions, and nonsense mutations causing the insertion of a stop codon. The most common clinical manifestation is serious bleeding. The patient is a two-year-old boy born in 2011, which since birth has presented with serious bleeding. The surgical reconstruction of a cleft lip and palate, completed on the third day of his life, was followed by serious bleeding from his wounds. During the first six months of the boy's life, hematomas and bleeding occurred around an early erupted, supernumerary tooth. When the boy was 11 months old intracranial bleeding was confirmed by brain CT scan, which showed an old epidural hematoma in the occipital region, with areas of fresh bleeding and signs of intracranial hypertension potentially affecting his occipital cuneus. A successful urgent surgical evacuation of the hematoma saved the boy's life. The patient's parents, who are not aware of consanguinity were healthy and without relevant bleeding history; as well other relatives were available for the study.

The patient presented with functional and total fibrinogen level below detection limit, and thrombin and reptilase times were over detection limit of the coagulometer (Table 1). The patient's parents presented with low fibrinogen levels. Functional fibrinogen testing performed as described earlier [3] revealed no polymerization of the patient's plasma before fibrinogen prophylaxis induced by either thrombin or reptilase. Polymerization of plasma samples from both parents was significantly decreased (data not shown). Fibrinolysis of the patient's samples was immeasurable due to lack of fibrinogen in the plasma, fibrinolysis of the patient's father and mother was normal (data not shown).

Sanger sequencing revealed a novel homozygous deletion in the patient's exon 5 of the *FGA* gene 6477delA. DNA samples of all available relatives were tested for the deletion; and the patient's mother, father, maternal grandfather, paternal grandfather an maternal aunt were found to be heterozygous carriers of the deletion. A familial relationship between both the maternal and paternal family lines with the deletion is unknown. At the protein level, the deletion causes a change of the primary structure from codon 300 to 339 (ALGLEG LQPGNLGALDLEVLEAGTLGALELEVLETKTLGA) and creates a premature stop codon at 340 (numbering omitting the signal peptide). This novel, previously not described variant was named fibrinogen Poděšín, according to the typical convention of naming fibrinogen variants.

To test for the absence of the truncated fibrinogen Aα chain in the patient's circulation, proteomic analysis of the plasma samples was performed. SDS-PAGE in non-reducing conditions was performed and there was no evidence of fibrinogen in the patient's sample after Coomasie blue staining and only normal electrophoretic profiles for father's and mother's fibrinogen with no evidence of truncated fibrinogen were obtained. Subsequent immunoblot with polyclonal anti-fibrinogen antibody showed no presence of truncated fibrinogen chain in the samples (data not shown). HPLC analysis of the patient's plasma samples did not show any detectable fibrinogen chain. HPLC analysis of plasma samples from the patient's relatives did not show the presence of the truncated chain (Fig. 1). Mass spectrometry analysis performed on an HCT ultra ion-trap mass spectrometer with nanoelectrospray ionization showed a complete absence of either fibrinogen or fibrinogen chains in the patient's plasma samples. Mass spectrometry of the patient's relatives showed the presence of peptides from the untruncated fibrinogen Aα chain only. No predicted peptide from the truncated Aα chain was detected. From the results of the proteomic studies described above, we presume that the truncated Aα chain is not expressed in the patient's circulation.

The three genes coding for fibrinogen–Bβ (*FGB*, MIM# 134830), Aα (*FGA*, MIM# 134820), and γ (*FGG*, MIM# 134850), ordered from centromere to telomere – are clustered in a region of approximately 50 kb on human chromosome 4 (q31) [4]. Each gene is separately transcribed and translated to produce the nascent Aα, Bβ, and γ chains. The assembly of a fibrinogen molecule is a step-by-step process, which takes place in the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus of hepatocytes.

Because of the complete absence of fibrinogen in the patient's plasma, we assume that the Aα 6477delA deletion is responsible for either the impaired assembly or secretion of fibrinogen. Fibrinogen assembly, folding, and disulfide bond formation in the rough endoplasmic reticulum is assisted by molecular chaperons; and only correctly assembled molecules are secreted. Aberrantly conformed protein can be directed either towards degradation pathways [5] or may form intracellular inclusion bodies [6]. Storage of impaired fibrinogen may lead to hepatic fibrinogen storage disease (HFSD). HFSD, in fact, may result in a wide range of liver injuries, from mild liver damage to severe hepatic fibrosis in children [7], and may lead to decompensated cirrhosis in adults [8]. Neither clinical nor laboratory testing of the patient's or patient's parents' liver showed any evidence of hepatic damage, so we presume that truncated fibrinogen is not stored in hepatocytes. The C-terminal part of the fibrinogen Aα chain plays an important role in hemostasis. Weisel and Medved [9] found αC domains to be very flexible and important for the enhancement of lateral aggregation during fibrin polymerization. The missing part is also important for the secondary and tertiary fibrinogen structure, since the disulfide bond between Cys461 and Cys491 is missing [10]. Xu et al. [11] examined the importance of residues in this region during the fibrinogen assembly process, and showed that the distal segment of the coiled-coil connector (Aα 45-165) is critical in structuring the assembly process. The importance of disulfide formation in fibrinogen assembly has also been examined. Zhang and Redman found that C-terminal intrachain disulfide

0049-3848/$ – see front matter © 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.
http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.022

Table 1
Coagulation test results.

	Patient	Father	Mother	Parental grandfather	Parental grandmother	Maternal grandfather	Maternal grandmother	Maternal aunt	Control
Age (years)	11 months	31	27	61	57	52	51	29	
Fibrinogen (Clauss)	<0.40 g/L*	1.75 g/L	1.64 g/L	1.92 g/L	4.54 g/L	2.49 g/L	2.60 g/L	2.34 g/L	1.90 - 4.20 g/L
Fibrinogen (Total)	0.00 g/L	1.64 g/L	1.70 g/L	1.87 g/L	4.25 g/L	1.94 g/L	2.74 g/L	2.26 g/L	1.90 - 4.20 g/L
Thrombin time	>180 s*	16.5 s	16.4 s	19.0 s	16.5 s	17.3 s	16.4 s	17.0 s	17.5 - 21.5 s
Reptilase time	>180 s*	20.0 s	18.6 s	23.2 s	23.1 s	22.1 s	21.4 s	21.7 s	19.6 - 23.6 s
Mutation carrier	homozygous	heterozygous	heterozygous	heterozygous	none	heterozygous	none	heterozygous	none

* Coagulometer detection limit.

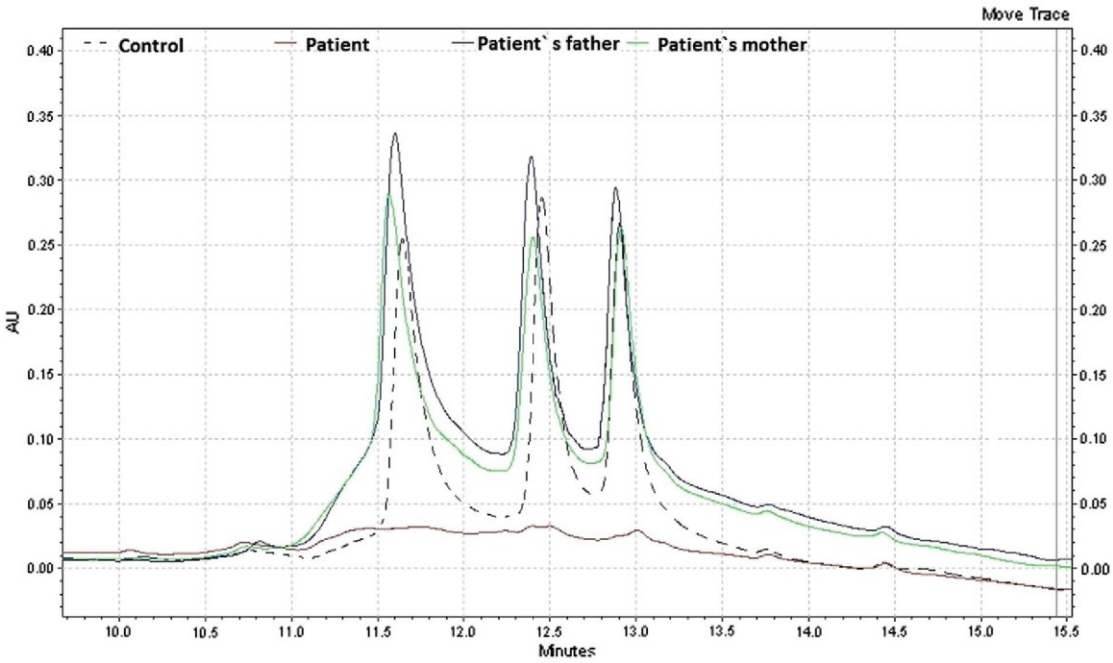


Fig. 1. HPLC elution profiles of the separated fibrinogen chains. The Aα chain was eluting at 11.6 min; the Bβ chain was eluting at 12.45 min; and the γ chain was eluting at 12.9 min. No truncated Aα chain was detected in either patient or patient parents samples. The control is shown in dashed black, patient in red, patient's father in blue, and patient's mother in green.

bridges were not critical for assembly [12], but that intact interchain disulfide rings were required for the secretion of mature fibrinogen from transiently transfected COS cells [13]. According to the findings of Zhang and Redman and no evidence of liver disease, we presume that fibrinogen Poděšín is assembled but is not secreted into the circulation, and that assembled molecules are degraded.

The finding of this deletion establishes the importance of the C-terminal segment of the Aα chain for proper fibrinogen assembly and secretion. The continuous characterization of the molecular defects responsible for afibrinogenemia has applications of both clinical and biological significance. The collection and comparison of molecular, biochemical, and clinical data will continue to yield valuable information on the biosynthesis and secretion of fibrinogen.

Disclosure of conflict of interest

The authors have declared that no conflict of interest exists.

Acknowledgement

This work was supported by the project for the conceptual development of the research organization, number 00023736 of the Ministry of Health of the Czech Republic; by a grant from the Academy of Sciences of the Czech Republic (P205/12/G118); and by ERDF OPPK CZ.2.16/3.1.00/28007.

References

[1] Duga S, Asselta R, Santagostino E, Zeinali S, Simonic T, Malcovat M, et al. Missense mutations in the human beta fibrinogen gene cause congenital afibrinogenemia by impairing fibrinogen secretion. Blood 2000;95:1336–41.
[2] Hanss M, Biot F. A Database For Human Fibrinogen Variants. Ann N Y Acad Sci 2001;936:89–90.
[3] Kotlín R, Sobotková A, Suttnar J, Salaj P, Walterová L, Riedel T, et al. A novel fibrinogen variant - Liberec: dysfibrinogenemia associated with γ Tyr262Cys substitution. Eur J Hematol 2008;81:123–9.
[4] Kant JA, Fornace Jr AJ, Saxe D, Simon MI, McBride OW, Crabtree GR. Evolution and organization of the fibrinogen locus on chromosome 4: gene duplication accompanied by transposition and inversion. Proc Natl Acad Sci U S A 1985;82:2344–8.
[5] Bonifacino JS, Weissman AM. Ubiquitin and the control of protein fate in the secretory and endocytic pathways. Annu Rev Cell Dev Biol 1998;14:19–57.
[6] Brennan SO, Wyatt JM, Medicina D, Callea F, George PM. Fibrinogen Brescia: Hepatic endoplasmic reticulum storage and hypofibrinogenemia because of a γ284 Gly → Arg mutation. Am J Pathol 2000;157:189–96.
[7] Brennan SO, Maghzal G, Shneider BL, Gordon R, Magid MS, George PM. Novel fibrinogen γ375 Arg → Trp mutation (fibrinogen Aguadilla) causes hepatic endoplasmic reticulum storage disease and hypofibrinogenemia. Hepatology 2002;36:652–8.
[8] Rubbia-Brandt L, Neerman-Arbez M, Rougemont AL, Malé PJ, Spahr L. Fibrinogen gamma 375 arg → trp mutation (fibrinogen Aguadilla) causes hereditary hypofibrinogenemia, hepatic endoplasmic reticulum storage disease and cirrhosis. Am J Surg Pathol 2006;30:906–11.

[9] Weisel JW, Medved L. The structure and function of the alpha C domains of fibrinogen. Ann N Y Acad Sci 2001;936:312–27.
[10] Watt KW, Cottrell BA, Strong DD, Doolittle RF. Amino acid sequence studies on the alpha chain of human fibrinogen. Overlapping sequences providing the complete sequence. Biochemistry 1979;18:5410–6.
[11] Xu W, Chung DW, Davie EW. The assembly of human fibrinogen: the role of the amino-terminal and coiled-coil regions of the three chains in the formation of the αγ and βγ heterodimers and αβγ half-molecules. J Biol Chem 1996;271:27948–53.
[12] Zhang JZ, Redman C. Fibrinogen assembly and secretion: role of intrachain disulfide loops. J Biol Chem 1996;271:30083–8.
[13] Zhang JZ, Redman CM. Role of interchain disulfide bonds on the assembly and secretion of human fibrinogen. J Biol Chem 1994;269:652–8.

Jana Štikarová
Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague 2, Czech Republic

Jan Blatný
Department of Paediatric Haematology, Children's University Hospital, Brno, Czech Republic

Roman Kotlín*
Jiří Suttnar
Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague 2, Czech Republic
*Corresponding author at: Institute of Hematology and Blood Transfusion, U nemocnice 1, 128 20 Prague 2, Czech Republic. Tel.: +420 221 977 250; fax: +420 221 977 208.
E-mail address: kotlinr@uhkt.cz (R. Kotlín).

Ondřej Zapletal
Department of Paediatric Haematology, Children's University Hospital, Brno, Czech Republic

Kristýna Pimková
Pavel Májek
Ingrid Hrachovinová
Jan E. Dyr
Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague 2, Czech Republic

28 June 2013

2.1.4 „Real-world-data“ a klinické registry – nedílná součást medicíny založené na důkazech („Evidence based medicine“ - EBM)

Klinické registry se za posledních cca 20 let staly nedílnou součástí klinické praxe i vědeckého bádání a jejich role nadále vzrůstá. Klasické pojetí medicíny založené na důkazech stále častěji naráží na omezení, která s sebou nesou její hlavní nástroje – klinické studie. Neustále zpřísňování legislativy, ochrana osobních údajů ale i neochota pacientů, kteří zejména v zemích s rozvinutým zdravotnictvím (kam Česká republika bezpochyby patří) často necítí potřebu „zkoušet něco nového“, neboť stávající standardní postupy jsou efektivní, bezpečné a bez rizika, vede k situaci, kdy odpovědi na důležité otázky, které si „naše“ medicína klade, musíme hledat s pomocí klinických studií uskutečňovaných v zemích, které se od „nás“ liší nejen genetikou své populace, ale i léčebnými postupy, dostupností lékařské péče a mnoha dalšími parametry. Je pak otázkou, zda výsledky takových studií lze aplikovat i na „naše“ pacienty.

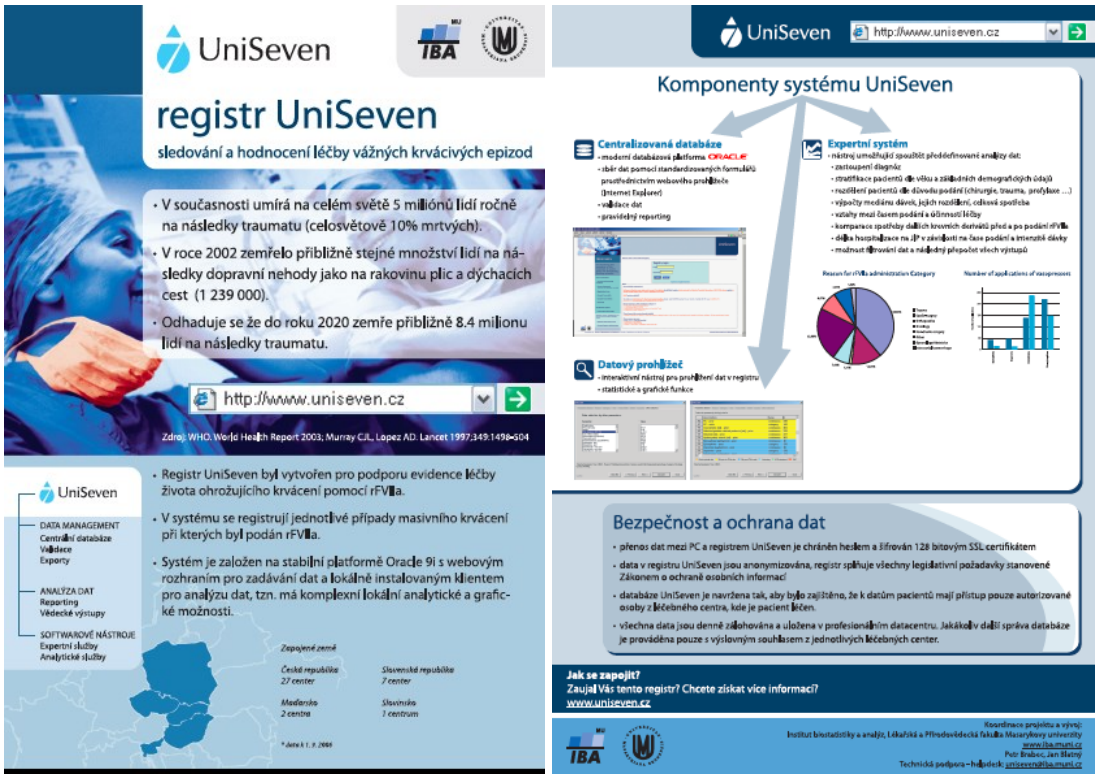
Kromě tohoto částečné filozofického aspektu je třeba si rovněž uvědomit, že klinické studie (typicky randomizované , placebem kontrolované studie fáze II a III zaměřené na ověření dávkování, bezpečnosti a účinnosti nových léčiv) pracují vždy s velmi selektovanou populací. Subjekty, které jsou vyhodnoceny jako rizikové, nesmí být do těchto studií zařazeny. Jinými slovy, populace, s níž jsou tyto studie prováděny, neodpovídá reálné/obecné populaci a proto i výsledky těchto studií mohou být odlišné od toho, jak se dané léčivo bude chovat v reálném světě v rámci reálné, úplné, ničím neselektované populace. Je samozřejmě snaha tento možný nesoulad odhalit/zmírnit v pozdějších postmarketingových studiích a sledováních, ale ani tento postup není schopen poskytnout veškeré potřebné informace. Jak tedy získat „real-world-data“? Jak učinit naše informace úplnými?

Bylo by jistě chybou zatracovat klinické studie. Poskytují mnoho nesmírně cenných informací, které jinak získat nelze. Lze je však velmi užitečně doplnit s pomocí klinických registrů. I klinické registry mají svá omezení (možný selekční bias, menší přesnost a úplnost dat a pod.). Pakliže však smysluplně zkombinujeme a zodpovědně zhodnotíme informace z obou zmíněných zdrojů, přiblížíme se skutečnosti/pravdě co nejvíce.

Ve spolupráci s IBA MU se uchazeč klinickým registrům věnuje cca 15 let. Pro potřeby této práce uvádí kromě registru ČNHP, který bude zmíněn dále v samostatné kapitole, především registry UniSeven a SeveN BleeP.

2.1.4.1 Registr UniSeven

Registr sbíral údaje o závažných, život ohrožujících krváceních (ŽOK), která nebylo možno zvládnout standardním způsobem a bylo u nich třeba použít „off-label“ léčbu. Nejčastěji jsou v registru záznamy (poly)traumat, ale i ŽOK spojených s kardiochirurgií a klasickou chirurgií, onkologií, a jinými kritickými stavy. Uchazeč je spoluautorem jeho eCRF a po dobu téměř 14 let byl odborným garantem registru. Podpora registru byla ukončena v roce 2015, data se stále zpracovávají, některé publikace zmíněné v této práci jsou na datech z registru UniSeven založena, viz kapitoly Život ohrožující krvácení a Poporodní krvácení – stav ohrožující dva životy.



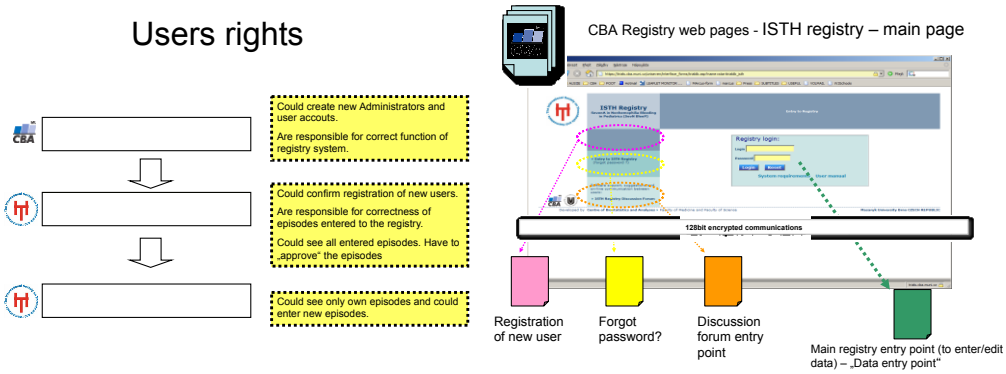
Obr. 4. Anotace registru UniSeven na webu IBA MU

(zdroj: https://www.iba.muni.cz/res/file/sluzby-servis/ict-letak-uniseven.pdf)

2.1.4.2 Registr SeveN BleeP

SeveN BleeP (Seven A in Nonhemophilia Bleeding in Pediatrics) je akademický projekt IBA MU zřízený a v letech 2005 – 2010 podporovaný Perinatal and Paediatric Scientific Standardization Committee ISTH. Jako jeho spoluautor a jeden ze dvou koordinátorů byl uchazeč SSC ISTH pověřen jeho správou. Podobně jako registr UniSeven, kterým byl SeveN BleeP inspirován, i tento registr se zaměřil na nezvladatelné ŽOK vyžadující alternativní léčbu s pomocí rFVIIa, tentokrát pouze v pediatrii. S pomocí registru se tak podařilo shromáždit informace, které by klasickou klinickou studií nebylo možno získat. Za

dobu existence registru bylo zaznamenáno 191 případů. Výsledky byly shrnuty v publikaci, jež je přílohou kapitoly Život ohrožující krvácení.



Obr. 5. Anotace registru SeveN BleeP

(zdroj: prezentace registru členům Perinatal Pediatric SSC ISTH, 2005)

2.1.4.3 Český národní hemofilický program – národní platforma péče o osoby s hemofilií a obdobnými chorobami

V roce 2008 byla publikována v časopise Haemophilia stěžejní práce „European principles of haemophilia care" (Colvin B et al. Haemophilia. 2008; 14, 361–374.). Bylo tak nastaveno nové paradigma léčby hemofilie v Evropě, jehož platnost trvá dosud. Evropské principy jsou následující:

1. A Central Haemophilia organisation with supporting local groups
2. National Haemophilia Patient Registries
3. Comprehensive Care Centres and Haemophilia Treatment Centres
4. Partnership in the Delivery of Haemophilia Care
5. Safe and Effective Concentrates at Optimum Treatment Levels
6. Home Treatment and Delivery
7. Prophylaxis (Preventative) Treatment
8. Specialist Services and Emergency Care
9. Management of Inhibitors
10. Education and Research

Z hlediska zdravotní péče jsou zásadní především principy č.2 a č.3, které umožnují realizaci principů ostatních. Dané doporučení bylo publikováno v době, kdy v České republice kulminovala snaha dát péči o osoby s hemofilií a podobnými onemocněními formální podobu a petrifikovat tak úspěchy, jichž bylo od roku 1989 bezpochyby dosaženo. Po vzoru Národního onkologického programu České republiky (viz http://www.onconet.cz/index.php?pg=narodni-onkologicky-program) tak vznikla deklarace

Českého národního hemofilického programu (ČNHP) k níž se již v době jeho vzniku přihlásila většina pracovišť, která se léčbou hemofilie a obdobných onemocnění zabývala. Byly jasně deklarovány požadavky na hemofilická centra a byla navržena stratifikace péče. Za podpory odborných společností (Česká hematologická společnost, Česká společnost pro trombózu a hemostázu a Česká pediatrická společnost Lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně) tak vznikla formálně přesně definovaná síť hemofilických center. Do této sítě se následně přihlásila jednotlivá zdravotnická zařízení a ta, která prošla odborným auditem, byla do sítě zařazena. Evropský princip č.3 tak byl naplněn. Vznik sítě center ČNHP byl podpořen z projektu OPVK Vzdělávací síť hemofilických center CZ.1.07/2.4.00/12.0048.

Struktura orgánů ČNHP byla do jisté míry odvozena od prestižní britské organizace UKHCDO (United Kingdom Haemophilia Centres Doctors‘ Organisation). Koordinační rada (KR ČNHP) sdružuje zástupce všech hemofilických center v zemi a je nejvyšším orgánem ČNHP. Výkonná rada je tvořena zástupci všech komplexních center (ta podléhají v současnosti nejen odbornému auditu ČNHP, ale i pravidelným auditům MZd ČR (viz věstník MZd ČR z roku 2014, částka 3, Centra vysoce specializované hematologické péče, CVSHP)) a jedním zástupcem léčebných center.

čl. 1
Kontext

Český národní hemofilický program (ČNHP) je celostátní aktivitou, jejímž cílem je stálé zvyšování úrovně péče o nemocné s hemofilií a dalšími vrozenými krvácivými stavy.
V posledních 20 letech došlo k výraznému pokroku v léčbě těchto nemocných a to zejména díky dostupnosti koncentrátů koagulačních faktorů, zlepšení laboratorní a prenatální diagnostiky aj. I přes významné pokroky, kterých bylo dosaženo, je potřeba péči o tyto jedince dále rozvíjet a vzhledem k ekonomické náročnosti terapii centralizovat a tím i racionalizovat. Proto je nezbytné soustředit nákladnou zdravotní péči vyžadující vysokou odbornost a náročnější materiálně technické vybavení do personálně i přístrojově špičkově vybavených center. Jedině koncentrací této péče do příslušných zdravotnických zařízení lze dosáhnout toho, aby pacientům byla poskytována nejkvalitnější možná péče.

Obr. 6 Preambule deklarace ČNHP

(zdroj: http://cnhp.registry.cz/res/file/deklarace/cnhp-deklarace_2014-04_deklarace.pdf)

K naplnění Evropského principu č.2 bylo třeba dobudovat registr. Na základě pilotního projektu HemIS (viz kapitola Úvod do problematiky krevního srážení) vznikl za spolupráce s IBA MU registr Českého národního hemofilického programu. V roce 2012, 5 let od zahájení prvních přípravných prací spojených s tímto projektem, tak byla dokončena a

formálně pevně ukotvena struktura ČNHP a s ní související síť hemofilických center, která ve stejném roce prošla prvním odborným auditem. Registr ČNHP se stal zdrojem cenných dat o hemofilii a obdobných onemocněních v naší zemi, která nyní kromě zdravotníků a pacientů využívají i plátci zdravotní péče, managementy nemocnic, ale např. i Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Data z registru ČNHP umožňují i poskytování potřebných údajů do mezinárodních databází WFH (World Federation of Haemophilia), EAHAD (European Association for Haemophilia and Allied Disorders), či EHC (European Haemophilia Consortium), to vše za podmínek odpovídajících platné legislativě EU i ČR.

ČNHP je ale především platformou odbornou a jedním z jeho hlavních cílů je příprava národních doporučení pro léčbu hemofilie. Tato doporučení byla vytvořena a průběžně jsou aktualizována. V roce 2015 byly tyto aktivity podpořeny i Národním akčním plánem pro vzácná onemocnění (NAP MZd ČR Inovace a analýzy registru pacientů s hemofilií a dalšími poruchami krevního srážení; řešitel: IBA MU, P. Ovesná, spoluřešitelé: J. Blatný, V. Komrska, P. Smejkal). Aktuální doporučení jsou publikována v oficiálním časopise České hematologické společnosti. Jako zakládající člen Koordinační a Výkonné rady ČNHP a jako jeden z jeho koordinátorů se uchazeč aktivně podílel na všech zmíněných aktivitách i na přípravě uvedených doporučení a odpovídal za jejich finální podobu.

2.1.4.3.1 PŘÍLOHA 15

Salaj P, Smejkal P, Komrska V, **Blatný J**, Penka M.

Standardy péče o nemocné s hemofilií, 1. revize, vydání 2012.

Transfuze a Hematologie dnes. 2013;19(2):96–98.

Význam a stěžejní body publikace:

- první práce, která v podmínkách ČR nastavila národní standard péče o nemocné s hemofilií
- standard byl dále rozvíjen specifickými doporučeními

Jako koordinátor ČNHP je uchazeč korespondenčním autorem dané publikace a zodpovídal za její finální podobu.

ANNEX 15

Salaj P, Smejkal P, Komrska V, **Blatný J**, Penka M.

Standard of care for persons with haemophilia, 1st revision, 2012 edition

Transfuze a Hematologie dnes. 2013;19(2):96–98.

Main points/highlights of the publication:

- publication for the first time set up the nation-wide standards for haemophilia care in CZ (endorsed by CNHP)
- general standard further specified by detailed recommendations

Being the CNHP coordinator, candidate not only substantially contributed to the standard, but was also responsible for its final version and served as corresponding author.

Standardy péče o nemocné s hemofilií

1. revize, vydání 2012

Salaj P[1], Smejkal P[2], Komrska V[3], Blatný J[4], Penka M[2] za Český národní hemofilický program

[1]Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, [2]Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno, [3]Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha, [4]Oddělení dětské hematologie, Fakultní nemocnice Brno

Transfuze Hematol. dnes, 19, 2013, No. 2, p. 96–98

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

I. Charakteristika standardu

Definice a charakteristika předmětu standardu (soubor pacientů)

- Hemofilie jsou recesivně dědičné krvácivé stavy, vázané na chromozom X, charakterizované deficitem koagulačního faktoru VIII (FVIII) – hemofilie A nebo koagulačního faktoru IX (FIX) – 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 1/10 000 obyvatel a u hemofilie B 1/60 000 obyvatel. V ČR je registrováno cca:
  850 pacientů s hemofilií A
  130 pacientů s hemofilií B.

Personální a technické předpoklady

- Lékař s atestací z hematologie a transfuzního lékařství 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.
- Pracoviště akreditované v rámci Českého národního hemofilického programu (ČNHP).

II. Klinický obraz, diagnostika, terapie

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 flekčním 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 hemofilií

- 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 Centre).
- Součástí diagnostiky hemofilií 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.

Terapie hemofilie

- Hlavním cílem terapie pacientů s hemofilií je:
  - prevence a léčba krvácení

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

  - předcházení a léčba komplikací s hemofilií souvisejících (hemofilická artropatie, inhibitor FVIII/FIX).
- Základem léčby pacientů s hemofilií 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 či minimálně léčené a tedy krevním derivátům či transfuzním přípravkům neexponované osoby s hemofilií.

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 (většinou těžká a část středně těžkých forem hemofilie).
- Byla zavedena do praxe s cílem zajistit co nejrychlejší terapii už vzniklého krvácení a zlepšení kvality života.
- On demand – 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 jiných NSAID 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 je 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* je indikovaná po operaci, úrazu, při rehabilitaci, a při nedostatečné odpovědi na bolusové dávky.
  - **Krátkodobá profylaxe** je preventivní aplikace FVIII/FIX týdny 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 HTC/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 dispenzarizovaní 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 infektologické/hepatologické pracoviště.

III. *Inhibitor FVIII/FIX*

- 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 inhibitorem 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 je ideální začít s profylaxí co nejdříve po první expozici koncentrátu koagulačního faktoru (vhodné do 5.–10. dne expozice), případně i před prvním krvácením, dosáhnou-li 12 měsíců věku, dávkou 25–35 IU/kg 1 x týdně.
- 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 „immune tolerance induction“ (ITI)
  - Dlouhodobé (většinou 8–24 měsíců), časté a pravidelné aplikování FVIII/FIX pacientům s inhibitorem FVIIII/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 inhibitorem indikována jako léčba první linie.

Terapie krvácení u hemofilie s inhibitorem

- 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. „by-pass“ aktivitou – rekombinantní aktivovaný koagulační faktor VII (rFVIIa) nebo koncentrát aktivovaného protrombinového komplexu (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 preparáty s „by-pass“ aktivitou u pacientů s inhibitorem:

- 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 ITI terapii podáváním rFVIIa (s cílem dosažení hladiny inhibitoru pod 10 BU).
- V průběhu ITI, je-li třeba předcházet závažným a/nebo častým krvácením.

Tento článek vznikl za podpory projektu OPVK Vzdělávací síť hemofilických center (CZ.1.07/2.4.00/12.0048)

Doručeno do redakce: 12. 3. 2013
Přijato po recenzi: 17. 4. 2013

Kontaktní adresa – koordinátoři ČNHP
MUDr. Petr Smejkal, Ph.D.
Oddělení klinické hematologie
FN Brno, pracoviště medicíny dospělého věku
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: psmejkal@fnbrno.cz
prim. MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
Oddělení dětské hematologie
FN Brno, pracoviště dětské medicíny
Černopolní 9
613 00 Brno
jblatny@fnbrno.cz

Inzerce A1310B333

2.1.4.3.2 PŘÍLOHA 16

Smejkal P, **Blatný J**, Hluší A, Hrdličková R, Komrska V, Penka M, Šlechtová J.

Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického program (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s hemofilií, vydání 2., rok 2017.

Transfuze a Hematologie dnes. 2017; 23(2):82–99.

Význam a stěžejní body publikace:

- detailní a v době sepsání této práce aktuální národní doporučení pro diagnostiku a léčbu hemofilie v České republice

V rámci přípravy textu uchazeč zodpovídal za jeho pediatrickou část, jako koordinátor ČNHP pak za jeho finální podobu.

ANNEX 16

Smejkal P, **Blatný J**, Hluší A, Hrdličková R, Komrska V, Penka M, Šlechtová J.

Consensual recommendation of the CNHP on diagnosis and treatment of patients with haemophilia, 2nd edition, 2017.

Transfuze a Hematologie dnes. 2017; 23(2):82–99.

Main points/highlights of the publication:

- detailed and comprehensive up-to-date national guidelines for management of haemophilia based on available evidence

Candidate was responsible for the paediatric part of the guidelines and as CNHP coordinator for the final version of the publication.

Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s hemofilií, vydání 2., rok 2017

Pracovní skupina ČNHP pro standardy: Smejkal P.[1], Blatný J.[2], Hluší A.[3], Hrdličková R.[4], Komrska V.[5], Penka M.[1], Šlechtová J.[6]

Jménem Koordinační rady a Výkonné rady ČNHP: Blatný J.[2], Blažek B.[7], Čermáková Z.[4], Černá Z.[8], Dulíček P.[9], Hak J.[10], Hluší A.[3], Hrdličková R.[4], Komrska V.[5], Ovesná P.[11], Pospíšilová D.[12], Procházková D.[13], Smejkal P.[1], Šlechtová J.[6], Timr P.[14], Ullrychová J.[15], Vonke I.[16], Walterová L.[17], Penka M.[1]

[1]Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno,
[2]Oddělení dětské hematologie, Fakultní nemocnice Brno,
[3]Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc,
[4]Klinika hematoonkologie a Krevní centrum, Fakultní nemocnice Ostrava,
[5]Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha,
[6]Ústav klinické biochemie a hematologie, Fakultní nemocnice Plzeň,
[7]Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava,
[8]Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň,
[9]IV. Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
[10]Dětská klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové,
[11]Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty, Masarykova univerzita, Brno,
[12]Dětská klinika, Fakultní nemocnice Olomouc,
[13]Dětská klinika, Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem,
[14]Dětské oddělení, Nemocnice České Budějovice,
[15]Oddělení klinické hematologie, Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem,
[16]Oddělení klinické hematologie, Nemocnice České Budějovice,
[17]Oddělení klinické hematologie, Krajská nemocnice Liberec

Transfuze Hematol. dnes, 23, 2017, No. 1 p. 82–99

PREAMBULE

Ačkoli doporučení a informace obsažené v následujícím textu jsou formulovány v dobré víře a na základě znalostí aktuálně dostupných v době zveřejnění dokumentu, autoři, ČNHP (Český národní hemofilický program), žádná ze zainteresovaných odborných společností ani vydavatel tohoto doporučení nenesou žádnou právní zodpovědnost za obsah tohoto textu.

Stručná charakteristika doporučení

Cílem doporučení je stanovit základní diagnostické a terapeutické postupy v péči o pacienty s hemofilií A a B. Na toto doporučení navazují doporučení pro zajištění chirurgických/ortopedických výkonů a doporučení pro léčbu hemofilie s inhibitorem.

HLAVNÍ EPIDEMIOLOGICKÉ CHARAKTERISTIKY

Incidence choroby je přibližně 1 případ na 5 000–10 000 narozených chlapců pro hemofilii A a 1 případ na 30 000–50 000 pro hemofilii B. Odhad prevalence hemofilie (A + B) podle Světové hemofilické federace (*World Federation of Hemophilia* – WFH) je 105–160/1 milion mužské populace [1]. Výskyt hemofilie není závislý na rase. Celosvětově by tedy mělo žít až půl milionu hemofiliků, avšak v roce 2014 bylo WFH registrováno 178 500 [2], tj. něco přes 1/3 z předpokládaného počtu. Ve

vyspělých státech je diagnostikováno 90–100 % případů. V České republice (ČR) bylo v roce 2015 registrováno 931 pacientů s hemofilií A a 136 s hemofilií B (report ČSH (Český svazu hemofiliků) pro WFH za rok 2015).

ETIOLOGIE

Hemofilie A a B jsou dědičné krvácivé choroby, které jsou způsobeny deficitem koagulačního faktoru (F) VIII, respektive FIX. Podle tíže defektu koagulační aktivity FVIII (FVIII:C) nebo FIX (FIX:C) se oba typy hemofilie dělí na hemofilii těžkou (< 1 %), středně těžkou (1–5 %) a lehkou (> 5–40 %) [3, 4]. Za fyziologickou hladinu koagulační aktivity FVIII/FIX se považuje rozpětí 50–150 %.

Dědičnost je v obou případech recesivní, vázaná na pohlavní chromozom X. Ženy s postiženým chromozomem tuto nemoc přenášejí. Z uvedené dědičnosti vyplývá, že muž hemofilik (XHY) a zdravá žena (XX) budou mít všechny syny zdravé (XY) a všechny dcery přenašečky (XHX). Žena přenašečka (XHX) a zdravý muž (XY) budou mít 50 % synů zdravých (XY) a 50 % nemocných (XHY) a 50 % dcer zdravých (XX) a 50 % přenašeček (XHX). Nemocní hemofilií jsou muži, u žen se choroba vyskytuje velmi vzácně. Žena může mít hemofilii, pokud je dvojitý heterozygot XHXH nebo hemizygot chromozomu X, např. Turnerův syndrom (XO). U více než 1/3 postižených je rodinná anamnéza negativní. V tomto případě se jedná buď o nově vzniklou mutaci, nebo je postižení po generace přenášeno pouze ženami, bez klinických projevů onemocnění v rodině. Hladina faktoru včetně poměru koagulační aktivity k antigenu FVIII/FIX jsou přímým výrazem genetického postižení a u členů jedné rodiny bývají stejné. U těžké hemofilie A se nejčastěji setkáváme s inverzí v intronu 22 (až ve 45 %) nebo v intronu 1 (kolem 3–5 %), s delecí části genu (5–8 %) či s bodovou mutací (asi 45 %) a méně často s inzercí nebo delecí několika nukleotidů. U středně těžkých a lehkých forem hemofilie A převládají bodové mutace [5, 6]. U hemofilie B nebyla nalezena žádná predominantní mutace, převažují bodové mutace (80 %). Raritou je mutace v promotoru genu FIX, která se fenotypicky projevuje v dětství středně těžkou formou hemofilie B a v dospělosti vlivem androgenní stimulace dochází k vzestupu FIX na lehký deficit či až k jeho normalizaci (hemofilie B Leyden) [7]. V ostatních případech hemofilie A/B je hladina faktorů celoživotně stejná.

PODSTATA STRUKTURÁLNÍCH A FUNKČNÍCH ZMĚN

FVIII i FIX patří mezi plazmatické koagulační faktory. Oba se tvoří v játrech, FVIII v minimálním množství i v jiných tkáních. FIX je na vitaminu K závislá serinová proteáza, která se v krvi vyskytuje jako proenzym (zymogen). Na aktivní enzym je aktivován komplexem tkáňový faktor+FVIIa za přítomnosti fosfolipidů a vápníkových iontů nebo FXIa. Vitamin K je nutný pro gama-karboxylaci FIX, která je nezbytná pro jeho funkční aktivitu. FVIII není zymogen a je v plazmě chráněn před inaktivací vazbou na von Willebrandův faktor (VWF). I když jsou obě choroby způsobeny chybějícím různého koagulačního faktoru, jejich klinické projevy jsou stejné, protože oba dva faktory působí v koagulační kaskádě společně; FVIIIa je kofaktorem FIXa při aktivaci FX (komplex je nazýván tenáza). Příčinou krvácení u hemofilie je selhání sekundární hemostázy. Dojde sice k vytvoření primární destičkové zátky a vzniku menšího množství trombinu, vlivem defektu FVIII či FIX však selhává cesta amplifikace koagulace a celkově vytvořené množství trombinu je nedostatečné pro vznik kvalitní fibrinové sítě. Nedochází tak k úplné zástavě krvácení, u těžkých forem hemofilie se sice dočasně zmírní, ale trvale se nezastaví [8].

Nejčastějším typem krvácení u těžké hemofilie je krvácení do kloubů, které většinou vzniká „spontánně“. Místem vzniku krvácení jsou pravděpodobně subsynoviální kapilární pleteně [9]. Opakované krvácení do kloubů vede k reaktivní synovitidě a k destrukci kloubní chrupavky. Klíčovou roli má železo uvolněné z erytrocytů. Depozita hemosiderinu v synoviální tkáni indukují proliferaci synovie a neovaskularizaci subsynoviální vrstvy. Důsledkem je snadnější zranitelnost synovie a tím i vznik dalšího krvácení. Synovie po krvácení produkuje více zánětlivých cytokinů a byla prokázána zvýšená exprese různých genů podílejících se na buněčné proliferaci. Výsledkem je vystupňování fagocytární aktivity vedoucí k porušení integrity kloubní chrupavky až k její destrukci. To je navíc podpořeno současnou inhibicí syntézy proteoglykanů následkem kontaktu chrupavky s krví [10]. Po ztrátě chrupavky nastupuje destrukce kosti se vznikem subchondrálních cyst a osteofytů, postupně dochází k fibrotizaci kloubu až k jeho ankylóze. Současně se prohlubuje svalová atrofie, vznikají kontraktury a deviace kloubní osy.

KLINICKÝ OBRAZ

Tíže klinických projevů u obou typů nemoci zpravidla odpovídá koagulační aktivitě faktorů v plazmě. Většinou v průběhu druhého roku života se u těžké hemofilie objeví první kloubní krvácení, která patří vedle tzv. pozdního krvácení po poraněních a chirurgických výkonech k hlavním příznakům této krvácivé nemoci. U těžké formy hemofilie dochází průměrně jednou měsíčně ke spontánnímu krvácení do kloubu a 1–2krát do roka do svalu, avšak frekvence krvácivých epizod je

značně individuální, od krvácení více než 1krát týdně až po jen ojedinělé projevy 1–2krát ročně. U těžkých hemofiliků se může objevit hematurie, krvácení do zažívacího traktu, retroperitonea (musculus iliopsoa). Velmi závažné je mozkové krvácení (větší riziko je perinatálně: 1–4 %) [11]. U lehčích forem hemofilie jsou krvácivé projevy méně nápadné a krvácení se může objevit pouze při úrazech a invazivních výkonech. Krvácením mohou být ohroženy i ženy přenašečky, mají-li hladinu faktorů nižší než cca 40 %.

Následkem opakovaného krvácení do kloubů dochází u pacientů s těžkou hemofilií k jejich postupnému poškození až destrukci a rozvoji hemofilické artropatie.

DIAGNOSTIKA

Diagnózu onemocnění lze stanovit na základě stanovení snížené koagulační aktivity FVIII/FIX. Současně je nutné vyloučení inhibitoru a u hemofilie A von Willebrandovy choroby (VWCH) typ 2, Normandy. Významně k diagnóze přispívá pozitivní rodinná anamnéza s X-recesivním způsobem dědičnosti.

Základní vyšetření (na všech hematologických ambulancích ve spojení s hematologickou laboratoří regionálního hemofilického centra)

1. Screening krvácivého stavu:

a) anamnéza se zaměřením na krvácivé projevy – osobní i rodinná,

b) základní koagulační testy odebírané při screeningovém vyšetření krvácivého stavu – trombocyty, aktivovaný parciální tromboplastinový test (aPTT), protrombinový test (PT), fibrinogen.

Pro hemofilii A/B je charakteristické prodloužení pouze aPTT a ostatní screeningová vyšetření jsou negativní s výjimkou vzácné varianty hemofilie Bm, kdy může být prodloužen i PT [12].

2. Stanovení FVIII:C a/nebo FIX:C jednofázovou koagulační metodou. Podle vybavení pracoviště, případně toto vyšetření provést na pracovišti vyššího stupně typu centra pro léčbu hemofilie (*Hemophilia Treatment Centre*, HTC) nebo centra komplexní hemofilické péče (*Hemophilia Comprehensive Care Centre*, HCCC). Diagnóza onemocnění musí být vždy potvrzena na pracovišti typu HTC/CCC. Především u lehčích forem hemofilie A může být hladina stanovená jednofázovou metodou u některých pacientů odlišná od hladiny stanovené metodou dvoufázovou, respektive fotometrickou pomocí chromogenního substrátu [4]. U lehké a středně těžké formy je doporučeno stanovit FVIII vždy oběma metodami (jednofázovou i chromogenní).

3. Orientační stanovení inhibitoru pomocí směsného testu na bázi aPTT včetně inkubace (tzv. stanovení cirkulujícího antikoagulans) nebo přímo vyšetření inhibitoru Bethesda metodou (na pracovišti typu HTC nebo HCCC).

Vyšetření uvedená v bodu 1 a 2 je nutno provést i u všech možných přenašeček hemofilie k vyloučení rizika krvácení.

Specializované vyšetření (na pracovištích typu HTC a HCCC)

1. Vyšetření inhibitoru a jeho přesné stanovení (titr) pomocí Bethesda metody, nejlépe Nijmegen modifikací [13], která odfiltruje falešně pozitivní hraniční inhibitory (0,5–1,5 BU/ml).

Poznámka: Inhibitor je nutno pravidelně sledovat v průběhu substituce koncentráty FVIII/FIX pro riziko vzniku alogenního inhibitoru FVIII/FIX. Během prvních 25 dnů expozice koncentrátů FVIII/FIX doporučujeme vyšetřit inhibitor FVIII/FIX po každých cca 5 dnech expozice (ED) alogennímu koncentrátu FVIII/FIX, později každých cca 10 ED do 50. dne expozice a dále à 6 měsíců do 150. dne expozice. Dále stačí vyšetření inhibitoru provádět alespoň jednou ročně. Jsou-li dětští pacienti na profylaktické aplikaci FVIII/FIX, což je v ideálním případě nejpozději po první krvácivé epizodě, je vhodné inhibitor monitorovat minimálně à 2 měsíce prvního půl roku a potom à 3 měsíce druhého půl roku a posléze à 6 měsíců. Při změně koncentrátu FVIII/FIX je doporučeno během prvních třiceti expozičních dnů inhibitor vyšetřovat po každých 5–10 ED, u dospělých pacientů, již dříve léčených vícero koncentráty, podle klinického stavu. Inhibitor je třeba rovněž vyšetřit při podezření na snížení terapeutické odpovědi na podávaný faktor [4, 14, 15].

2. U všech hemofiliků je nezbytné molekulárně genetické vyšetření k identifikaci kauzální mutace a stanovení haplotypu hemofilické alely. Molekulárně genetické vyšetření je nutné pro:

a) charakterizaci onemocnění,

b) identifikaci přenašeček onemocnění,

c) zajištění možnosti prenatální diagnostiky (v případě přenašeček),

d) určení/odhad rizika vzniku inhibitoru (nejvyšší je v případě velkých delecí, nonsense mutací a inverze intronu 1).

Genetické vyšetření je doporučeno provést u všech pacientů, především však u těžké formy onemocnění. U lehčích forem zejména pokud je v rodině možná přenašečka ve fertilním věku. Přenašečství hemofilie by mělo být stanoveno **před dosažením fertilního věku.** Prenatální vyšetření se provádí z DNA izolované ideálně z choriové biopsie v 11.–13. týdnu gravidity. Po vyšetření pohlaví se u plodů mužského pohlaví stanovuje přítom-

nost hemofilické alely buď pomocí haplotypu polymorfních markerů, nebo kauzální mutace. Alternativně lze využít v 15.–18. týdnu amniocentézu. Prenatální diagnostiku lze od 7.–9. týdne gravidity provést i z DNA plodu izolované z krve matky. Využít lze i diagnostiku preimplantační [4].

3. Pokud není pro hemofilii pozitivní rodinná anamnéza, provést vyšetření i ostatních koagulačních faktorů v rámci diferenciální diagnostiky prodloužení aPTT. U hemofilie A vyloučit zejména defekt faktoru V a von Willebrandovu chorobu (tuto vyloučit i u všech přenašeček hemofilie A). Pro vysokou frekvenci von Willebrandovy choroby je vhodné tuto vyloučit v rámci diferenciální diagnostiky u každého nového pacienta s hemofilií A i B.

4. Stanovení antigenu FVIII/FIX – pro klinický postup není nezbytné (pokud by bylo třeba, provedení by mělo zabezpečit pracoviště typu HCCC).

U každého nově diagnostikovaného pacienta s hemofilií doporučujeme vyšetřit:

- Hladinu FVIII:C/FIX:C jednofázovou koagulační metodou minimálně ze dvou různých odběrů, VWF antigen (VWF:Ag) a ristocetin kofaktor (VWF:RCo).
- U lehké a středně těžké formy hemofilie A je vhodné provést vyšetření hladiny FVIII:C i metodou chromogenní vzhledem k možným diskrepantním nálezům FVIII:C stanoveným metodou jednofázovou a chromogenní.
- Vyloučit inhibitor.
- Provést genetické vyšetření a **důkladnou anamnézu rodokmenu** s cílem zaměřit se v rodině na možné přenašečky hemofilie ve fertilním věku (u přenašeček je také nutné i vyšetření koagulační ke zhodnocení rizika krvácení). **Je důležité shromažďovat i údaje o zemřelých hemofilicích.**
- Markery hepatitidy A, B, C a HIV (parvoviru B19).
- Jaterní testy.
- Krevní skupinu.
- Protilátky proti krevním elementům.
- Nově diagnostikovanému pacientovi vystavit průkazku o krvácivé chorobě.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciálně diagnosticky při nálezu snížené hladiny FVIII musíme vyloučit především získaný inhibitor (specifický proti FVIII nebo typu lupus antikoagulans), von Willebrandovu chorobu (především typ 2N – vyšetření vazebné kapacity VWF pro FVIII), kombinovaný defekt faktorů. Fyziologicky se s lehce nižší hladinou FVIII můžeme setkat u osob s krevní skupinou 0. Při snížení FIX vylučujeme opět inhibitor FIX a vzácné defekty jiných faktorů a/nebo jejich kombinace.

DISPENZARIZACE

Všichni pacienti s krvácivými projevy léčení opakovaně krevními deriváty musí být pravidelně dispenzarizováni na pracovišti typu HTC či HCCC vzhledem k riziku krví přenosných infekcí, rozvoji inhibitoru FVIII/FIX, progresi hemofilické artropatie či jiného poškození organismu v souvislosti s opakovaným krvácením a jeho léčbou. Děti doporučujeme dispensarizovat častěji – těžké hemofiliky 2krát ročně, středně těžké a lehké 1krát ročně. Dospělé pacienty s lehkou a se středně těžkou formou hemofilie, kteří nemají krvácivé projevy a nevyžadující substituční léčbu koagulačními faktory, stačí dispenzarizovat 1krát za 2–3 roky, dospělé těžké hemofiliky 1–2krát ročně. Pacientům je vhodné doporučit očkování proti hepatitidě A a B.

V rámci dispenzarizace je nutno sledovat [4, 16, 17]:

- projevy, lokalizaci a frekvenci krvácení od poslední kontroly;
- způsob a účinnost hemostatické léčby;
- inhibitor FVIII/FIX;
- stav kloubního aparátu – u pacientů s těžkou hemofilií vhodné využívat hemofilické skóre kloubního zdraví (*Haemophilia Joint Health Score*, HJHS);
- bolest a užívaní analgetik;
- markery hepatitidy B, C a HIV;
- jaterní testy, u pacientů s chronickou hepatitidou i alfa-fetoprotein;
- krevní obraz;
- případně protilátky proti krevním elementům;
- jiné změny podle klinického stavu, respektive charakteru krvácivých projevů;
- samozřejmostí by měly být i stomatologické kontroly minimálně v rozsahu běžném pro zdravou populaci co půl roku;
- kontrola krevního tlaku 1krát ročně u dospělých jedinců;
- pracoviště typu HTC/CCC mají možnost nabídnout a/nebo zprostředkovat i konzultaci psychologa a sexuologa;
- zejména, ale nejen, u dětí je vhodný preventivní rehabilitační/fyzioterapeutický program. Fyzioterapie je rovněž nedílnou součástí léčby krvácení.

LÉČBA

Pilířem péče jsou centra typu HCCC/HTC akreditovaná ČNHP a/nebo Ministerstvem zdravotnictví (MZd) ČR [18, 19, 20]. Ošetření nekomplikované krvácivé epizody a vydávání koncentrátů lze realizovat i na regionálních/spádových hematologických pracovištích, jestliže na ně centrum tuto pravomoc deleguje. Léčba každého pacienta s hemofilií však musí být pod dohledem centra

HCCC/HTC, které provádí pravidelnou dispenzarizaci, vede léčbu a odpovídá za ni.

Léčba u hemofiliků je v současné době možná pouze formou substituční. Spočívá v podávání chybějících/defektních faktorů k dosažení hemostaticky dostatečné hladiny. Cílem je zástava krvácení a/nebo prevence jeho vzniku.

Možnosti léčby

1. Léčba „*on demand*" – koncentrát FVIII/FIX je podáván až při objevení se krvácení.
2. Léčba profylaktická:

U dětských pacientů je doporučeným standardem léčby profylaktická aplikace koncentrátů FVIII/FIX. Profylaxe je indikovaná u těžkých hemofiliků (případně s vyšší hladinou FVIII/FIX, pakliže je spojena s fenotypovými projevy těžké hemofilie). Cílem je trvale udržet hladiny faktorů minimálně nad 1 %, ideálně nad 2 % [4, 21]. Zejména s nástupem koncentrátů faktorů s prodlouženým účinkem (EHL – *extended half-life*) je zvažováno cílit na vyšší bazální hladiny (*trough level*) léčebně podávaných koncentrátů. Při dosažení trvalé hladiny nad 3 % dochází k eliminaci většiny spontánních krvácení, při trvalé hladině nad 12 % osoba s hemofilií nekrvácí téměř vůbec [22].

a) *primární profylaxe* – takto se označuje profylaktická aplikace koncentrát FVIII/FIX započatá nejpozději po objevení se první klinicky významné krvácivé epizody nebo do ukončení druhého roku života,

b) *sekundární profylaxe* – toto označení nese profylaxe započatá později než primární,

c) *terciární profylaxe* – profylaxe aplikovaná u jedinců s již existujícím kloubním postižením,

d) *krátkodobá profylaxe* – podle klinického stavu se přechodně (v době nepřesahující 45 týdnů v roce) zavádí po operaci, úraze, při rehabilitaci apod.

1. DDAVP

Vzestupu plazmatické hladiny FVIII lze dosáhnout u některých pacientů s lehkou a středně těžkou formou hemofilie A podáním DDAVP (1-deamino-8-D-arginin vasopressin). Tam, kde to není možné, vhodné, nebo indikované, je nutno použít koncentráty FVIII [23, 24, 25]. Standardní dávkování DDAVP je 0,3 µg/kg v i. v. infuzi trvající 20–30 min. Lék lze podat 2–3krát v odstupu 12–24 hod. Po takové dávce dochází k vzestupu FVIII 2–4krát, s maximální hladinou za 30–60 min. od ukončení aplikace, s plazmatickým poločasem 8–12 hod. Dosažení hemostaticky dostatečné hladiny FVIII nad 40–50 % lze tedy očekávat u hemofiliků s výchozí hladinou FVIII nad 10–15 %. Před terapeutickým použitím je nutné provést vždy terapeutický pokus, při kterém se ověří vzestup hladiny FVIII. Při léčbě krvácení pak lze očekávat obdobný vzestup FVIII. Při nutnosti opakované aplikace nutno počítat s efektem tachyfylaxe, tedy že vzestup hladiny FVIII při opakované aplikaci bude nižší než po první, při druhé aplikaci cca o 30 %, a k méně výraznému snížení může docházet i po dalších dávkách. Při použití DDAVP je třeba respektovat jeho kontraindikace (zejména věk pod 2 roky, srdeční insuficience) a současně omezit příjem tekutin p. o. na 1–1,5 litru denně (u dospělé osoby). Po podání DDAVP je vhodné kontrolovat hladiny iontů, zejména natria. DDAVP lze ve stejné dávce jako i. v. použít i s. c. s dosažením téměř stejného vzestupu FVIII jako po i. v. aplikaci s odstupem cca 60–90 min. od podání. Podobný efekt jako podkožní aplikace má použití intranazální v dávce 150 µg do každé nosní dírky (celkem tedy 300 ug). Při hmotnosti pod 50 kg se dávka snižuje na polovinu.

DDAVP lze nyní v ČR použít v rámci Specifického léčebného programu v centrech typu HCCC a HTC [26].

2. Koncentráty koagulačního FVIII/FIX

V ČR jsou používány plazmatické (pd), vysoce čištěné a dvojitě protivirově ošetřené koncentráty FVIII/IX s vysokým stupněm bezpečnosti i koncentráty rekombinantní (r) [27]. U dosud neléčených a minimálně léčených hemofiliků jsou upřednostňovány rekombinantní koncentráty FVIII/FIX. Pediatrická společnost ČLS JEP na doporučení své Pracovní skupiny pro dětskou hematologii (PSDH) doporučuje tyto rekombinantní, humánních proteinů prosté preparáty používat zejména pro nově narozené, dosud neléčené či minimálně léčené pacienty s hemofilií s ohledem na maximální „virovou" bezpečnost takové léčby. Tento postup je v souladu s pediatrickými doporučeními většiny zemí Evropské unie (EU) [14, 21, 23, 25].

Nejasná je otázka vyššího výskytu inhibitoru po rFVIII, která je intenzivně zkoumána s nejednoznačnými závěry. Nebylo jednoznačně a bez výhrad prokázáno, že by použití rekombinantních faktorů bylo spojeno se signifikantně vyšším rizikem vzniku inhibitoru [28-37]. Studie SIPPET [38] sice prokázala vyšší incidenci inhibitorů včetně „high responderů" (osob, u nichž je vysoká anamestická odpověď na opakované podání FVIII) u rekombinantních koncentrátů, ale tato studie je zatížena metodickými chybami (převážně se jednalo o non-kavkazskou populaci, byli zahrnuti i pacienti s předchozí expozicí transfuzním přípravkům do 5ED a léčebný režim použitý ve studii se zásadně lišil od léčby běžné v ČR, respektive ostatních zemích EU). Data z ČR nepotvrdila rozdíl v incidenci inhibitorů u dříve neléčených pacientů (PUPs – *Previously Untreated*

Patients) s hemofilií A v závislosti na typu léčebně podávaného koncentrátu FVIII [39].

U jednotlivého pacienta je vhodné substituci chybějícího faktoru provádět pokud možno jedním koncentrátem, protože medicínsky neodůvodněné střídání různých koncentrátu koagulačního faktoru (liší se způsobem zpracování a protivirového ošetření, což může mít vliv na výslednou imunoreaktivitu antigenu FVIII) bylo podezřelé z vyšší frekvence výskytu inhibitoru (zejména pro koncentráty FVIII). V současnosti převažuje názor, že toto riziko není prokázané [33, 40], ale i přesto doporučujeme změnit koncentrát léčebně podávaného faktoru jen tehdy, je-li to nutné a pro pacienta výhodné [41].

Dávka podaných koncentrátů závisí na tíži hemofilie a na závažnosti krvácení, eventuálně na charakteru plánovaného výkonu. Obecně se předpokládá, že u FVIII zvýší 1 mezinárodní jednotka (IU)/kg hladinu v průměru o cca 2 %, zatímco u FIX 1 IU/kg asi o 1 %. Plazmatický poločas FVIII je přibližně 8–12 hod., FIX kolem 18–24 hod. [4]. Tyto údaje sice platí pro většinu pacientů, ale reakce na podaný FVIII či FIX je individuální s velkou interindividuální variabilitou [42]. Je proto vhodné mít u každého hemofilika provedeno vyšetření farmakokinetiky koncentrátu, kterým je léčen, minimálně pak znát „*in vivo recovery*" – IVR (IVR – poměr mezi očekávaným a reálným vzestupem léčebně podaného faktoru) posuzující, zda dochází k předpokládanému procentuálnímu vzestupu plazmatické hladiny FVIII/FIX po aplikaci daného množství koncentrátu v IU/kg), a individuální poločas podávaného preparátu. Tyto údaje je vhodné zohlednit, zejména při plánování léčby v souvislosti s chirurgickým výkonem a při nastavení profylaktické léčby. Je rovněž doporučeno zhodnotit/srovnat je před plánovanou změnou preparátu (minimálně k prokázání „non-in-

Tab. 1. Doporučované hladiny faktoru a délka substituce u jednotlivých krvácivých epizod a operací [4, 21, 25]

Lokalizace krvácení	Požadovaná minimální hladina		Délka substituce
	hemofilie A FVIII:C	hemofilie B FIX:C	
Klouby	40–60 %	30–50 %	1–2 dny, podle klinického stavu i déle
Svaly	40–60 %	30–50 %	2–3 dny, podle klinického stavu i déle
Musculus iliopsoas, respektive velké svalové krvácení	80–100 %	60–80 %	1-2 dny
	50–60 %	40–60 %	minimálně dalších 5 dnů
	30–50 %	20–40 %	v průběhu druhého týdne
	krátkodobá profylaxe		během následné rehabilitace
Hrdlo a krk	80-100 %	60–80 %	den 1–7
	50 %	30 %	den 8–14
Centrální nervový systém	80–100 %	60–80 %	den 1–7
	50 %	30 %	den 8–21
	krátkodobá profylaxe		3–6 měsíců i déle
Gastrointestinální	80–100 %	60–80 %	den 1–6
	50 %	30 %	den 7–14
Hematurie	50 %	40 %	3–5 dnů
Hluboké tržné rány	50 %	40 %	5–7 dnů
Zlomeniny kostí	50 %	50 %	3–5 dnů
	30–50 %	20–40 %	do 10.–14. dne
Zubní extrakce (nekomplikované)	50–100 %	50–80 %	jednorázově před výkonem
	tranexamová kyselina		p. o. 25 mg/kg à 8 hod 7–10 dnů
Operace	80–100 %	60–80 %	před výkonem
	60–80 %	40–60 %	den 1–3
	40–60 %	30–50 %	den 4–6
	30–50 %	20–40 %	den 7–14 i déle (do úplného zhojení)

Legenda: FVIII:C = koagulační aktivita faktoru VIII; FIX:C = koagulační aktivita FIX

feriority" léku, na který má pacient přejít v porovnání s léčbou stávající).

Není-li individuální farmakokinetika známa, je u dětí a zejména novorozenců vhodné navýšit substituci koncentráty FVIII/FIX oproti dospělým (cca o 10–25 %) vzhledem k předpokládanému kratšímu plazmatickému poločasu. Při akutním krvácení či perioperačně musíme rovněž počítat se zkrácením plazmatického poločasu. U rFIX je třeba zohlednit jeho až o 30 % nižším IVR ve srovnání s koncentráty plazmatickými [23]. Doporučené plazmatické hladiny FVIII/FIX a trvání substituce podle doporučení WFH uvádí tabulka 1. Podle klinického stavu je po každém závažném krvácení ke zvážení krátkodobá profylaxe v řádu několika týdnů.

Kontinuální infuze FVIII/FIX

Kromě bolusové aplikace lze s úsporou množství až 30 % použitého koncentrátu podávat FVIII/FIX formou kontinuální infuze. Obava z vyššího výskytu inhibitorů při takové léčbě nebyla potvrzena [43, 44].

Koncentráty rFVIII a rFIX s prodlouženým plazmatickým poločasem (*Extended half-life* – EHL)

Ke konci roku 2016 byl v ČR registrován jeden koncentrát rFVIII s prodlouženým plazmatickým poločasem (T1/2) (EHL-rFVIII), ale v době tvorby těchto doporučení není stanovena jeho úhrada ze zdravotního pojištění. V blízké době lze očekávat registraci dalších obdobných koncentrátů a postupně jistě dojde i k nastavení úhrady takové léčby zdravotními pojišťovnami. Obdobně tomu bude i pro EHL-rFIX. V současnosti jsou tyto koncentráty v ČR používány jen v rámci klinických studií. Od zavedení EHL koncentrátů lze očekávat zvýšení efektivity léčby a kvality života osob s hemofilií bez zásadní změny nákladů. Podle britských doporučení UKHCDO z roku 2016 [45] jsou EHL vhodné pro dříve již léčené pacienty (PTPs – *Previously Treated Patients*) a minimálně léčené pacienty (MTPs – *Minimaly Treated Patients*) s více než 50 ED léčby. Není však v současné době doporučeno používat EHL koncentráty u pacientů s inhibitorem koagulačního faktoru v anamnéze a u PUPs. Do doby jejich registrace pro PUPs je doporučeno využít možnosti zařadit PUPs do klinických studií. Pro stanovení vhodného dávkování, zejména v rámci profylaxe, britská guidelines doporučují zohlednit individuální farmakokinetiku těchto léčiv. Ne ve všech případech je užití EHL-rFVIII nutně spojeno s redukcí frekvence aplikace při profylaxi. EHL deriváty však mohou vést, bez nutné změny intervalu podávání, k možnosti dosahovat trvale vyšší hladiny (trough level) faktorů v plazmě pacienta, a tím zmírnit počet krvácení a zvýšit kvalitu života osob s hemofilií. T½ FVIII:C je u různých EHL-rFVIII koncentrátů v průměru prodloužen na 15–19 hodin. U EHL-rFIX koncentrátů je prodloužení T½ výraznější, pro různé koncentráty se pohybuje v průměru od 57 do 96 hodin [45].

Obsah jednotek FVIII:C a FIX:C v EHL koncentrátech je výrobci stanoven vůči standardu Světové zdravotnické organizace (*World Health Organization* – WHO). Evropská lékařská agentura (*European Medicines Agency* – EMA) doporučuje stanovovat obsah FVIII:C v EHL koncentrátech i měřit hladinu FVIII:C při léčebném užití chromogenní metodou. Pro EHL-rFIX koncentráty takové jednoznačné doporučení neexistuje. Výrobci je FIX:C většinou stanoven metodou jednofázovou. Jakou metodou je vhodné stanovovat FVIII:C/FIX:C v EHL koncentrátech je na doporučení jeho výrobce [46–49]. Protože doposud je běžnou praxí stanovení FVIII:C i FIX:C jednofázovou metodou, jestliže v konkrétní laboratoři běžně používaná aPTT reagencie nestanoví po aplikaci EHL koncentrátu adekvátně hladinu FVIII:C/FIX:C jednofázovou metodou, lze dosáhnout přesnějších výsledků použitím kalibrační plazmy specifické pro konkrétní EHL koncentrát faktoru [45].

Principy terapie krvácivých epizod

1. Léčba krvácení by měla být zahájena co nejdříve, čímž lze minimalizovat poškození tkání a předcházet pozdějším komplikacím.
2. Je vhodné, aby u všech pacientů s vysokým rizikem krvácení (minimálně u těžkých hemofiliků) byla zavedena domácí léčba a pacient (případně rodiče) si byl schopen aplikovat koncentrát koagulačního faktoru sám, bezodkladně.
3. Začátek krvácení nejlépe pozná pacient sám a v ideálním případě je léčba zahájena při časných známkách krvácení ještě před manifestací krvácení podle fyzikálního vyšetření.
4. Pokud není do 12–24 hodin adekvátní léčebná odpověď na substituci koagulačního faktoru, je nutné vyšetření lékařem hematologem s ověřením aktivity FVIII, případně vyloučením inhibitoru.
5. Terapie musí být vedená pod dohledem centra typu HTC, respektive CCC.
6. Při mírném a středně těžkém krvácení (nejčastěji se jedná o krvácení do kloubů, do svalů, epistaxe, krvácení z dásní, z povrchových ran) je vhodné dosáhnout hladiny FVIII 40–60 % a FIX 30–50 %, tedy aplikovat u těžké hemofilie FVIII 20–30 IU/kg a FIX 30–50 IU/kg.
7. Je-li **podezření na život či končetinu ohrožující krvácení, je nutné nejprve substituovat koagulační faktor s cílem dosáhnout plazmatické hladiny 80–100 % a teprve potom provádět vyšetření k potvrzení diagnózy** (zejména při podezření na krvácení do CNS).

8. Při závažném krvácení (intrakraniální, do míchy, v oblasti krku, do hrudníku, břicha, pánve, musculus iliopsoas, jakékoli rozsáhlé svalové i kloubní krvácení, fraktury s dislokací, hluboká poranění, respektive jakékoli masivní krvácení) je nutné dosáhnout hladiny FVIII 80–100 % a FIX 60–80 %, tedy u těžké hemofilie aplikovat FVIII 40–50 IU/kg a FIX 60–80 IU/kg .

DOPORUČENÝ POSTUP LÉČBY PODLE LOKALIZACE KRVÁCENÍ

[4, 16, 21, 23, 24, 25, 50, 51]

Krvácení do kloubu

• Při počínajícím krvácení do kloubu je většinou postačující dosáhnout požadovanou hladinu faktoru (FVIII 40–60 %, FIX 30–50 %) jednorázovou bezodkladnou aplikací faktoru. Při pokročilejším krvácení nebo i počínajícím krvácení do cílového kloubu podat druhou dávku faktoru za 12–24 hodin od první a třetí dávku přibližně třetí den od zahájení léčby.

• Jedná-li se o rozsáhlejší krvácení do velkého kloubu, musí se hemostatická hladina FVIII > 40 % či FIX > 30 % udržovat minimálně 2–3 dny i déle a iniciálně je vhodné dosáhnout hladiny FVIII > 80 % a FIX > 60 %.

• Vždy je vhodné kloub podle rozsahu krvácení minimálně jeden den imobilizovat elastickým/kompresním obinadlem v jeho „úlevové“ pozici a poté velmi pozvolně rozcvičovat a dalších 4–5 dnů plně nezatěžovat. Současně minimálně prvních 12–24 hodin kloub chladit, což zmírní prokrvení i bolest. Chlazení by mělo být intermitentní (opakovaně po dobu cca 20 min každé 2 hodiny).

• Pokud do 12–48 hod. od zahájení substituce faktoru nedojde k ústupu potíží, lze po vyloučení inhibitoru (ověření hladiny faktoru) zvážit při velké náplni kloubu provedení odlehčovací aspirace kloubu za substituce FVIII/FIX minimálně nad 30–50 % a následně další minimálně 2–3 dny [4, 52]. Tento postup je však alternativní a neexistuje literární pramen, který by tento postup u hemartróz doporučoval standardně. U masivní náplně kloubu však artrocentéza může být prospěšná. Tento výkon může být proveden pouze v centru HTC/HCCC.

• Při recidivujícím krvácení do kloubu a rozvoji tzv. cílového kloubu (4 a více krvácení za 6 měsíců nebo 3 a více krvácení během 3 měsíců) je vhodné zavést (i u dospělého pacienta) na několik týdnů krátkodobou profylaxi (6–8 týdnů) v minimální dávce FVIII 15–25 IU/kg 2krát týdně až obden a FIX minimálně 15–25 IU/kg 2krát týdně či každý třetí den. V období mimo krvácení lze zkusit efekt selektivních COX-2 inhibitorů.

• Pokud tento postup situaci nezlepší a jsou známky chronické synovitidy (ověřit podle ultrazvukového vyšetření, případně podle magnetické rezonance), je vhodné provedení radiační synoviortézy s aplikací radionuklidu do kloubu, případně chemické synoviortézy při nedostupnosti radiační. Náročnější je chirurgická synovektomie, která může být artroskopická či otevřená (viz další odstavec).

Léčba chronické synovitidy

• Chronická synovitida je charakteristická nebolestivým otokem kloubu, který nereaguje na aplikaci koagulačního faktoru a který je současně provázen častým krvácením do kloubu.

• Jako první postup lze zvolit krátkodobou profylaxi koncentrátem FVIII/FIX, jejíž úspěšnost však nedosahuje ani 50 %.

• V období mimo krvácení lze využít i nesteroidní antiflogistika (NSAID), preferovány jsou selektivní COX-2 inhibitory. Krátkodobě možno použít i kortikoidy.

• Radiační synoviortézu lze indikovat, pokud není zřejmý efekt profylaktické aplikace faktoru ani NSAID, ale i jako postup první volby vzhledem k většinou nedostatečnému efektu samotné profylaxe.

• Chirurgická synovektomie je vhodná až jako poslední možnost řešení chronické synovitidy vzhledem k její náročnosti na substituci faktoru i riziku ztuhnutí kloubu.

• Uvedené postupy musí probíhat v gesci a na doporučení HTC/HCCC.

Radiační synovektomie (synoviortéza) [53, 54, 55]

• Indikací k výkonu je časté krvácení do kloubu bez reakce na krátkodobou profylaxi se známkami chronické synovitidy. Výkon má největší efekt, pokud se provede ještě před destrukcí kloubní chrupavky, respektive ve stadiu ještě bez radiologických známek destrukce kloubu. Pokročilejší stupeň artropatie sice není kontraindikací výkonu, lze však očekávat jeho menší efekt.

• Synoviortézu je nevhodné provádět na kloubu po předchozím zakrvácení, proto při častém krvácení do kloubu před plánovaným termínem výkonu je vhodné vřadit cca na 2–4 týdny před výkonem profylaxi koncentrátem FVIII/FIX.

• K zajištění výkonu dosáhnout fyziologické hladiny FVIII (80–100 %) a FIX (60–80 %) a po další 3 dny udržovat FVIII/FIX minimálně ≥ 30–40 %. Následně další 3–4 dny dávkování FVIII/FIX postupně snižovat a přejít na profylaxi minimálně na cca 3–6 týdnů i déle.

• První 2–3 dny po výkonu kloub imobilizovat.

• S rehabilitací lze začít až za týden od výkonu. Její délka a tím i délka profylaktické aplikace koncentrátů se odvíjí od klinického stavu – ztuhnutí kloubu vlivem přechodné imobilizace po výkonu.

• Výkon lze na jednotlivém kloubu provést celkem až 3krát s odstupem minimálně 3 měsíce mezi jednotlivými procedurami.
• Obvyklá dávka radionuklidu je 2–5 mCi, používán je radionuklid ytria*90, případně rhenia*186, dříve byl používán a v USA je dosud doporučován fosfor*32 (nevýhodou je dlouhý poločas rozpadu – 2 týdny, oproti zhruba 3 dnům u předchozích dvou radionuklidů).
• Výkon lze provést po konzultaci s HCCC i v dětském věku. Dolní věková hranice není přesně stanovena; je však třeba adekvátně snížit dávku radionuklidu [56].

Chirurgická synovektomie
• Provádí se při selhání a/nebo nedostupnosti synoviortézy radiační.
• Substituce FVIII/FIX je jako pro operační výkon (viz tabulka 1).
• Důraz musí být kladen na řádnou rehabilitaci současně s profylaktickou aplikací FVIII/FIX jako prevence ztuhnutí kloubu, ke kterému je po tomto typu výkonu tendence.

Krvácení do svalů
• Cílová hladina FVIII/FIX při substituci je obdobná jako při krvácení do kloubů, většinou však je třeba delší doba její aplikace (minimálně 2–3 dny).
• Při menším rozsahu krvácení je cílová hladina FVIII 40–60 % a FIX 30–50 %, při rozsáhlých hematomech je nutno na úvod dosáhnout hladiny FVIII 80–100 % a FIX 60–80 %.
• Toto platí zejména při krvácení do musculus iliopsoas, kdy je doporučováno vysokou hladinu faktoru (60–100 %) udržovat 1–2 dny a následně minimálně dalších 5 dnů držet hladinu FVIII/FIX nad 40–60 % a v průběhu druhého týdne substituci postupně snižovat. Pacienta je nutno vždy hospitalizovat a imobilizovat.
• Při závažném krvácení s útlakem okolních struktur může edém svalu zmírnit krátkodobá aplikace kortikoidů (100 mg hydrocortisonu i. v.).
• Součástí terapie je i imobilizace postižené končetiny, v případě krvácení do m. iliopsoas klid na lůžku do ústupu bolesti, a podle dostupnosti i chlazení krvácením postiženého místa.
• Po krvácení do m. iliopsoas i po rozsáhlých hematomech na končetinách je následně vhodné přejít na několikatýdenní profylaktickou aplikaci koncentrátu FVIII/FIX.
• Po odeznění příznaků provázejících krvácení je vhodná následná rehabilitace, většinou za současné profylaktické aplikace faktoru [4, 57].

Hematurie
• Pokud není hematurie masivní a není provázena bolestí, je možno prvních 48 hodin léčit pouze klidem na lůžku a zvýšenou hydratací.
• Při bolesti a/nebo přetrvávající a/nebo masivní hematurii je nutná substituce faktoru FVIII > 50 % a FIX > 40 % po dobu 3–5 dnů.
• Při přetrvávající a/nebo recidivující hematurii může mít efekt podání prednisonu 0,5–1 mg/kg na 3–5 dnů [4, 50]. Takovou léčbu lze pak naráz ukončit (bez postupného vysazování steroidů).
• Hematurie z proximální části močových cest je kontraindikací antifibrinolytik.
• Při přetrvávající a/nebo recidivující hematurii se doporučuje provést urologické došetření, respektive při každé hematurii je vhodné provést alespoň ultrazvukové vyšetření ledvin a močových cest a močový sediment (zevrubné vyloučení litiázy a uroinfekce).

Epistaxe
• Před substitucí faktoru zkusit mírný tlak na nosní křídlo po dobu 10–20 min. za současného ochlazování.
• Použít antifibrinolytika, obvykle tranexamová kyselina v dávce 15–25 mg/kg 3krát denně.
• Je-li překrvení sliznice v rámci alergie, použít antihistaminikum.
• Při alergii i infekci dýchacích cest lze užít i lokální kapky s vazokonstrikčním účinkem.
• Při selhání výše doporučených postupů substituovat koagulační faktor > 30–40 % do zástavy krvácení.
• V případě nutnosti provést tamponádu za současné substituce faktoru a podávání antifibrinolytika, zejména při detamponádě (tampon je vhodné namočit do roztoku antifibrinolytika), po které výše uvedenou hladinu faktoru udržet alespoň 12–24 hodin a antifibrinolytikum podávat ještě několik (7–10) dnů.

Krvácení z dutiny ústní
• Mírné krvácení je často možno zvládnout jen pomocí antifibrinolytika formou opatrného výplachu 10% roztokem tranexamové kyseliny za následného spolknutí, do dávky 75–100 mg/kg/den.
• Není-li krvácení tímto způsobem zastaveno, je třeba substituovat faktor > 30–40 % do zástavy krvácení.
• V podávání antifibrinolytika celkově p. o. pokračovat ještě několik (7–10) dnů po zástavě krvácení.
• Podle lokalizace krvácení provést stomatologické vyšetření a zvážit možnost lokální aplikace fibrinového lepidla.
• Podávat studenou a měkkou stravu.

Poranění a/nebo krvácení do oka

• Nejdříve podat faktor a pak provést vyšetření oftalmologem.
• Faktor iniciálně substituovat na hladinu jako u závažného krvácení (FVIII na 80–100 % a FIX na 60–80 %) a následně udržovat > 40–50 %.
• Další terapie ve spolupráci s oftalmologem.
• Délka substituce koagulačního faktoru je individuální, u závažného krvácení lze doporučit substituci obdobnou jako při krvácení do CNS.

Intrakraniální (intraspinální) krvácení

• Při podezření nejprve substituovat faktor (FVIII > 80 %, FIX > 60 %) a teprve potom došetřovat.
• První týden substituovat FVIII na 80–100 %, FIX na 60–80 %, další dva týdny FVIII > 50 % a FIX > 30 % a následně přejít na profylaktickou aplikaci na minimálně 3–6 měsíců.

Krvácení do měkkých tkání s rizikem útlaku dýchacích cest (krvácení retrofaryngeální, v oblasti krku, průdušnice, rozsáhlé krvácení do jazyka)

• První týden substituovat FVIII na 80–100 %, FIX na 60–80 %, druhý týden FVIII >50 % a FIX > 30 %.
• Při těžké akutní tonzilitidě profylakticky substituovat i koagulační faktor.

Gastrointestinální krvácení

• Substituce FVIII na 80–100 % a FIX na 60–80 % 6 dnů a do 10.–14. dne držet hladinu FVIII >50 % a FIX > 30 %.
• Vhodné je současně podávat antifibrinolytikum (tranexamová kyselina v dávce 15–25 mg/kg à 8 hod.).
• Současně provést vyšetření k objasnění zdroje krvácení.
• Obdobná substituce (jako u život ohrožujícího krvácení) je i při krvácení do dutiny břišní, do parenchymatózních orgánů, do stěny střeva.

Podkožní krvácení

• Menší podkožní hematomy nevyžadují substituci koagulačního faktoru a většinou je postačující mírný lokální tlak a chlazení.
• Ke zvážení je podat antifibrinolytikum.
• V případě masivního krvácení je však nutná substituční terapie a při rozsáhlém krvácení či při hrozbě kompartment syndromu může být nutná substituce jako u život ohrožujícího krvácení, tedy iniciálně FVIII > 80 % a FIX > 60 % a následně nad 30–60 %.

Tržné rány a eroze

• Povrchové eroze netřeba léčit substitucí koagulačního faktoru.
• Ke zvážení je podat antifibrinolytikum.
• Hluboké tržné rány je třeba léčit substitucí FVIII > 50 % a FIX > 40 % po dobu 5–7 dnů. Tam, kde to stav vyžaduje je třeba spolupráce s chirurgem.

Zlomeniny

• Prvních 3–5 dnů substituovat FVIII > 50 % a FIX > 50 % a do stabilizace fraktury do 10.–14. dne udržovat hladinu koagulačního faktoru nad 20–50 %.
• Intenzivnější substituce je třeba při frakturách s dislokací, kdy může být nutná iniciální substituce jako při krvácení s ohrožením končetiny (FVIII 80–100 % a FIX 60–80 %) první týden a druhý týden udržovat hladinu FVIII > 50 % a FIX > 30 %.

Chirurgické a ortopedické výkony

– viz samostatný doporučený postup

PROFYLAXE

Profylaxe primární či sekundární je indikována u všech těžkých forem (případně i středně těžkých forem s častými krvácivými projevy) hemofilie, aby se předešlo nevratnému poškození kloubů, které jsou v dětství více náchylné ke krvácení než v dospělosti. Profylaxe rovněž předchází život ohrožujícím krvácivým epizodám, včetně CNS krvácení. Cílem profylaxe je udržet hladinu FVIII/FIX > 1 %, lépe > 2 % [4, 58].

Ze stávajících cílových minimálních hladin (*trough level*) 1–2 % vychází dnes doporučované dávky pro profylaxi: 25–40 IU/kg 2–3krát týdně až obden u hemofilie A a 2krát týdně až každý třetí den u hemofilie B [4, 59]. U malých dětí v době zahájení jejich léčby (PUPs) lze použít i individualizovanou tzv. „*tailored*“ profylaxi s méně frekventní aplikací koncentrátu faktoru, která se zahajuje dávkou 25–50 IU FVIII/kg 1krát týdně a až podle klinického stavu se přechází na aplikaci 30 IU/kg 2krát týdně, případně na standardní protokol 3krát týdně [60]. Tento režim, při němž dochází k eskalaci až na základě opakovaných krvácení do kloubů, však neposkytuje dostatečnou ochranu a prevenci rozvoje postižení pohybového aparátu. V posledních letech se stále častěji objevují doporučení hovořící o profylaktickém režimu, který má za cíl nejen předejít vzniku postižení pohybového aparátu, ale i předejít vzniku inhibitoru u dětí s hemofilií A. Profylaxe je zahájena ideálně mimo krvácení nejpozději ve 12 měsících života a/nebo po prvním krvácení dávkou 25–35 IU/kg 1krát týdně (nejčastěji paušální dávka 250 IU FVIII) a při prvním kloubním a/nebo opakovaných měkkotkáňových krváceních se zvyšuje frekvence aplikace FVIII. Maximální dávka, kterou lze v takovém režimu podat, je 50 IU/kg, doporučováno je však spíše zmíněných 25–35 IU/kg/dávku.

Zdá se, že tato léčba vede k signifikantnímu snížení rizika vzniku inhibitorů u PUPs [61]. Studie EPIC toto sice nepotvrdila, ale skutečných PUPs v ní bylo pouze 11 s rozvojem inhibitoru i tří pacientů, tedy počty malé na to, aby bylo možno je statisticky zhodnotit [62]. Právě tento způsob profylaxe je v současné době doporučeným režimem pro nově diagnostikované děti (PUPs) s těžkým fenotypem hemofilie A v České republice (doporučení PSDH a ČNHP). Výhledově nutno počítat s využitím EHL koncentrátů, které umožní při profylaxi aplikovat EHL-rFVIII v intervalech 3–5 dnů a EHL-rFIX 1krát za 1–2 týdny a/nebo dosahovat trvale vyšších bazálních hladin chybějících faktorů. V době vydání tohoto doporučení však nejsou EHL koncentráty pro PUPs registrovány a je možno je PUPs podávat je v rámci probíhajících klinických studií.

Profylaxe všeobecně – a pro EHL koncentráty zvlášť – by měla být dávkována s využitím znalosti farmakokinetických parametrů. Znalost IVR a nejnižší hladiny před aplikací další profylaktické dávky (*trough level*) je nezbytným minimem, které však nemusí být dostačující, především u dětských pacientů. Hladina FVIII >3 % eliminuje velkou část spontánních krvácení. Pacienti při hladině FVIII > 10–12 % mají minimum krvácivých epizod a při hladině FVIII > 15 % pak prakticky spontánně nekrvácí vůbec. Farmakokinetické parametry vykazují velké interindividuální rozdíly i při použití stejného léčiva. Jejich stanovení (ať již formou individuální, nebo tzv. „populační“ farmakokinetiky) poskytuje cenné údaje pro správné vedení léčby jak formou profylaxe, tak při léčbě krvácivých epizod či při zajištění chirurgických výkonů, a proto je doporučeno [22, 42, 45, 63].

Definitivně není vyřešená otázka, zda/kdy lze profylaxi ukončit. Pokud pacient nemá při profylaxi časté krvácivé epizody, lze ji v dospělém věku, lépe až ve třetí dekádě života, postupně zkusit vysazovat, souhlasí-li s takovým postupem pacient. U převážné části pacientů, zejména s vyšší frekvencí krvácivých příhod, je však zřejmě vhodné pokračovat v profylaxi i v dospělém věku [64, 65]. Nyní většina adolescentů na primární či sekundární profylaxi v ní pokračuje v nějaké formě i v dospělosti s cílem celoživotní profylaxe. Pokračování v profylaxi není nutné jen u asi 10–15 % pacientů s těžkou formou hemofilie, kteří mají fenotyp s nízkou frekvencí krvácení. Je prokázáno, že i terciární profylaxe zavedená až při rozvinuté artropatii je pro dospělé pacienty přínosná výrazným poklesem nejen frekvence krvácení (studie SPINART) [66], ale i nižším počtem cílových kloubů a lepším ortopedickým i Petterssonovým skóre (studie POTTER) [67]. U dospělých pacientů léčených *on demand* je zavedení terciární profylaxe vhodné na základě individuálního posouzení, zejména pokud profylaxe přinese zvýšení kvality života pacienta. Prakticky nutná terciární profylaxe pak je u pacientů s cílovými klouby (pokud je nelze řešit jiným způsobem – např. radiační synoviortéza) a při život ohrožujícícm a/nebo častém krvácení i bez rozvoje cílového kloubu – cca 2krát a vícekrát měsíčně. K dosažení klinického efektu (výraznému snížení frekvence krvácení) u dospělých pacientů mnohdy stačí i nižší dávkování koagulačního faktoru, než je běžně doporučované (25–40 IU/kg), v praxi většinou cca 15–30 IU/kg 3krát týdně [68, 69].

DOMÁCÍ LÉČBA

Vždy, když je to možné, je koncentráty faktorů vhodné podávat formou tzv. domácí léčby, při které aplikaci provádí pacient sám nebo jeho rodina, případně praktický lékař či zdravotní sestra. Tento postup zaručí co nejmenší časové prodlení při léčbě krvácení a umožní profylaxi bez nutnosti docházet/dojíždět k aplikaci do zdravotnického zařízení. Domácí léčba je legislativně umožněna metodickým pokynem ministra zdravotnictví z roku 1992 [70]. Centra vydávající hemofilikům koncentráty koagulačních faktorů 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, což musí být zaznamenáno ve zdravotnické dokumentaci a stvrzeno podpisem (doporučeno formou standardizovaného protokolu shrnujícího hlavní zásady domácí léčby) pacienta či jiné oprávněné osoby – zákonného zástupce (většinou rodičů). O realizaci domácí léčby je rovněž veden protokol a/nebo deník, do kterého je zaznamenáváno vydávání koncentrátů zdravotnickým zařízením a jejich aplikace pacientem.

3. Podpůrná léčba

Antifibrinolytika (např. Pamba®, Exacyl®) používáme především při krvácení z dutiny ústní a zubních extrakcích, kdy je doporučováno je podávat 7–10 dnů. V literatuře je zmiňována především tranexamová kyselina, doporučované dávkování je p. o. 25 mg/kg à 8 hod. nebo 15–20 mg/kg á 6 hod. nebo i. v. 10 mg/kg à 8 hod. [4, 21, 25, 50,71]. Vhodná jsou i při epistaxi a podkožním krvácení. Kontraindikována je při hematurii z horní etáže močových cest (nevhodná je též při krvácení do kloubů) a při současné aplikaci aPCC (výrobce doporučuje minimálně 6hodinový odstup, vhodnější je však spíše delší interval mezi aplikací aPCC a antifibrinolytika). Důvodem je riziko rozvoje diseminované intravaskulární koagulace a trombózy.

Další postupy

Obecně jsou kontraindikovány nitrosvalové injekce, kdy hrozí obtížně stavitelné krvácení. Při podkožní aplikaci stačí komprese. Očkování je proto doporučováno místo i. m. provádět s. c. Tam, kde to není možné (vakcíny obsahující tetanus), je třeba i. m. injekci aplikovat šetrně, místo vpichu komprimovat, případně i chladit. V současné době není při vakcinaci doporučována prevence krvácení pomocí aplikace faktorů krevního srážení. Naopak, s ohledem na riziko vzniku inhibitoru při konkomitantním podání vakcíny a faktoru, se doporučuje odstup mezi vakcinací a podáním faktoru alespoň 2 dny. Podávání salicylátů stejně jako jiných NSAID v době krvácení je kontraindikováno. Při nutnosti jejich použití jsou preferovány selektivní COX-2 inhibitory.

Genová terapie byla v rámci klinických studií s úspěchem použita u pacientů s těžkou hemofilií B (mnohem menší molekula a tím i kratší gen a snadnější jeho přenos), kdy bylo dosaženo plazmatické hladiny FIX:C 2–5 % po dobu až několika let [72]. U hemofilie A zatím takto pozitivních výsledků dosaženo nebylo a genovou terapii hemofilie A není možno v současné době považovat za dostupnou.

Hemofilii lze vyléčit i transplantací jater, která se u hemofiliků provádí z důvodu terminálního stadia hepatopatie, nejčastěji v důsledku chronické hepatitidy C. Samotná hemofilie pro rizika spojená s transplantací však není její indikací.

Léčba virové hepatitidy C a B i HIV je realizována infektologem v rámci HTC/HCCC. Pokrokem je nyní i možnost léčby chronické hepatitidy C bezinterferonovým režimem novými antivirotiky s vysokou pravděpodobností dosažení setrvalé virologické odpovědi [73]. Sledování markerů virových hepatitid a HIV realizují rovněž pracoviště typu HTC/HCCC. Biopsie jater se pro riziko krvácení a nutnost náročné substituční léčby u pacientů s hemofilií standardně neprovádí.

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU ARTERIÁLNÍ A ŽILNÍ TROMBÓZY

Pacienti s hemofilií mají obdobné riziko aterosklerózy jako ostatní populace, riziko trombózy je pravděpodobně nižší, avšak tepenná i žilní trombóza u těchto pacientů může nastat. Neexistují zatím jednoznačná doporučení, touto otázkou se recentně zabývala ADVANCE Working Group [74, 75]. Dosavadní názory z literatury lze shrnout následovně:

Trombolýza

• Udržovat hladinu FVIII/FIX nad 80 %, ideálně 80 až 100 % během trombolýzy a následných 24-48 hodin [76, 77].

Léčba terapeutickou dávkou (nízkomolekulárního) heparinu

• Úvodem dosáhnout „*peak*“ FVIII/FIX nad 80 % a následně pak „*trough level*“ nad 40–50 % [75].

Duální antiagregace

• Plazmatická hladina FVIII/FIX by neměla klesnout pod 25 %, individuálně lze zvažovat „*trough level*“ nad 15 % [74, 75, 78].

Léčba acetylsalicylovou kyselinou

• Plazmatická hladina FVIII/FIX by neměla klesnout pod 5 %, individuálně lze zvažovat „*trough level*“ nad 1 % [74, 78].

Koronární angiografie diagnostická

• K provedení výkonu je doporučena hladina FVIII/FIX nad 80 %, následně „trough level“ nad 50 % dalších 24 hodin [74, 77].

Perkutánní koronární intervence (PCI)

• Upřednostnit přístup z a. radialis (lepší možnost komprese, prevence retroperitoneálního a tříselného krvácení vyžadujícího prolongovanou léčbu koncentráty faktorů).

• Je doporučováno použití „*bare metal stentu*“ před „*drug eluting stentem*“ z důvodu kratšího zajištění duální antiagregační léčbou.

• K provedení koronární intervence je nutná hladina FVIII/FIX nad 80 %, s udržováním této hladiny po dobu aplikace terapeutické dávky (nízkomolekulárního) heparinu – obvykle 48 hodin [79].

• Následně viz postup pro antikoagulační léčbu heparinem.

• Při duální antiagregační léčbě udržovat hladinu FVIII/FIX nad 25 % (15 %).

• Při antiagregační léčbě v monoterapii (obvykle acetylosalicylovou kyselinou, ASA) udržovat hladiny FVIII/FIX nad 1–5 %.

Léčba warfarinem

• Je možná při hladině FVIII/FIX nad 25 % [75].

PREVENCE VZNIKU INHIBITORU

Při hereditárním defektu a expozici alogennímu plazmatickému nebo rekombinantnímu FVIII/FIX u části hemofiliků dochází ke vzniku protilátek proti FVIII/FIX. Protilátka se váže na molekulu FVIII/FIX, a znemožňuje tak vykonávat jeho funkci v průběhu srážení krve, případně dochází ke zrychlení clearance komplexu factor + inhibitor. Riziko vzniku inhibitoru je nejvyšší u těžké hemofilie A, incidence kolísá mezi

Tab. 2. Faktory ovlivňující vznik inhibitoru (zejména) u dříve neléčených pacientů (PUPs) [28–41, 43, 44, 61, 62, 83–91]

Vrozené (potvrzené)	Typ genetického defektu FVIII: • riziko zvyšují mutace spojené s úplným chyběním FVIII
	Jiné genetické změny mimo gen pro FVIII (ovlivňující imunitní reakce organismu): • HLA fenotyp, polymorfismus TNFα a další
Získané (u některých není vliv definitivně ověřen)	Typ koncentrátu: • po rekombinantních koncentrátech FVIII je většinou popisován inhibitor častěji, není však statisticky významný rozdíl v incidenci high responderů ani v celkové incidenci inhibitoru. Výjimkou je studie SIPPET • vyšší riziko inhibitoru bylo popisováno i při střídání různých druhů koncentrátů oproti používání trvale jen jednoho druhu koncentrátu. Toto riziko nebylo prokázáno
	Časná první expozice koncentrátu FVIII: • podání FVIII zejména před 6. měsícem života je podezřelé z vyššího rizika inhibitoru • riziko je přičítáno nejen nízkému věku v době první expozici, ale i vlivu vyšší dávky FVIII v krátkém časovém úseku (> 4 dny a/nebo > 50 IU/kg/den)
	Způsob aplikace: • podezření na vyšší riziko inhibitoru je po aplikaci FVIII formou kontinuální infuze. Toto riziko nebylo jednoznačně prokázáno a týká se zejména jiné než těžké formy hemofilie A při rizikové kauzální mutaci • naopak nižší riziko je popisováno při podávání FVIII formou profylaxe oproti léčbě „*on demand*“ • nižší riziko je zvažováno při použití nízkých dávek FVIII 25–35 IU/kg 1krát týdně při zahájení profylaxe u PUPs
	Imunitní stimulace: • existuje podezření na vyšší riziko při aplikaci FVIII při současné stimulaci imunitního systému, zejména v průběhu infekce, očkování, při užívání léků ovlivňujících imunitu, vlivem akutního krvácení, operace apod.

Legenda: TNFα – faktor alfa nádorové nekrózy (*tumour necrosis factor*).

10–40 %, s prevalencí 12–13 % [80, 81], u těžké hemofilie B je incidence inhibitoru kolem 3 % [80], u těžké formy 5–8 % [81, 83, 84]. Jen ojediněle vzniká inhibitor u středně těžké a lehké hemofilie B, zatímco u stejné tíže hemofilie A se objevuje ve 3–13 % pacientů [85]. Celková prevalence inhibitoru u hemofilie A je 5–8 % [80, 86]. Ke vzniku inhibitoru dochází většinou během prvních 50 dnů podávání koncentrátu koagulačního faktoru, s mediánem mezi 10. a 16. ED [29, 30, 34, 80, 83, 87], což bývá u těžkých hemofiliků již v předškolním věku. Zřídkakdy dojde k jeho vývoji po sté aplikaci derivátu. V ČR je incidence inhibitoru u PUPs s těžkou hemofilií A 26 %. Nebyl pozorován rozdíl mezi PUPs léčenými pdFVIII a rFVIII, pouze trend k nižšímu výskytu u PUPs léčených rFVIII. Tento trend však nedosáhl statisticky významné hladiny. Všechny inhibitory vznikly v průběhu prvních 50 ED. Žádný inhibitor nevznikl u PUPs se střední či lehkou hemofilií A [39]. V tabulce 2 jsou uvedeny faktory mající vliv na vznik inhibitoru, jde o údaje platné pro inhibitor FVIII, který je mnohem častější a je tedy o něm více informací než o inhibitoru FIX.

Z uvedeného vyplývají doporučení pro léčbu koncentráty FVIII, které lze převzít i pro FIX:

• Nově narozenému hemofilikovi doporučujeme aplikovat koncentráty FVIII/FIX pokud možno co nejpozději, ne dříve než mezi 6.–12. měsícem života (neprovokovat předčasnou vertikalizací a pokusy o chůzi riziko krvácení následkem pádů batolete, elektivní operace odložit minimálně po 6.–12. měsíci života).

• U těžkých hemofiliků doporučujeme zahájit profylaxi co nejdříve po první expozici koncentrátu koagulačního faktoru, ideálně do 5.–10. dne expozice (vzhledem k výše uvedenému mediánu vzniku inhibitoru u hemofilie A, u hemofilie B nejsou data), především pokud bylo 5 a více dnů expozice jdoucích po sobě a zejména při dávce nad 50 IU/kg/den.

• Ideální je s profylaxí začít v období mimo tzv. „nebezpečné signály“ stimulující imunitní odpověď jako vakcinace, infekce, probíhající akutní krvácení, operace.

• Doporučujeme proto u PUPs s těžkou hemofilií začít s profylaktickou aplikaci koagulačního faktoru v dávce 25 IU/kg (250 IU) 1krát týdně po opakovaném objevení se prvních podkožních hematomů, které ještě nevyžadují substituci koncentrátem chybějícího faktoru, ne později než před ukončeným druhým rokem věku (podrobně viz doporučení v odstavci „Profylaxe“).

• Nestřídat různé typy koncentrátů, není-li k tomu jednoznačný důvod.

• U jiné než těžké formy hemofilie perioperačně upřednostnit bolusovou aplikaci před kontinuální infuzí.

• Nejsou důvody pro upřednostňování plazmatických koncentrátů před rekombinantními. Pro PUPs a MTP jsou rekombinantní preparáty v ČR léčbou volby. Plazmatické koncentráty s obsahem VWF lze případně zvažovat během prvních 50 ED u pacientů s těžkou formou hemofilie A a s vysokým rizikem vzniku inhibitoru (rodinná anamnéza, typ mutace, způsob léčby při první expozici FVIII/FIX) [91].

Léčba pacientů s inhibitorem FVIII/FIX

– je obsažena v samostatném doporučeném postupu.

PROGNÓZA

Krvácivé projevy jsou celoživotní, většinou se objevují s počátkem chůze v batolecím věku. V období růstu mohou být častější než v dospělém věku. Tíže postižení závisí na tíži onemocnění a včasnosti a dostatečném dávkování koncentrátů chybějících koagulačních faktorů při léčbě každého krvácení a na správně vedené profylaxi. Opakovaná krvácení do kloubů mají za následek artropatii, která může vyústit až v ankylózu kloubu či nutnost implantace kloubní protézy.

Aktuální možnost prevence

Jedinou současnou možností prevence hemofilie je prenatální diagnostika s následným ukončením gravidity v případě mužského plodu postiženého hemofilií. Toto je možno zvážit zejména u těžké formy hemofilie, případně i u středně těžkých forem. Definitivní rozhodnutí o ukončení gravidity je však vždy rozhodnutím rodičů a není medicínský důvod na něm trvat či jej jednoznačně doporučovat. Oba nastávající rodiče by ale měli být důkladně informováni o všem, co souvisí s péčí o dítě s hemofílií. V užším slova smyslu lze pod pojmem prevence chápat prevenci artropatie a život ohrožujícího krvácení pomocí primární, sekundární, či terciární profylaxe koncentrátem faktoru FVIII/FIX.

Posudková hlediska

Choroba je dědičná a nevyléčitelná, tedy v průběhu života lze očekávat horšení postižení – především stavu pohybového aparátu, což bývá hlavní faktor pro přiznání pracovní neschopnosti a/nebo invalidního důchodu. Posouzení je přísně individuální. Z odborné stránky je žádoucí přiznání alespoň částečného invalidního důchodu ještě před invalidizací pacienta (a mnohdy i ztrátou soběstačnosti) následkem progrese kloubního poškození, jež lze zpomalit (nikoli zcela zastavit) včasným přizpůsobením pracovní zátěže.

Etická hlediska

Onemocnění není vyléčitelné, je však léčitelné, a cílem by mělo být dosažení co nejlepší kvality života po stránce fyzické i psychosociální, tedy vytvoření takových podmínek, aby pacienti s hemofilií nebyli ve společnosti hendikepováni a mohli žít normální osobní i společenský život.

Personální a technické předpoklady

Péče o nemocné v České republice je vedena v síti center definovaných požadavky Světové hemofilické federace (WFH) a Evropskými doporučeními [20]. Tato síť je tvořena centry komplexní hemofilické péče (HCCC – *Haemophilia Comprehensive Care Centres*) v rámci MZd ČR akreditovaných center vysoce specializované hematologické péče (CVSHP) a centry pro léčbu hemofilie (HTC – *Haemophilia Treatment Centres*) akreditovanými na principu čtyř kompetencí: kvalifikace, vybavení, sebehodnocení a komunikace. V roce 2015 proběhly opakované audity jednotlivých center v rámci ČNHP. Většina HCCC a některá HTC získala za poslední dva roky navíc status evropského centra – EHCC a EHTC (certifikaci uděluje EUHANET, viz www.euhanet.org). S centry spolupracují pracoviště sdílené péče (spádová hematologická oddělení) podle vzájemné domluvy a potřeb zajištění péče o hemofiliky v daném spádu a v dané době. Pracoviště sdílené péče mají právo sama si vybrat jedno či více HTC/HCCC ke spolupráci. Vždy je nutné potvrzení diagnózy a pravidelná dispenzarizace v centru typu HCCC/HTC. Genetická vyšetření jsou pak v kompetenci center HCCC.

Terapii (substituci koncentráty koagulačních faktorů) lze v základní míře poskytovat regionálním/spádovým hematologickým pracovištěm, avšak pod dohledem a podle doporučení center typu HCCC/HTC, která tuto léčbu řídí a kde se realizují veškeré operační výkony a veškerá léčba pacientů s inhibitorem a/nebo léčba klinicky závažných krvácivých epizod. Centra HCCC/HTC jsou odpovědná i za péči poskytovanou regionálními pracovišti, která tuto péči nemohou poskytovat samostatně, ale jen za metodického vedení pracoviště HCCC/HTC.

Požadavky na centra a služby jimi poskytované vychází z deklarace ČNHP, kde jsou stratifikovány pro centra typu HCCC, HTC a pracoviště sdílené péče http://cnhp.registry.cz/res/file/cnhp-deklarace.pdf

Stratifikace center:

1. Hemofilici s inhibitorem
• k elektivním chirurgickým (včetně ortopedických) výkonům (HCCC),
• k imunotoleranční léčbě – HCCC,

• k profylaktickému podávání a eventuální domácí léčbě – HCCC,
• k akutní péči – HCCC/HTC,
• k běžné péči – HCCC/HTC.
2. Hemofilici bez inhibitoru – těžcí a středně těžcí
• k elektivním ortopedickým výkonům (včetně synovektomie chirurgické i radiační) – HCCC. Radiační synoviortéza může být provedena i v HTC, je-li dostupné patřičné odborné a technické zázemí;
• k elektivním chirurgickým výkonům – HCCC/HTC,
• k akutním výkonům – HCCC/HTC,
• k profylaktické léčbě – HCCC/HTC,
• k domácí péči – HCCC/HTC,
• k běžné péči – HCCC/HTC + spádová (regionální) pracoviště.
3. Hemofilici – lehcí, případně střední bez nutnosti (pravidelné) léčby
• dispenzarizováni v HCCC/HTC.

Použité pojmy a zkratky:

aPCC – aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu
aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový test
ASA – acetylosalicylová kyselina (acetylsalicylic acid)
BU – Bethesda jednotka
CNS – centrální nervový systém
COX-2 – cyklooxygenáza 2
CVSHP – Centrum vysoce specializované hematologické péče
ČNHP – Český národní hemofilický program
ČSH – Český svaz hemofiliků
DDAVP – 1-deamino-8-D-arginin vazopresin
DL – domácí léčba
EHL – prodloužený poločas (extended half-life)
EMA – Evropská lékařská agentura (*European Medicines Agency*)
FVII:C – koagulační aktivita FVII
FVIII – koagulační faktor VIII
FVIII:C – koagulační aktivita FVIII
FIX – koagulační faktor IX
FIX:C – koagulační aktivita FIX
HCCC – centrum komplexní péče pro hemofilii (*hemophilia comprehensive care centre*)
HJHS – hemofilické skóre kloubního zdraví (*Haemophilia Joint Health Score*)
HIV – virus lidské imunitní nedostatečnosti (*human immunodeficiency virus*)
HTC – centrum pro léčbu hemofilie (*hemophilia treatment centre*)
i.m. – intramuskulárně
IU – mezinárodní jednotka (*international unit*)
i.v. – intravenózně
IVR – poměr mezi očekávaným a reálným vzestupem léčebně podaného faktoru (*in vivo recovery*)
MTP – minimálně léčený pacient (*minimally treated patient*)
MZd – Ministerstvo zdravotnictví
NSAID – nesteroidní antirevmatika (*non-steroidal anti-inflammatory drug*)
pd – plazmatický (*plasma derived*)
p. o. – per os
PSDH – pracovní skupina pro dětskou hematologii
PT – protrombinový test
PTP – dříve léčený pacient (*previously treated patient*)
PUP – dříve neléčený pacient (*previously untreated patient*)
r – rekombinantní
rFVIIa – rekombinantní aktivovaný faktor VII
s. c. – subkutánně
T1/2 – plazmatický poločas
ÚHKT – Ústav hematologie a krevní transfuze
VWF – von Willebrandův faktor
VWF:Ag – von Willebrandův faktor antigen
VWCH – von Willebrandova choroba
VWF:RCo – von Willebrandův faktor ristocetin kofaktor
WFH – Světová federace hemofilie (*World Federation of Hemophilia*)
WHO – Světová zdravotnická organizace (*World Health Organization*)

Stratifikace péče v České republice

• HCCC Praha – ÚHKT (dospělí) + FN Motol (děti) – spádová oblast Praha a střední Čechy, Vysočina; ve vybraných případech Čechy;
• HCCC Brno (FN Brno Bohunice – dospělí, FN Brno Dětská nemocnice – děti) – spádová oblast jižní Morava, Zlínský kraj a část kraje Vysočina; ve vybraných případech Morava;
• HCCC FN Ostrava (děti i dospělí) – spádová oblast severní Morava a Slezsko, ve vybraných případech Morava;
• HTC FN Olomouc (děti i dospělí) – spádová oblast střední Morava;
• HTC FN Hradec Králové (děti i dospělí) – spádová oblast východní Čechy;
• HTC Krajská nemocnice Liberec (dospělí) – spádová oblast Liberecký kraj;
• HTC Masarykova nemocnice Ústí nad Labem (děti i dospělí) – spádová oblast Ústecký kraj;
• HTC FN Plzeň (děti i dospělí) – Plzeňský kraj a Karlovarský kraj;
• HTC Nemocnice České Budějovice (děti i dospělí) – Českobudějovický kraj.

LITERAURA

1. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilia A and B. Lancet 2003;361:1801–1809.
2. Annual Global Survey. World Federation of Hemophilia, October 2015. Dostupné na www: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1627.pdf
3. White GC, Rozendal F, Aledort L, et al. Definitions in Hemophilia. Tromb Haemost 2001;85:560.
4. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013;19:e1–e47.
5. Maclean RM, Makris M. Hemophilia A and B. In: O´Shaughnessy D, Makris M, Lillicarp D. Practical Hemostasis and Thrombosis. 1. vyd. Oxford, Blackwell Publishing 2005:41–50.
6. Kemball-Cook G, Gomez K. Molecular basis of hemophilia A. In: Lee CA, Berntorp E, Hoots WK. Textbook of Hemophilia. 2. vyd. Oxford: Blackwell Publishing 2010:24–32.
7. Gomez K. Hemophilia B – molecular basis. In: Lee CA, Berntorp E, Hoots WK. Textbook of Hemophilia. 2. vyd. Oxford, Blackwell Publishing 2010:88–93.
8. Novotný J, Penka M, Matýšková M, Zavřelová J. Fyziologie krevního srážení. In: Penka M, Tesařová E, et al. Hematologie a transfuzní lékařství I, 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2011:31–59.
9. Forbes CD, Aledort L, Madhok R. Hemophilia. London, Chapman & Hall 1997.
10. Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. Br J Haematol 2007;136:777–787.
11. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. Br J Haematol 2001;112:264–274.
12. Gray GR, Teasdale JM, Thomas JW. Hemophilia Bm. Canad Med Ass J 1968;98:552–554.
13. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, et al. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitor. Improved specifity and reliability. Thromb Haemost 1995;73:247–251.
14. Gringeri A, Mannucci PM. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patiens with haemophilia and inhibitors. Haemophilia 2005;11:611–619.
15. Collins PW, Chlamers E, Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). Br J Haematol 2013;160:153–170.
16. Bátorová A, Jankovičová D, Žarnovičanová M, et al. Národné štandardné postupy pre liečbu hemofilie a iných vrodených koagulopatií v Slovenskej republike. Lek Obz 2008;56:330–340.
17. De Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patiens with haemophilia. Haemophilia 2012;18:319–325.
18. Český národní hemofilický program. Dostupné na www: http:////cnhp.registry.cz.
19. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky 2014, částka 3.
20. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. Haemophilia 2008;14:361–374.
21. Armstrong E, Astermark J, Baghaei F, et al. Nordic Hemophilia Guidelines. Version 1. Printed 23 June 2015. Dostupné na www: http://www.nordhemophilia.org
22. Den Uijl IE, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? Haemophilia 2011;17(6):849–853.
23. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleedings disorders. Haemophilia 2003;9:1–23.
24. Santagostino E, Mannucci PM, Bonomi Bianchi A. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. Haemophilia 2000;6:1–10.
25. Pabinger I, Heistinger M, Muntean W, et al. Hämophiliebehandlung in Österreich. Wien Klin Wochenschr 2015;127(Suppl 3):115–130.
26. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky 2016, částka 7.
27. Salaj P, Smejkal P, Komrska V, Blatný J, Penka M. Standardy péče o nemocné s hemofilií. Transfuze Hematol dnes 2013;13:96–98.
28. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. Haemophilia 2010;16:747–766.
29. Calvez T, Chambost H,Claeyssens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. Blood 2014;124(23):3398–3408.
30. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophila Safety Surveilance (EUHASS) project. Thromb Haemost 2015;113:968–975.
31. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophila A. Blood 2006;107:46–51.
32. Goudemand J, Peyvandi F, Lacroix-Desmazes S. Key insights to understand the immunogenicity of FVIII products. Thromb Haemost 2016;116(Suppl. 1):52–59.
33. Gouw SC, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 2007;109:4693–4697.
34. Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patiens with hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 2007;109:4648–4654.
35. Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophila A patiens treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost 2010;8:1256–1265.
36. Peerlinck K, Hermans C. Epidemiology of inhibitor formation with recombinant factor VIII replacement therapy. Haemophilia 2006;12:579–590.
37. Xi M, Makris M, Marcuci M, et al. Inhibitor dvelopment in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Thromb Haemost 2013;11:1655–1662.
38. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial od

factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. N Engl J Med 2016;374:2054–2064.
39. Blatny J, Komrska V, Blazek B, et al. Inhibitors incidence rate in Czech previously untreated patients with haemophilia A has not increased since introduction of recombinant factor VIII treatment in 2003. Blood Coagul Fibrinolysis 2015;26:673–678.
40. Hay CRM, Palmer BP, Chalmers EA, et al. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major switch from full-length to B-domain-deleted factor VIII: a prospective cohort comparison. Haemophilia 2015;21:219–226.
41. Giangrande P, Seitz R, Behr-Gross ME, et al. Kreuth III: European consensus proposal for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. Haemophilia 2014;20:322–325.
42. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. Haemophilia 2011;17:2–10.
43 Batorova A, Holme P, Gringeri A, et al. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. Haemophilia 2012;18:753–759.
44. Eckhardt EL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. Blood 2013;122(11):1954–1962.
45. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half--life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. Haemophilia 2016;22:487–498.
46. Dodt J, Hubbard AR, Wicks SJ, et al. Potency determination of factor VIII and factor IX for new product labelling and postinfusion testing: challenges for caregivers and regulators. Haemophilia 2015;21:543–549.
47. Hubbard AR, Didt J, Lee T, et al. Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concetrates. J Thromb Haemost 2013;11:988–989.
48. Pruthi RK. Laboratory monitoring of new hemostatik agents for hemophilia. Semin Hematol 2016;53:28–34.
49. Workshop report: Characterisation of new clotting factor concentrates (FVIII, FIX) with respect to potency assays used for labelling and testing of post infusion samples. 26 June 2014. Dostupné na www: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/07/WC500169760.pdf49.
50. Hemophilia of Georgia, U.S.A. Protocol for the treatment of haemophilia and von Willebrand Disease. Haemophilia 2000;6(Suppl.1):84–93.
51. Mahlangu JN, Gilham A. Guideline for the treatment of haemophilia in South Africa. S Afr Med J 2008;98:1296–1311.
52. Rodriguez-Merchan EC. Articular bleeding (hemarthrosis) in hemophilia. Dostupné na www: http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Musculoskeletal_Physiotherapy/TOH-23-Hermarthrosis-Revised2008.pdf
53. Fernandez-Palazzi F. Treatment of acute and chronic synovitis by non-surgical means. Haemophilia 1998;4:518–523.
54. Dunn AL, Busch MT, Wyly JB, Abshire TC. Radionuclide synovectomy for hemophilic arthropathy: a comprehensive review of safety and efficacy and recommendation for a standardized treatment protocol. Thromb Haemost 2002;87:383–393.
55. Rodriguez-Merchan EC, Quintana M, de la Corte-Rodriguez H, Coyas J. Radioactive synoviorthesis for the treatment of haemophilic synovitis. Haemophilia 2007;13(Suppl. 3):32–37.
56. Rodrigez-Merchan EC, Valentino LA. Safety of radiation exposure after radiosynovectomy in paediatric patients with haemophilia. Haemophilia 2015;21:411–418.
57. Sorensen B, Benson GM, Bladen M, et al. Management of muscle haematoma in patiens with severe haemophilia in an evidence-poor world. Haemophila 2012;18:598–606.
58. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors´ Organization guidelines approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. Br J Haematol 2010;149:498–507.
59. Pipe SW, Valentino LA. Optimizing outcomes for patients with severe haemophilia A. Haemophilia 2007;13(Suppl. 4):1–16.
60. Risebrough N, Oh P, Blanchette V. Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia A. Haemophilia 2008;14:743–752.
61. Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization that avoids immunological ganger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients – long-term follow-up and continuing experience. Haemophilia 2012;18:e18–e20.
62. Auerswald G, Kutnik K, Aledort LM, et al. The EPIC study: a lesson to learn. Haemophilia 2015;21:622–628.
63. Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Novel coagulation factor concentrates: Issues relating to their clinical implementation and pharmacokinetic assessment for optimal prophylaxis in haemophilia patients. Haemophilia 2013;19:481–486.
64. Hay CRM. Prophylaxis in adults with haemophilia. Haemophilia 2007;13(Suppl. 2):10–15.
65. Nijdam A, Foppen W, de Kleijn P, et al. Discontinuing early prophylaxis in severe haemophilia leads to deterioration of joint status despite low bleeding rates. Thromb Haemost 2016;115:931–938.
66. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013;11:1119–1127.
67. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adulkts with severe haemophilia A: the POTTER study. Thromb Haemost 2015;114:35–45.
68. Fischer K, Collins P, Björkman S, et al. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observation from a series of prospective clinical trials. Haemophilia 2011;17:433–438.
69. Ljung R, Fischer K, Carcao M, et al. Practical considerations in choosing a factor VIII prophylaxis regimen: Role of clinical phenotype and trough levels. Thromb Haemost 2016;115:913–920.

70. Bojar M. Metodický návod o komplexní péči o nemocné s hemofilií a dalšími poruchami hemostázy. Č.j.: PKP/2-2713-1.4. 92 (Věstník MZ ČR č. 3/1992).
71. Brewer A, Correa ME. Guidelines for dental treatment of patients with inherited bleeding disorders. World Federation of Hemophilia 2006. Dostupné na www: http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Dental_Care/TOH-40_Dental_treatment.pdf
72. Tuddenham E. Gene therapy for haemophilia B. Haemophilia 2012;18(Suppl. 4):13–17.
73. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 SUMMARY. Journal of Hepatology, September 2016. Dostupné na www: http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf
74. Staritz P, De Moerloose P, Schutgens R, Dolans G. Applicability of the European Society of kardiology guidelines on management of acute coronary syndromes to people with haemophilia – an assessment by the ADVANCE Working Group. Haemophilia 2013;19:833–840.
75. Schutgens REG, Klamroth R, Pabinger I, et al. Management of atrial fibrilation in people with haemophilia – a concensus view by the ADVANCE Working Group. Haemophilia 2014;20:e399–e443.
76. Franchini M, Mannucci PM. Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia. Br J Haematol 2009;148:522–533.
77. Mannucci PM, Schutgens REG, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. Blood 2009;114:5256–5263.
78. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. Blood 2016;128(2):178–184.
79. Mannucci PM, Mauser-Bunschoten EP. Cardiovascular disease in haemophilia patients: a contemporary issue. Haemophilia 2010;16(Suppl. 3):58–66.
80. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia 2003;9:418–435.
81. Astermark J, Morado M, Rocino A, et al. Current European practise in immune tolerance induction therapy in patiens with haemophilia and inhibitors. Haemophilia 2006;12:363–371.
82. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemophilia 2007;13(Suppl. 1):1–22.
83. Astermark J. Overview of inhibitors. Semin Hematol 2006;43(Suppl. 4):3–7.
84. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977–1999. J Thromb Haemost 2004;2:1047–1054.
85. Peerlinck K, Jacquemin M. Characterictics of inhibitors in mild/moderate haemophilia A. Haemophilia 2006;12(Suppl. 6):43–47.
86. Abbonizio F, Giampaolo A, Coppola A, et al. Therapeutic management and cost of severe haemophilia A patients with inhibitors in Italy. Haemophilia 2014;20:e243–e250.
87. Hay CRM. The epidemiology of factor VIII inhibitors. Haemophilia 2006;12(Suppl. 6):23–29.
88. Astermark J. Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia. Haemophilia 2006;12(Suppl. 3):52–60.
89. Castaman G, Fijnvandraat K. Molecular and clinical predictors of inhibitor risk and its prevetion and treatment in mild hemophiliaA. Blood 2014;124(15):2333–2336.
90. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. Haemophilia 2006;12(Suppl. 6):15–22.
91. EHC response to the Publication of the SIPPET Study. June 3, 2016. Dostupné na www: http://static.ehc.eu/wp-content/uploads/EHC-SIPPET-Position-3-June-2016-WEB.pdf

Vypracování doporučení navazuje na OP VK projekt.
Registrační číslo projektu: CZ.1.07/2.4.00/12.0048
Název projektu: Vzdělávací síť hemofilických center.

Podíl autorů na přípravě doporučení:
PS, JB, RH, VK – podíleli se na přípravě manuscriptu, napsali jej a podíleli se na jeho revizi.
AH, MP, JŠ – podíleli se na doplněních, úpravách, revizi a korektuře manuscriptu.

Výsledný manuscript pak prošel revizí a souhlasem zástupců všech center sdružených v ČNHP (Český národní hemofilický program, viz. http://cnhp.registry.cz/).

Prohlášení o konfliktu zájmů
Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce dne 23. 3. 2017.

MUDr. Petr Smejkal, Ph.D.
Oddělení klinické hematologie
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: smejkal.petr@fnbrno.cz

2.1.4.3.3 PŘÍLOHA 17

Hrdličková R, Smejkal P, **Blatný J**, Hluší A, Komrska V, Penka M, Šlechtová J.

Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického program (ČNHP) pro zajištění chirurgických a invazivních výkonů u pacientů s hemofilií.

Transfuze a Hematologie dnes. 2016;22(5):39–43.

Význam a stěžejní body publikace

- specifické doporučení pro operativu osob s hemofilií
- první publikace tohoto druhu v rámci ČR

Na přípravě publikace se uchazeč významně podílel, jako koordinátor ČNHP pak odpovídal za její finální podobu.

ANNEX 17

Hrdličková R, Smejkal P, **Blatný J**, Hluší A, Komrska V, Penka M, Šlechtová J.

Consensual recommendation of the CNHP on surgery and invasive procedures in patients with haemophilia.

Transfuze a Hematologie dnes. 2016;22(5):39–43.

Main points/highlights of the publication:

- national guidelines specific for surgical and invasive procedures in haemophilia patients
- first such a guidelines ever in CZ

Candidate significantly contributed to the manuscript; as CNHP coordinator he was responsible for the final version of the publication.

Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro zajištění chirurgických a invazivních výkonů u pacientů s hemofilií

Pracovní skupina ČNHP pro standardy: **Hrdličková R.[1], Smejkal P.[2], Blatný J.[3], Hluší A.[4], Komrska V.[5], Penka M.[2], Šlechtová J.[6]**

Jménem Koordinační rady a Výkonné rady ČNHP: **Blatný J.[3], Blažek B.[7], Čermáková Z.[1], Černá Z.[8], Dulíček P.[9], Hak J.[10], Hluší A.[4], Hrdličková R.[1], Komrska V.[5], Ovesná P.[11], Pospíšilová D.[12], Procházková D.[13], Smejkal P.[2], Šlechtová J.[6], Timr P.[14], Ullrychová J.[15], Vonke I.[16], Walterová L.[17], Penka M.[2]**

[1]Krevní centrum a Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava
[2]Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno
[3]Oddělení dětské hematologie, Fakultní nemocnice Brno
[4]Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc
[5]Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha
[6]Ústav klinické biochemie a hematologie, Fakultní nemocnice Plzeň
[7]Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava
[8]Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
[9]IV. Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
[10]Dětská klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
[11]Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty, Masarykova univerzita, Brno
[12]Dětská klinika, Fakultní nemocnice Olomouc
[13]Dětská klinika, Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
[14]Dětské oddělení, Nemocnice České Budějovice
[15]Oddělení klinické hematologie, Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
[16]Oddělení klinické hematologie, Nemocnice České Budějovice
[17]Oddělení klinické hematologie, Krajská nemocnice Liberec

Transfuze Hematol. dnes, 22, 2016, No. 5, p. 39–43

SOUHRN

Hemofilie A a B jsou vzácná vrozená krvácivá onemocnění. Díky dostupnosti koagulačních faktorů VIII a IX mohou být u pacientů s hemofilií bez inhibitoru bezpečně prováděny operační a invazivní výkony. Cílem těchto doporučení je shrnutí zkušeností a doporučení pro zajištění operací včetně optimální aktivity faktorů VIII a IX a doby trvání substituční léčby po chirurgických výkonech.

KLÍČOVÁ SLOVA

hemofilie – operace – faktor VIII – faktor IX – substituční léčba

SUMMARY

Hrdličková R., Smejkal P., Blatný J., Hluší A., Komrska V., Penka M., Šlechtová J.
Consensual guidelines of the Czech National Haemophilia Programme (CNHP) for factor replacement therapy in patients with haemophilia during invasive procedures and surgery

Haemophilia A and B are rare congenital bleeding disorders. Invasive procedures and surgery can be performed safely in patients with haemophilia without inhibitors due to the availability of coagulation factors VIII and IX. The aim of these guidelines is to summarize treatment experience and recommendations including optimal factor VIII/IX levels for surgical procedures and replacement therapy duration following these.

KEY WORDS

haemophilia – surgery – factor VIII – factor IX – replacement treatment

PREAMBULE

Ačkoli doporučení a informace obsažené v následujícím textu jsou formulovány v dobré víře a na základě znalostí aktuálně dostupných v době zveřejnění dokumentu, autoři, Český národní hemofilický program (ČNHP), žádná ze zainteresovaných odborných společností, ani vydavatel tohoto doporučení nenesou žádnou právní zodpovědnost za obsah tohoto textu.

Cílem standardu je stanovit základní terapeutické postupy k hematologickému zajištění chirurgických/ortopedických a jiných invazivních výkonů u pacientů s vrozenou hemofilií A nebo vrozenou hemofilií B.

ZÁKLADNÍ PŘEDPOKLADY

- Před operačním výkonem je nezbytná přesná diagnóza typu a závažnosti vrozeného krvácivého onemocnění včetně znalosti základní aktivity faktoru (F)VIII nebo FIX a stanovení inhibitoru [1, 2, 3]. Před elektivní operací je doporučeno vyloučit současnou přítomnost jiné poruchy krevního srážení, zejména von Willebrandovy choroby, trombocytopatie, trombocytopenie či kombinovaného deficitu koagulačních faktorů.
- Běžné a akutní operační výkony u pacientů s hemofilií lze provádět v hemofilických centrech (HTC, Haemophilia Treatment Centre, viz Věstník MZd č. 8/2014), kde je možnost rutinního stanovení hladiny koagulačního faktoru a vyšetření inhibitoru.
- Operační výkony u osob s hemofilií a inhibitorem a totální kloubní náhrady u osob s hemofilií jsou prováděny vždy v rámci center vysoce specializované hemofilické péče (CVSHP, respektive jeho HCCC – Haemophilia Comprehensive Care Centre). Ostatní operační výkony, včetně elektivních, mohou být prováděny jak v HCCC, tak v HTC podle možností daného centra. Pokud však daný výkon nelze provést v HTC, musí být jeho provedení zajištěno některým z HCCC center.
- Operační výkony u pacientů s hemofilií a inhibitorem, případně se získanou hemofilií jsou prováděny pouze v CVSHP a jsou řešeny samostatným doporučeným postupem.
- Před elektivním operačním výkonem je vhodné otestovat odpověď pacienta na podání koncentrátu koagulačního faktoru, případně desmopresinu (DDAVP) [1, 2].
- Elektivní chirurgické a ortopedické výkony by měly být plánovány v první polovině týdne a v ranních/dopoledních hodinách z důvodu spolehlivého zajištění laboratorních vyšetření a případné transfuzní podpory [1].
- Invazivní výkon je možné provést až po korekci koagulační poruchy podáním koncentrátu koagulačního faktoru nebo DDAVP [1, 2, 3].
- Intenzita a doba trvání substituce koagulačními faktory záleží na charakteru operace, hojení rány a délce případné intenzivní rehabilitace.
- Invazivní výkony u pacientů s vrozenou hemofilií jsou spojeny se zvýšeným rizikem vývoje inhibitoru a je doporučeno opakované vyšetření inhibitoru v průběhu 2–12 týdnů po operaci.
- Pokud je to možné, je doporučeno neprovádět plánované chirurgické výkony u dětí s hemofilií během prvních 20 expozičních dnů (zvýšené riziko vývoje inhibitoru) [5].
- Novorozenci a zejména nedonošené dětí mají sníženou aktivitu i ostatních koagulačních faktorů (nedostatek vitaminu K, nezralá játra). Kromě léčby hemofilie je tedy nutné zohlednit i tento fyziologický fakt [5].

KLASIFIKACE CHIRURGICKÝCH VÝKONŮ

Chirurgické výkony rozlišujeme na **„malé“** a **„velké“** podle jejich rozsahu a s ním spojeného krvácivého rizika a nutné doby zajištění potřebné hemostatické podpory. U malých výkonů je hemostatická podpora podávána obvykle méně než 5 po sobě jdoucích dnů (např. odstranění kožní léze, zubní extrakce menšího rozsahu,...). U velkých operačních výkonů je hemostatická podpora nutná více než 5 po sobě jdoucích dnů, obvykle 7–12 dnů, případně déle. Mezi ně patří všechny operace s významným rizikem velkých krevních ztrát nebo s rizikem krvácení do anatomicky ohraničeného

prostoru (velké břišní operace, intrakraniální, spinální, kardiovaskulární a ortopedické endoprotetické výkony,...).

SUBSTITUCE KOAGULAČNÍMI FVIII/IX

Základním předpokladem nekomplikovaného chirurgického výkonu a hojení rány u osoby s hemofilií je dostatečná substituce koagulačními faktory, při které aktivita FVIII/IX neklesá pod minimální doporučenou hranici FVIII/IX (viz tab. 1–3). Maximální (peak) aktivitou FVIII/IX je myšlena nejvyšší aktivita faktorů naměřená během 1 hodiny od aplikovaného bolusu FVIII/IX, minimální aktivita je hodnota FVIII/IX naměřená těsně před aplikací následující bolusové dávky.

- U malých operačních výkonů – krátce (< 30 min) před zahájením operace je nutné podat takovou dávku koncentrátu koagulačního faktoru, která zvýší aktivitu deficitního faktoru na 50–80 % FVIII/FIX. Podle typu výkonu je doporučeno udržovat aktivitu FVIII/IX minimálně 30–80 % po dobu 1–5 dnů.
- U velkých operačních výkonů – krátce (< 30 min) před zahájením operace je nutné podat takovou dávku koncentrátu koagulačního faktoru, která zvýší aktivitu deficitního faktoru na 80–100 % FVIII, respektive na 60–80 % FIX. První tři pooperační dny je doporučeno udržovat aktivitu FVIII minimálně na 60–80 %, aktivitu FIX minimálně na 40–60 %. Poté potřebná udržovací aktivita klesá na 40–60 % FVIII, respektive 30–50 % FIX, od 7. dne na 30–50 % FVIII, respektive 20–40 % FIX.

Celková doba podávání substituční terapie je doporučena do zhojení rány – u velkých operací až na 10–14 dnů, u některých typů ortopedických výkonů a zejména po neurochirurgických operacích je uvedená substituce nutná i třetí pooperační týden s následnou intenzivní profylaktickou aplikací faktorů minimálně po dobu rekonvalescence (v případě operací CNS 3–6 měsíců), případně dlouhodobě [1, 2, 4].

- U elektivních ortopedických výkonů je doporučena krátkodobá profylaxe FVIII/FIX 2–3 týdny před výkonem a následně minimálně po dobu rehabilitace. U velkých ortopedických výkonů (endoprotetické výměny kloubů) je doporučena profylaxe FVIII/FIX v délce 1–3 měsíce po operaci, minimálně však po dobu trvání intenzivní rehabilitace, na zvážení je pokračující dlouhodobá profylaxe [6, 7].
- Koncentráty FVIII a FIX jsou podávány formou intermitentních i. v. bolusů 1–3krát denně. Legitimní možností je i aplikace faktorů formou kontinuální infuze s denní adjustací dávky podle aktuálních hladin aktivity FVIII, respektive FIX [1, 2]. Tento způsob aplikace umožňuje podle některých studií snížit celkovou dávku perioperačně aplikovaného preparátu při stejném nebo dokonce nižším výskytu krvácivých komplikací výkonu. Obavy ze zvýšeného rizika vzniku inhibitoru u pacientů s těžkou formou hemofilie léčených kontinuální infuzí nebyly potvrzeny [9].
- Pomocná terapie – zejména při operacích v oblasti sliznic (ORL operace, stomatochirurgie, operace trávicího traktu, dolních močových cest apod.) je vhodné použít antifibrinolytika: kyselinu tranexamovou (Exacyl) 10–15 mg/kg i. v. 3krát denně nebo 20–25 mg 3krát denně p. o., případně 1 g co 6 hodin ve formě roztoku k výplachu dutiny ústní nebo kyselinu p-aminomethylbenzoovou (Pamba) 250 mg 3–4krát denně. Někteří autoři uvádějí možnost použití tzv. tkáňo-

Tab. 1 Doporučená aktivita FVIII k operacím při substituci formou **kontinuální infuze** FVIII

Den	Doporučená aktivita FVIII (%)
K operaci	80–100
1–3	> 50
4–6	≥ 40–50
7 a později	≥ 30, eventuálně změna na bolusové podání

Tab. 2 Doporučená minimální aktivita FVIII/FIX k operaci a v pooperačním průběhu při substituci hemofiliků podstupujících malé chirurgické výkony **s bolusovou aplikací** faktorů

Den	Doporučená minimální aktivita FVIII/FIX (%)	
	FVIII	FIX
K operaci	50–80	50–80
1–5	30–80	30–80

Tab. 3 Doporučená minimální aktivita FVIII/FIX k operaci a v pooperačním průběhu při substituci hemofiliků podstupujících velké chirurgické výkony **s bolusovou aplikací** faktorů

Den	Doporučená minimální aktivita FVIII/FIX (%)	
	FVIII	FIX
K operaci	80–100	60–80
1–3	60–80	40–60
4–6	40–60	30–50
7 a později	30–50	20–40

vých lepidel ke zlepšení hemostázy u chirurgických výkonů, s výhodou je lze použít ve stomatochirurgii [1, 2, 10, 11].

EXTRAKCE ZUBŮ

- Extrakce stálých zubů u osoby s hemofilií musí být jednoznačně indikována. Je-li možnost konzervativního řešení, je třeba dát mu přednost.
- Před extrakcí zubů a v případě konzervativního ošetření zubu za použití některých typů lokální anestezie (svodná anestezie, infiltrační anestezie jazyka), se obecně doporučuje krátce před výkonem jednorázové podání koncentrátu koagulačního faktoru (aktivitu FVIII zvýšit na 80–100 %, FIX na 60–80 %).

U vícečetných extrakcí, především u pacientů s těžkou formou hemofilie, je nutná i následná substituční léčba. Délka terapie a její intenzita je individuální a závislá na charakteru výkonu a klinickém stavu pacienta. U nemocných s těžkým deficitem FVIII/FIX je celková doba terapie 3–10 dnů a aplikační interval od 12 do 48 hod. [1, 2, 10, 11].

- U některých skupin pacientů (lehká a středně těžká forma hemofilie A, přenašečky hemofilie A) se k zajištění extrakce zubů používá s. c. DDAVP (dávka 0,3 µg/kg). V ČR je DDAVP v současné době dostupný pouze na mimořádný dovoz. Před použitím DDAVP je nutné provést test k průkazu hemostatické aktivity po podání DDAVP u daného pacienta.
- Substituční léčba koncentráty koagulačních faktorů se kombinuje s podáváním antifibrinolytik – kyselina tranexamová (Exacyl) 10–15 mg/kg i. v. 3krát denně nebo 20–25 mg 3krát denně p. o. po dobu cca 7 dnů p. o., kyselina p-aminomethylbenzoová (Pamba) – 250 mg 3–4krát denně, podávání lze zahájit před výkonem i. v. bolusem. Roztok antifibrinolytika lze aplikovat i formou výplachů ústní dutiny po extrakci.
- Další opatření k zajištění hemostázy při extrakcích zubů zahrnují techniku extrakce (s minimální traumatizací gingivy), zajištění rány suturou, je-li to ze stomatologického hlediska možné (vstřebatelným či nevstřebatelným stehem) a zvážení použití lokálních hemostyptik či tkáňových lepidel.

ANTITROMBOTICKÁ PROFYLAXE V POOPERAČNÍM OBDOBÍ U PACIENTŮ S HEMOFILIÍ

U pacientů s hemofilií je obecně nižší riziko trombembolické choroby (TEN). V otázce nutnosti profylaxe v pooperačním období zatím neexistuje shoda názorů. Obecně jsou zejména u velkých chirurgických a ortopedických výkonů doporučeny nefarmakologické postupy – dostatečná hydratace pacienta, elastické kompresivní punčochy, intermitentní pneumatická komprese, časná rehabilitace a mobilizace pacienta. U rizikových pacientů – např. ve věku nad 40 let, obézních, s hormonální léčbou, s potvrzeným trombofilním stavem či osobní nebo rodinnou anamnézou TEN, ischemickou chorobou srdeční, vysokým rizikem infarktu myokardu a podobně – by mělo být zváženo použití farmakologické profylaxe nízkomolekulárním heparinem v redukované dávce za předpokladu pečlivé kontroly substituce koagulačními faktory. U hemofilických pacientů s inhibitorem není farmakologická profylaxe TEN doporučena [12–14].

INVAZIVNÍ VYŠETŘOVACÍ METODY

Před invazivními diagnostickými výkony (např. lumbální punkce, vyšetření arteriálních krevních plynů, endoskopie s odběrem biopsie apod.) je indikováno podání koncentrátu koagulačního faktoru. V současné době není jednoznačně dána minimální požadovaná aktivita FVIII/FIX, stejně jako doba nutné substituce po výkonu. V literatuře se objevují tato doporučení na základě klinických zkušeností:

Kolonoskopie – úvodní substituce faktory na 70–80 % FVIII/IX (pro případ invazivního výkonu). Pokud byla provedena biopsie či polypektomie, je doporučeno pokračovat v substituci faktory á 12 hod., aktivitu FVIII/FIX udržovat ≥ 40–50 % po dobu 4–8 dnů (8 dní při endoskopické mukosalní resekci), podávání antifibrinolytika 5–10 dní. Při zvýšeném riziku krvácení je potřebná profylaxe 7–14 dní. Na zvážení endoskopisty je profylaktické nasazení klipu v místě poranění sliznice [15].

Biopsie prostaty – úvodní substituce faktory na ≥ 80 % FVIII/IX, s následným udržováním aktivity FVIII/IX ≥ 50 % po dobu 3–7 dnů, případně déle [16].

Biopsie jater – úvodní substituce na 80–100 % FVIII/IX, s následným udržováním aktivity FVIII/IX 50–70 % po dobu minimálně 3 dnů [4].

Implantace Port-A-Cath® – úvodní substituce nad 80 % FVIII/IX, s následným udržováním aktivity FVIII/IX ≥ 50 % po dobu minimálně 5 dnů, respektive do zhojení rány [4].

LITERATURA

1. Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia 2012. Dostupné na www: http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf
2. Australian Haemophilia Centre Directors´ Organisation (AHCDO). Guideline for the management of patients with haemophilia undergoing surgical procedures. November 2010. Dostupné na www: http://www.ahcdo.org.au/sitebuilder/publications/knowledge/asset/files/10/surgery guidelinesfinal2010.pdf

3. Bátorová A, Jankovičová D, Žarnovičanová M, et al. Národné štandardné postupy pre liečbu hemofilie a iných vrodených koagulopatií v Slovenskej republike. Lek Obz 2008; 56: 330–340.
4. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendation. Haemophilia 2009; 15: 639–658.
5. Ljung RC, Knobe K. How to manage invasive procedures in children with haemophilia. Br J Haematol 2012; 157: 519–528.
6. Wallny TA, Strauss AC, Goldmann G, et al. Elective total knee arthroplasty in haemophilic patients. Proposal for a clinical pathway. Hamostaseologie 2014; 34(Suppl 1): S23–29.
7. Wiedel J, Stabler S, Geraghty S, Funk S. Joint replacement surgery in hemophilia. World Federation of Hemophilia 2010. Dostupné na www: http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1210.pdf
8. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orhopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitor: a practical guide to haemostatic surgical and rehabilitative care. Haemophilia 2009; 15: 227–239.
9. Batorova A, Holme P, Gringeri A, et al. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. Haemophilia 2012; 18(5): 753–759.
10. Australian Haemophilia Centre Directors'Organisation (AHCDO). A consensus statement on the dental treatment of patients with inherited bleeding disorders July 2010. Dostupné na www: http://www.ahcdo.org.au/sitebuilder/publications/knowledge/asset/files/16/dentalguidelinesforwebsitedec10.pdf
11. Anderson JAM, Brewer A, Creagh D, et al. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. Br Dent J 2013; 215: 497–504.
12. Ozelo MC. Surgery in patients with hemophilia: is thromboprophylaxis mandatory? Thromb Res 2012; 130(Suppl 1): S23–S26.
13. Zakarija A, Aledort L. How we treat: venous trombembolism prevention in haemophilia patients undergoing major orthopaedics surgery. Haemophilia 2009; 15: 1337–1338.
14. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. Thromb Res 2012; 130(Suppl 1): S50–S52.
15. Tintillier V, Branche J, Maunoury V, et al. Colonoscopy in patients with haemophilia: the duration of factor coverage must be adjusted to suit the procedure. Haemophilia 2013; 19: e296–e323.
16. Fogarty PF, Koudide P. How we manage prostate biopsy and prostate cancer therapy in men with haemophilia. Haemophilia 2012; 18: e88–e90.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

HR – příprava první verze rukopisu
SP, BJ, HA, KV, PM, ŠJ – kritická revize rukopisu a schválení konečné verze

Poděkování

Podpořeno z dotačního programu Ministerstva zdravotnictví Národní akční plány a koncepce.

Čestné prohlášení autorů

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce dne 22. 12. 2015.
Přijato po recenzi dne 19. 1. 2016.

MUDr. Radomíra Hrdličková
Krevní centrum a Klinika hematoonkologie
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: radomira.hrdlickova@fno.cz

2.1.4.3.4 PŘÍLOHA 18

Smejkal P, **Blatný J**, Hluší A, Hrdličková R, Komrska V, Penka M, Šlechtová J.

Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického program (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s vrozenou hemofilií a s inhibitorem VIII/FIX.

Transfuze a Hematologie dnes. 2016;22(1):44–54.

Význam a stěžejní body publikace:

- specifické doporučení pro léčbu hemofilie s inhibitorem
- první publikace tohoto druhu v rámci ČR

Na přípravě publikace se uchazeč významně podílel a odpovídal za její pediatrickou část. Jako koordinátor ČNHP pak odpovídal za její finální podobu.

ANNEX 18

Smejkal P. **Blatný J**. Hluší A. Hrdličková R. Komrska V. Penka M. Šlechtová J.

Consensual recommendation of the CNHP for diagnosis and management of patients with haemophilia and inhibitors against FVIII/FIX.

Transfuze a Hematologie dnes. 2016;22(1):44–54.

Main points/highlights of the publication:

- national guidelines specific for management of patients with inhibitors
- first such a guidelines ever in CZ

Candidate was responsible for the paediatric part of the guidelines and as CNHP coordinator for the final version of the publication.

Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s vrozenou hemofilií a s inhibitorem FVIII/FIX

Pracovní skupina ČNHP pro standardy: **Smejkal P.[1], Blatný J.[2], Hluší A.[3], Hrdličková R.[4], Komrska V.[5], Penka M.[1], Šlechtová J.[6]**

Jménem Koordinační rady a Výkonné rady ČNHP: **Blatný J.[2], Blažek B.[7], Čermáková Z.[4], Černá Z.[8], Dulíček P.[9], Hak J.[10], Hluší A.[3], Hrdličková R.[4], Komrska V.[5], Ovesná P.[11], Pospíšilová D.[12], Procházková D.[13], Smejkal P.[1], Šlechtová J.[6], Timr P.[14], Ullrychová J.[15], Vonke I.[16], Walterová L.[17], Penka M.[1]**

[1]Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno
[2]Oddělení dětské hematologie, Fakultní nemocnice Brno
[3]Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc
[4]Klinika hematoonkologie a Krevní centrum, Fakultní nemocnice Ostrava
[5]Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha
[6]Ústav klinické biochemie a hematologie, Fakultní nemocnice Plzeň
[7]Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava
[8]Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
[9]IV. Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
[10]Dětská klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
[11]Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty, Masarykova univerzita, Brno
[12]Dětská klinika, Fakultní nemocnice Olomouc
[13]Dětská klinika, Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
[14]Dětské oddělení, Nemocnice České Budějovice
[15]Oddělení klinické hematologie, Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
[16]Oddělení klinické hematologie, Nemocnice České Budějovice
[17]Oddělení klinické hematologie, Krajská nemocnice Liberec

Transfuze Hematol. dnes, 22, 2016, No. 1, p. 44–54

SOUHRN

Cílem standardu je stanovit základní diagnostické a především terapeutické postupy v péči o pacienty s vrozenou hemofilií a s inhibitorem koagulačního faktoru VIII, respektive faktoru IX.

KLÍČOVÁ SLOVA

hemofilie – doporučení – léčba – inhibitor – operace

SUMMARY

Smejkal P., Blatný J., Hluší A., Hrdličková R., Komrska V., Penka M., Šlechtová J.
Consensual guidelines of the Czech National Haemophilia Programme (CNHP) for the diagnosis and treatment of patients with congenital haemophilia and inhibitors to FVIII/FIX

The aim of these guidelines is to set-up and standardized diagnostic as well as therapeutic approaches to patients suffering from congenital haemophilia and factor VIII or factor IX inhibitors.

KEY WORDS

haemophilia – guidelines – treatment – inhibitor – surgery

PREAMBULE

Ačkoli doporučení a informace obsažené v následujícím textu jsou formulovány v dobré víře a na základě znalostí aktuálně dostupných v době zveřejnění dokumentu, autoři, Český národní hemofilický program (ČNHP), žádná ze zainteresovaných odborných společností, ani vydavatel tohoto doporučení nenesou žádnou právní zodpovědnost za obsah tohoto textu.

VŠEOBECNÉ PŘEDPOKLADY

- Péče o pacienty s hemofilií a inhibitorem koagulačního faktoru (F) VIII či FIX je realizována v centrech komplexní péče (*Haemophilia Comprehensive Care Centre*, HCCC) v rámci center vysocespecializované hematologické péče (CVSHP).
- Pokud pacienti mají spádově blíže běžné hemofilické centrum typu (*Haemophilia Treatment Centre*, HTC), pak vlastní léčba včetně vydávání bypassových aktivit může probíhat v hemofilických centrech podle instrukcí centra typu HCCC (CVSHP), pokud HTC je schopno léčbu zajistit. Tito pacienti by měli být v těchto komplexních centrech minimálně 1krát ročně vyšetřeni a tato centra by měla doporučit pro centra typu HTC strategii léčby – léčba podle potřeby (*on demand*), profylaktická léčba, imunotolerance. Centra typu HTC tuto léčbu bez souhlasu HCCC nemění, ani nemodifikují.
- Operační výkony elektivní, a při možnosti transportu pacienta i akutní, u pacientů s hemofilií a inhibitorem, případně se získanou hemofilií, jsou prováděny pouze v HCCC (CVSHP). Pokud by bylo nutné akutní výkon provádět v centru typu HTC, toto musí postup konzultovat s centrem typu HCCC (CVSHP).

PATOFYZIOLOGIE

- U části hemofiliků po expozici alogennímu FVIII/FIX dochází ke vzniku protilátek proti FVIII/FIX. Tyto protilátky se označují jako inhibitory, protože vazbou na molekulu FVIII/FIX inhibují různými mechanismy jeho účast v koagulaci.
- Protože protilátky proti FVIII se vyskytují téměř 10krát častěji než proti FIX, je známo mnohem více informací o inhibitoru FVIII. Jedná se o polyklonální protilátky třídy IgG, většinou podtřídy IgG4, méně často IgG1 a IgG2. K humorální odpovědi na podaný FVIII dochází za účasti FVIII-specifických T lymfocytů [1].
- Reaktivita inhibitoru se udává v tzv. Bethesda jednotkách (BU). Jedna BU je definována jako množství inhibitoru v krevní plazmě hemofilika, které při smíchání se zdravou krevní plazmou v poměru 1 : 1 a po následné dvouhodinové inkubaci při 37 °C sníží obsah FVIII/FIX v této zdravé krevní plazmě na polovinu oproti kontrolní směsi normální plazmy a pufru [2]. Jestliže přes opakované podání FVIII/FIX nedojde ke vzestupu inhibitoru FVIII/FIX nad 5 BU/ml, označuje se takový pacient jako slabě reagující (*low responder*). Dojde-li k nárůstu hladiny inhibitoru nad 5 BU/ml, označuje se pacient jako silně reagující (*high responder*) [3].
- Pokud pacient není dál vystaven exogennímu FVIII/FIX, dochází u většiny pacientů ke spontánnímu poklesu inhibitoru, ale v případě opětovné aplikace koncentrátu FVIII/FIX inhibitor opět naroste, k jeho vzestupu dochází přibližně týden od počátku aplikace koagulačního faktoru [4].

EPIDEMIOLOGIE

- Riziko vzniku inhibitoru je nejvyšší u těžké hemofilie A, kumulativní incidence kolísá, většinou mezi 20–30 %, s prevalencí 12–13 % [1, 5, 6, 7], u hemofilie B se incidence pohybuje do 3 % [8], u těžké formy do 5–8 % [1, 5, 9, 10]. Jen ojediněle vzniká inhibitor u středně těžké a lehké hemofilie B, zatímco u stejné tíže hemofilie A se objevuje ve 3–13 % pacientů [11]. Celková prevalence inhibitoru u hemofilie A je 5–8 % [6, 12].
- Ke vzniku inhibitoru dochází většinou během prvních 50 dnů podávání koncentrátu koagulačního faktoru, podle recentních prací s mediánem mezi 10. a 16. expozičním dnem (ED) koagulačnímu faktoru [9, 13, 14, 15, 16, 17], s poklesem rizika vzniku inhibitoru mezi 30. a 50. ED. Riziko vzniku inhibitoru po 50.–150. ED je pak již nízké – 3 případy na 1 000 pacient/roků [18]. V ČR se výjimečně u doposud neléčených pacientů (*previously untreated patients*, PUPs) s těžkou hemofilií A vyvinul v průběhu posledních let inhibitor po 20 ED, nikdy po 50 ED [7].

DIAGNOSTIKA

- Vyšetření titru inhibitoru se provádí pomocí Bethesda metody, respektive její Nijmegen modifikací, která odfiltruje falešně pozitivní inhibitory o nízkém titru a která proto byla doporučena jako standard stanovení inhibitoru Mezinárodní společností pro trombózu a hemostázu [19, 20, 21]. Centra typu HCCC musí být schopna provést stanovení titru inhibitoru touto Nijmegen modifikací, v centrech typu HTC je dostačující stanovení titru inhibitoru klasickou Bethesda metodou.
- Inhibitor je nutno pravidelně sledovat v průběhu substituce koncentráty FVIII/FIX. Během prvních 20 ED koncentrátů FVIII/FIX vyšetřit inhibitor FVIII/FIX po každých cca 5 ED koncentrátu FVIII/FIX, později – do 50. ED – každých cca 10 ED a následně á 6 měsíců do 150. ED. Později by se měl inhibitor vyšetřit (je-li pacient léčen koncentráty FVIII/FIX) alespoň jednou ročně a také vždy před plánovaným operačním výkonem a při nedostatečné účinnosti substituční léčby [22, 23, 24, 25].
- Při změně koncentrátu FVIII/FIX je doporučeno během prvních třiceti expozičních dnů aplikace nového koncentrátu inhibitor vyšetřovat každých 5–10 ED. U dospělých pacientů, již předléčených vícero koncentráty, podle klinického stavu – při podezření na snížení terapeutické odpovědi na podávaný faktor.
- Po intenzivní substituční léčbě trvající 5 a více po sobě následujících dnů je vhodné (během prvních 50 ED u těžké formy hemofilie a kdykoli v průběhu života pacienta u středně těžké a lehké formy hemofilie) vyšetřit inhibitor v rozmezí dvou týdnů až měsíce od poslední aplikované dávky faktoru v rámci dané intenzivní substituční léčby.

Tab. 1 Faktory ovlivňující vznik inhibitoru [1, 6, 14, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]

Vrozené (potvrzené)	Typ genetického defektu FVIII: – riziko zvyšují mutace spojené s úplným chyběním FVIII – u středně těžké a lehké formy hemofilie je riziko zvýšeno při výskytu některých mutací: p.Arg612Cys, p.Trp2124Cys, p.Arg2169Cys, p.Trp2248cys, p.Pro2319Leu
	jiné genetické změny mimo gen pro FVIII (ovlivňující imunitní reakce organismu): – HLA genotyp, polymorfismus tumor nekrotizujícího faktoru α a interleukinu 10
	výskyt inhibitoru je vyšší u černochů a Hispánců
Získané (podezřelé, vliv není často definitivně potvrzen)	Typ koncentrátu: – neexistuje jednoznačný názor, zda po rekombinantních koncentrátech FVIII je inhibitor častější, většinou není statisticky významný rozdíl v počtu high responderů – obdobně není jednoznačně prokázáno zvýšení rizika při střídání různých druhů koncentrátů FVIII oproti používání trvale jen jednoho druhu plazmatického koncentrátu – u plazmatických koncentrátů je zvažováno nižší riziko díky vyššímu obsahu VWF v plazmatických koncentrátech, což ale není doposud jednoznačně prokázáno
	Časná první expozice koncentrátu FVIII: – podání FVIII před 6. měsícem života je podezřelé z vyššího rizika inhibitoru – riziko je přičítáno i vlivu aplikace většího množství FVIII v krátkém časovém úseku (> 4 dny a/nebo > 50 j/kg/den) při první expozici koncentrátu FVIII
	Způsob aplikace: – původní podezření na vyšší riziko inhibitoru po aplikaci FVIII formou kontinuální infuze není prokázané, bylo dáno vlivem záměnných mutací se zvýšeným rizikem vzniku inhibitoru – naopak nižší riziko je při podávání FVIII formou profylaxe oproti „on demand“, zejména při použití nízkých dávek FVIII 25–35 j/kg 1krát týdně
	Nebezpečné signály – imunologická stimulace, podezření je na vyšší riziko při aplikaci FVIII v průběhu: – infekce, očkování (doposud však nepotvrzeno), při užívání léků ovlivňujících imunitu, vlivem velkého krvácení, operace

FAKTORY MAJÍCÍ VLIV NA VZNIK INHIBITORU A JEJICH MOŽNÉ OVLIVNĚNÍ V KLINICKÉ PRAXI

V tabulce 1 jsou uvedeny faktory mající vliv na vznik inhibitoru, jde o údaje platné pro inhibitor FVIII, který je mnohem častější a je o něm i více informací než o inhibitoru FIX.

Z uvedeného vyplývají doporučení pro léčbu koncentráty FVIII, která lze převzít i pro FIX:

- Nově narozenému hemofilikovi aplikovat koncentráty FVIII/FIX pokud možno až po 6., ideálně až kolem 12. měsíce života (neprovokovat předčasnou vertikalizací a pokusy o chůzi – riziko krvácení následkem pádů batolete; elektivní operace odložit minimálně po 6., ideálně po 12. měsíci života).
- U těžkých hemofiliků začít s profylaxí co nejdříve po první expozici koncentrátu koagulačního faktoru. Vhodné je zahájení profylaxe během prvních 5–10 ED (vzhledem k výše uvedenému mediánu vzniku inhibitoru u hemofilie A, u hemofilie B nejsou data). To platí zejména, pokud bylo 5 a více dnů expozice jdoucích po sobě, a/nebo byla-li podávána dávka nad 50 j/kg/den [14]. Dnes se doporučuje s profylaxí začít v období mimo tzv. „nebezpečné signály“ stimulující imunitní odpověď (viz tab. 1), což v praxi znamená začít s profylaktickou aplikací koagulačního faktoru v dávce 25–35 j/kg 1krát týdně nejpozději po objevení se prvních závažných podkožních hematomů, které ještě nevyžadují substitucí koncentrátem chybějícího faktoru a/nebo před ukončeným druhým rokem života (cokoli nastane dříve) [35]. První kloubní krvácení je pak absolutní indikací zahájení primární profylaxe.
- Minimálně v období prvních 50 ED nestřídat typy ani komerční značky koncentrátů a podávat tedy hemofilikovi pokud možno stále stejný koncentrát FVIII/FIX.
- U lehkých hemofiliků s mutací rizikovou pro vznik inhibitoru perioperačně upřednostnit bolusovou aplikaci před kontinuální infuzí [34, 36].
- Nejsou důvody pro doporučení upřednostňovat plazmatické koncentráty před rekombinantními, či naopak, protože nebylo dosud prokázáno, že by použití rekombinantních faktorů bylo spojeno se signifikantně vyšším rizikem vzniku inhibitoru. Několik studií prokázalo vyšší výskyt inhibitorů po rekombinantních koncentrátech FVIII oproti plazmatickým derivátům [30, 37, 38], jiné studie [32], víceré metaanalýzy retrospektivních studií [39, 40] a prospektivní evropská studie EUHASS (EUropean HAemophila Safety Surveilance) [17] signifikantně vyšší výskyt high responderů po léčbě rekombinantními koncentráty nepotvrdily. Pacienti s lehkou hemofilií A a prokázanou mutací s vysokým rizikem vzniku inhibitoru by měli být léčení přednostně 1-deamino-8-D-arginin vasopressin (DDAVP) [34, 36], což však dosud není realizovatelné, protože DDAVP není v ČR registrován.

LÉČBA KRVÁCENÍ

a) low responder

- Pacienti s inhibitorem pod 5 BU/ml, respektive u kterých nedochází k vzestupu inhibitoru nad 5 BU/ml při opakovaném podávání koncentrátu lidského FVIII/FIX.
- Inhibitor lze „vysytit“ podáním FVIII/FIX v množství: (j.) FVIII/FIX = objem plazmy (ml) x BU inhibitoru – a k tomu standardní dávka FVIII/FIX, obdobně jako u pacientů bez inhibitoru za monitorování hladiny FVIII/FIX [23, 41].
- Podmínkou léčby je možnost monitorování laboratorní odpovědi – hladiny koagulačního faktoru. FVIII/IX je vhodné podávat v kratších intervalech nebo formou kontinuální i. v. infuze.
- Pacienti s hladinou inhibitoru 5–10 BU/ml jsou posuzováni individuálně, podle klinické reakce na podání faktoru. Někdy lze i pacienty s hladinou inhibitoru kolem 5 BU/ml úspěšně léčit vysokou dávkou koncentrátu FVIII/FIX a udržovat hemostatickou hladinu FVIII/FIX do anamnestického vzestupu titru inhibitoru 5–7 dní od zahájení aplikace FVIII/FIX. Tento postup je doporučován v léčbě život ohrožujícího krvácení, protože následně dojde k výraznému vzestupu titru inhibitoru, což pak znemožní tento způsob léčby na několik dalších měsíců až let. V jiných případech je však nutná léčba jako u *high responder*.
- V období začátku očekávané/možné anamnestické odpovědi inhibitoru (5.–7. den aplikace FVIII/FIX) je třeba hladinu faktoru pečlivě monitorovat, protože není jistota, že pacient odpovídající dříve jako *low responder* zůstane *low responderem* i nadále [4].
- U pacientů s lehkou hemofilií a inhibitorem FVIII, který nereaguje s vlastním pacientovým FVIII, ale pouze s alogenním FVIII, je možno dosáhnout v některých případech hemostatické hladiny FVIII pomocí aplikace DDAVP [23].
- Pokud *low responder* neodpovídá na vysoké dávky koagulačního faktoru, platí doporučení pro léčbu jako u *high responderů*.

b) high responder

Pacienti s inhibitorem nad 5 BU/ml, respektive u kterých dochází k vzestupu inhibitoru po opakovaném podávání koncentrátu FVIII nad 5 BU/ml. Pro léčbu a prevenci krvácení u *high responderů* jsou následující možnosti:

1. NovoSeven® – rekombinantní aktivovaný FVII (rFVIIa)

Krvácení, které není život ohrožující

- Standardní dávkování je 90–120 µg/kg a pokračovat stejnou dávkou á 2–3 hod. do zástavy krvácení [22, 42, 43, 44]. Možné je následně podat ještě jednu stejnou zajišťující dávku za 2–6 hod. od poslední aplikace [45].
- Při nedostatečné léčebné odpovědi lze použít i dávkování vyšší než 120 µg/kg á 2 hod. (zejména u dětí pro kratší plazmatický poločas rFVIIa) [44].
- Při začínajícím krvácení lze použít i jednorázovou aplikaci 270–300 µg/kg se stejnou účinností jako u opakovaných standardních dávek 90–120 µg/kg (dosažení zástavy krvácení přibližně u 90 % krvácivých epizod) [46, 47]. Tato dávka by měla být podána co nejdříve od vzniku/počátku krvácení.

Závažná a život či končetinu ohrožující krvácení

- Iniciální dávka 120–270 µg/kg, následně opakovaně podávat á 2–3 hod. dávku 90–120 µg/kg do zástavy krvácení s podáním jedné i více zajišťovacích dávek 90–120 µg/kg, mezi kterými lze intervaly prodloužit na 4–6 hod.
- Následně podle klinického stavu lze přejít i na krátkodobou profylaktickou aplikaci 90–120 µg/kg 1–3krát denně [48, 49], u dětí je popsaná profylaxe dávkou až 200 µg/kg [50].

Malé operace

- Bolus 90–120 (u dětí až 150) µg/kg s pokračováním stejné dávky á 2–3 hod. s individuální délkou podávání podle konkrétní povahy výkonu.
- Na jednoduché zubní extrakce je doporučené podat minimálně 4 bolusové dávky, tedy jednu před extrakcí a další minimálně 2–3 po extrakci [51], vícečetné či komplikované extrakce pak je vhodné zabezpečit obdobně jako malou chirurgii. V případě zubních extrakcí vždy přidat antifibrinolytikum minimálně na týden.
- Na zavedení centrálního venózního katétru minimálně 10 bolusových aplikací po dobu několika dní, podle literatury většinou použito 10–40 dávek [41, 52].

Velké operace

- Bolus 120–180 µg/kg s pokračováním 90–120 µg/kg á 2 hod. dalších 48 hod. Zvážit lze i úvodní bolus až 270 µg/kg u dětí.
- 3.–4. den po operaci prodloužit intervaly aplikace na 3 hod.
- 5.–7. den po operaci prodloužit intervaly aplikace na 4 hod.
- Do zhojení pak pokračovat 90–120 µg/kg s prodloužením intervalů mezi dávkami na 4–6 hod. [53, 54, 55, 56].
- Publikovaná minimální délka pooperační léčby rFVIIa je 10 dnů, většinou je doporučována na 14 dnů, respektive individuálně do zhojení jizvy, kolísá mezi 10–20 dny [41, 52, 53, 54, 57].
- Následně podle klinického stavu lze přejít i na krátkodobou profylaktickou aplikaci 90–120 µg/kg 1–3krát denně.
- Aplikace rFVIIa formou kontinuální infuze není pro vysoké riziko krvácení v prvních pooperačních dnech doporučována, lze ji využít cca od 4. pooperačního dne. Preferovaná dávka je 45–50 µg/kg/hod. a cílovou

Tab. 2 Doporučené dávkování aPCC a rFVIIa pro operace [53, 55, 56, 61]

aPCC denně maximálně 200 j/kg	**Před výkonem**	**Den 1–5 (1–7)**	**Den 6–14 (8–21)**
Malé operace	50–75 j/kg (50–100 j/kg)	50–75 (50–100) j/kg á 12–24 hod., další 1–2 dávky (den 1–7)	
Středně velké	75–100 j/kg	75–100 j/kg á 8–12 hod.	75–100 j/kg á 12 hod.
Velké operace	75–100 j/kg	75–100 j/kg á 8–12 hod. (á 8 hod. den 1–7)	75–100 j/kg á 12 hod.
rFVIIa – bolusy	**Před výkonem**	**den 1–5**	**den 6–14**
Malé operace	90–120 µg/kg děti 120–150 µg/kg	90–120 µg/kg á 2 hod. 4krát, dál á 3–6 hod. dalších 24 hod.	
Středně velké	120 µg/kg děti 150 µg/kg	90–120 µg/kg á 2 hod. den 1, á 3 hod. den 2, á 4 hod. den 3–5	90–120 µg/kg á 6 hod.
Velké operace	jako středně velké		
	120–180 µg/kg	90–120 µg/kg á 2 hod. den 1+2, á 3 hod. den 3+4, á 4 hod. den 5–7	od 8. dne á 6 hod. do zhojení, většinou den 10–12
rFVIIa – kont. infuze		15–50 µg/kg/hod.	

hladinou FVII:C 3000–4000 % [54, 57, 58], což ale nevede k úspoře rFVIIa oproti bolusové aplikaci 90–120 µg/kg á 2 hod.
- rFVIIa je vhodné u operačních výkonů kombinovat s podáním antifibrinolytika, ve standardně doporučované dávce tranexamové kyseliny 25 mg/kg á 8 hod. p. o. nebo v poloviční dávce i. v.
- Přehledně je doporučovaná perioperační substituce uvedena v tabulce 2. Někteří autoři kromě malé a velké chirurgie uvádí zvláštní doporučení pro středně velké operace, za které považují artroskopii, uvolnění nervů, odstranění malých osteofytů a cyst [53].

2. FEIBA® – aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (aPCC)
- Minimální účinná dávka je 50 j/kg á 12 hod., standardně doporučovaná jednotlivá dávka při větším krvácení 75–100 j/kg [22, 42, 43, 59].
- U dětí se doporučuje pro vyšší clearance preparátu dávkování obecně vyšší: 80–100 j/kg.
- Maximální jednorázová dávka je 100 j/kg, maximální denní dávka je 200 j/kg. Při aplikaci více než 200 j/kg hrozí riziko rozvoje diseminované intravaskulární koagulace, které bylo popsáno především u dávek přesahujících 210 j/kg denně. Podle některých doporučení [42, 44] lze v případě život ohrožujícího krvácení či při selhání standardních dávek tuto maximální denní dávku (200 j/kg) krátkodobě překročit (1–2 dny), což nastává při doporučeném dávkování 75 j/kg á 8 hod.
- Pro anamnestický vzestup inhibitoru FVIII po podání aPCC u části pacientů není žádoucí používat aPCC před plánovanou imunotoleranční terapií, což se samozřejmě týká i hemofilie B vzhledem k FIX obsaženém v aPCC.
- Antifibrinolytika jsou při léčbě aPCC kontraindikována, výrobce doporučuje šestihodinový odstup od podání obou preparátů navzájem. Byla však publikována jedna práce, kdy byla tranexamová kyselina podávána pacientům s aPCC bez klinických i laboratorních nežádoucích účinků [60], což však zatím neopravňuje k doporučení, že spolu s aPCC lze antifibrinolytika běžně aplikovat.

Krvácení, které není život ohrožující
- Minimálně 50–75 j/kg á 8–12 hod. do zástavy krvácení.

Slizniční krvácení
- 50 j/kg á 6 hod. do zástavy krvácení.

Rozsáhlejší krvácení a život či končetinu ohrožující krvácení
- 75–100 j/kg á 12 hod. do zástavy krvácení.
- Podle klinického stavu následně krátkodobá profylaxe 50–85 j/kg/den.

Malé operace
- 75 j/kg první dávka.
- Pokračovat 50–75 j/kg á 12 hod. cca 5 dnů.

Velké operace
- První dávka 100 j/kg.
- Druhou dávku podle klinického stavu lze podat v intervalu kratším (za 6–8 hod.) než běžně doporučovaných 12 hod.
- Další dávky individuálně do celkové dávky 200 j/kg/24 hod., doporučováno je podávat 100 j/kg á 12 hod., případně 70–75 j/kg á 8 hod. [53, 61].
- Překročení maximální denní dávky 200 j/kg nejvýše po 1–2 dny a nepřesáhnout cca 225 j/kg/den.
- Od 6. do 8. pooperačního dne by měla být postačující dávka 75–100 j/kg á 12 hod.
- Délka aplikace podle klinického stavu, doporučovaná je na 14 dnů, respektive individuálně do zhojení jizvy, což je většinou 10–20 dnů.
- Podle klinického stavu následně krátkodobá profylaxe 75–85 j/kg/den.
- V přehledu je perioperační substituce uvedena v tabulce 2.

DALŠÍ POZNÁMKY K TERAPII KRVÁCENÍ BYPASSOVÝMI AKTIVITAMI

- Účinnost obou preparátů (FEIBA® i NovoSeven®) v léčbě nekomplikovaného krvácení je porovnatelná, s individuální reakcí jednotlivého pacienta (většinou 80–90 % u FEIBA® [59] a kolem 90 % u NovoSeven® [45, 62, 63, 64]. Mezinárodní komparativní studie FENOC ukončená v roce 2006 rozdíl v účinnosti léčby nekomplikovaného krvácení do kloubu mezi oběma preparáty neprokázala [65].
- Pro děti s nově diagnostikovaným inhibitorem FVIII je rFVIIa léčbou první volby s ohledem na perspektivu následné imunotolerance i pro jeho vyšší bezpečnost.
- V léčbě život ohrožujících krvácení a při velkých operačních výkonech je u rFVIIa výhodou, že lze jeho dávku zvyšovat při pokračujícím krvácení a kombinovat s antifibrinolytikem.
- Reakce jednotlivého pacienta na jednotlivý preparát může být individuální, pokud nedojde k zástavě krvácení při použití jednoho, je nutno ho nahradit druhým preparátem (pouze u rFVIIa lze i navyšovat dávky).
- Při selhání samostatné aplikace aPCC či rFVIIa lze použít i jejich střídavou aplikaci během jednoho dne, v odstupu přibližně 6 hodin, podle literárních zkušeností byla používána dávka aPCC cca 50–80 j/kg a rFVIIa cca 100–200 µg/kg s odstupem 4–8 hod. [66, 67, 68]. Pro riziko trombotických komplikací je kombinovanou léčbu pomocí aPCC i rFVIIa vhodné používat až po vyčerpání ostatních terapeutických možností.

- V dostupných mezinárodních ani národních guidelines [22, 24, 69, 70] dosud není doporučeno ani určeno, jak lze účinnost podané terapie v léčbě krvácení u hemofilie s inhibitorem laboratorně monitorovat, respektive jakých parametrů je nutno dosáhnout, aby bylo dosaženo účinné hemostázy. Zkouší se především trombin generační test (TGT) a trombelastograf (TEG), nejsou však dosud stanovena žádná standardní doporučení, dosažení jakých parametrů zabezpečí dostatečnou účinnost v zástavě krvácení. Pro pracoviště typu HCCC, která zabezpečují operativu pacientů s inhibitorem, by tato vyšetření měla být dostupná a pacient s inhibitorem před elektivní operací by mohl profitovat z vyšetření odezvy TEG a/nebo TGA na obě dostupné bypassové aktivity (aPCC a rFVIIa) a z případného perioperačního monitorování léčby těmito technikami [71, 72]. K monitorování rFVIIa se zkoušelo stanovení plazmatické hladiny FVII:C, což ale nekorelovalo s klinickou účinností při hladině FVII:C 1400–1800 %. Bylo navrženo, že pro pooperační stavy je při kontinuální infuzi dostatečná hladina FVII:C 3000–4000 % a jako nedostatečná pak hladina pod 1000 % [58].
- I u pacientů s inhibitorem lze podle klinického stavu přistoupit k profylaxi, při použití aPCC v dávkách od 50 j/kg 3krát týdně až po 100 j/kg/den. V případě rFVIIa je dávkování ještě méně jasné, používají se různé režimy dávek a intervalů aplikace (denně i obden). Vhodné je minimálně 90 µg/kg/den a vyšší, popsáno je u dětí až 200 µg/kg á 6–12 hod. [24, 48, 49, 50, 73, 74, 75).
- Před operačním výkonem je nutné mít vyšetřen aktuální titr inhibitoru, agregaci trombocytů, vyloučit současné snížení i von Willebrandova faktoru (VWF), které je v populaci časté. Ideálně mít vyloučený i deficit ostatních koagulačních faktorů způsobujících prodloužení aPTT a FXIII.

3. Porcinní FVIII

Výroba koncentrátu porcinního FVIII (HYATE C®) byla pozastavena pro riziko infekce prasečím parvovirem.

V dohledné době zřejmě bude k dispozici rekombinatní koncentrát porcinního FVIII, který je v USA již schválen k léčbě krvácení u získané hemofilie A.

4. Imunoadsorpce a aplikace koncentrátu FVIII/FIX

- Hemostatickou hladinu FVIII/FIX lze v některých případech dosáhnout aplikací koncentrátu FVIII/FIX po předchozím snížení titru inhibitoru provedením série imunoadsorpcí IgG s následnou substitucí FVIII/FIX [76, 77].
- Vždy je nutno počítat s anamnestickým vzestupem inhibitoru přibližně 5–8 dnů od počátku substituce FVIII/FIX. Je-li pacient *high responder*, anamnestický vzestup inhibitoru FVIII pak může zabránit dosažení účinné hemostatické hladiny FVIII/FIX, což také u většiny *high responderů* nastává.
- Je-li imunoadsorpce kromě substituce vysokými dávkami koncentrátu FVIII spojena i s imunosupresí (tzv. Malmö protokol), lze takto dosáhnout i trvalou eradikaci inhibitoru [76, 78].

5. DDAVP

DDAVP je možností doporučovanou v léčbě krvácení u pacientů s lehkou formou hemofilie A a inhibitorem FVIII, kdy uvolnění endogenního FVIII může zabezpečit vzestup jeho plazmatické hladiny až na hemostaticky dostatečnou, zejména pokud inhibitor není namířen proti endogennímu FVIII, ale proti alogennímu při substituci [24].

IMUNOTOLERANCE

- Jedná se o postup, který navodí imunotoleranci (*immune tolerance induction*, ITI) vůči podávanému koncentrátu FVIII/FIX. Cílem je vymizení inhibitoru, dosažení normalizace „*recovery*" i plazmatického poločasu podaného FVIII/FIX. Pacienta lze následně opět při krvácení či jeho profylaxi léčit koncentráty FVIII/FIX.
- Navození imunotolerance by mělo být cílem u všech nově diagnostikovaných *high responderů* v dětském i v dospělém věku. Tato léčba je indikována i u nově diagnostikovaných *low responderů* s těžkou formou hemofilie A, u kterých inhibitor přetrvává déle než půl roku v dětském věku i v dospělosti, pokud pacienti nemohou být při krvácení účinně léčeni substitucí koagulačního faktoru [5, 8, 24].
- Za nepříznivé prognostické známky jsou považovány titr inhibitoru před zahájením ITI nad 10 BU/ml, titr inhibitoru kdykoli v minulosti nad 200 BU/ml, v minulosti přerušená ITI [8, 22, 23, 24, 79, 80], vzestup inhibitoru během ITI nad 250 BU/ml [81] a některými pracemi i délka trvání inhibitoru nad 5 let [8].
- Se zahájením ITI je proto doporučováno počkat na spontánní pokles inhibitoru pod 10 BU/ml. Na pokles titru inhibitoru lze čekat 1–2 roky a pokud do té doby nedojde k požadovanému poklesu, je ITI také na zvážení [5, 8, 23, 24].
- U pacientů s nepříznivou prognózou (především vstupní titr nad 10 BU/ml a historický nad 200 BU/ml) je většinou doporučován vysoce dávkovaný (*high dose*) protokol s dávkou FVIII/FIX nad 200 j/kg/den (200–300 j) aplikovanou rozděleně ve dvou denních dávkách. Evropské doporučení z roku 2006 [5] doporučuje dávku alespoň 100 j/kg/den. Takzvaný Bonnský protokol doporučuje současně i profylaktické podání aPCC v dávce přibližně 100 j/kg/den, především v počátečních

fázích protokolu, kdy je riziko krvácení největší [8]. Alternativně lze k profylaxi během tohoto protokolu použít i rFVIIa.

- U pacientů bez nepříznivých prognostických známek jsou přibližně stejné výsledky ITI s různými dávkami FVIII/FIX, a lze proto použít i protokol s nízkou dávkou (*low dose*) – protokol 25–50 j FVIII/FIX/kg obden, případně 3krát týdně, evropské doporučení uvádí pravděpodobně vyšší účinnost při použití dávek nad 100 j/kg/den bez ohledu na výchozí prognostické podmínky [5]. Zda u pacientů s příznivými prognostickými podmínkami má smysl používat i *high dose* protokol 200 j/kg, zkoumala studie srovnávající dávkování 50 j/kg 3krát týdně a 200 j/kg/den [81]. Na základě výsledků této studie může být i u pacientů s příznivými prognostickými podmínkami výhodné používat *high dose* protokol 200 j/kg/den, neboť to vede k menšímu výskytu závažných krvácivých epizod v průběhu ITI a k rychlejšímu vymizení inhibitoru. Na druhou stranu, absolutní počet krvácení nebyl extrémně vysoký ani u *low dose* protokolu, který rovněž vedl ve srovnatelném procentu k eradikaci inhibitoru u pacientů s příznivými prognostickými faktory. Trvalo to však delší čas.
- S přihlédnutím k výsledkům výše zmíněné studie uvádí nejpropracovanější doporučení pro dávku aplikovaného FVIII při ITI britský doporučený postup UKHCDO (*United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation*) [24]:

1. Při maximálním titru inhibitoru FVIII < 5 BU/ml podávat 50 j/kg obden.
2. Při maximálním titru inhibitoru FVIII < 200 BU/ml a výchozím titru < 10 BU/ml podávat 100 j/kg/den, dokud nedojde k poklesu inhibitoru < 5 BU/ml.
3. Při maximálním titru inhibitoru FVIII > 200 BU/ml a/nebo výchozím titru > 10 BU/ml podávat 200 j/kg/den.
4. Pokud v případě dávkování ITI 50 j/kg obden či 100 j/kg/den dochází ke krvácivým epizodám, ITI je doporučeno navýšit na 200 j/kg/den.

- Hrubým odhadem je ITI při výše uvedeném dávkování koagulačního faktoru, které zohledňuje výchozí rizikové faktory, úspěšná v 70–80 % u hemofiliků A, i když celkové rozpětí účinnosti tohoto postupu kolísá většinou mezi 50–90 %. Jde však o data získaná především od dětských pacientů léčených časně po diagnóze inhibitoru. V literatuře nejsou odděleně zhodnoceny výsledky imunotolerance u dětských a dospělých pacientů. Lze předpokládat, že u dospělých pacientů s déle trvajícím inhibitorem bude úspěšnost imunotolerance nižší, než jak je uvedeno výše.
- Koncentráty s obsahem VWF by u některých hemofiliků A mohly být v ITI účinnější, což zkoumá probíhající studie RESIST, zatím však pro toto nejsou jasné důkazy a většinou je doporučováno ITI provádět stejným koncentrátem faktoru, který byl podáván v době jeho zjištění a kterým bude vedena následná léčba.
- Za úspěšnou lze ITI podle mezinárodního a evropského doporučení [5, 8] považovat při dosažení negativní hladiny inhibitoru, respektive < 0,6 BU/ml, očekávaný vzestup FVIII (*recovery*) ≥ 66 % a plazmatického poločasu FVIII ≥ 6 hod., respektive britský doporučený postup uvádí plazmatický poločas FVIII > 7 hod. a hladinu před aplikací další dávky (tzv. *trough level*) FVIII ≥ 1 % při aplikaci koncentrátu FVIII ≤ 50 j/kg obden [24]. Vzhledem asi k o jeden řád nižšímu výskytu inhibitoru FIX není pro eradikaci inhibitoru FIX definována dostačující normalizace plazmatického poločasu.
- Po dosažení imunotolerance jakýmkoli způsobem existuje zhruba 15% riziko recidivy inhibitoru během 15 let [82]. Riziko snižuje následné profylaktické podávání koncentrátu FVIII nebo FIX, které je doporučováno minimálně po dobu 6–12 měsíců od vymizení inhibitoru [5], ideálně trvale.
- Za selhání ITI je doporučeno považovat stav, kdy po dosažení vrcholu inhibitoru během ITI (což je většinou během prvních 3 měsíců ITI) nedochází k poklesu titru alespoň o 20 % za 6 měsíců [8].
- Při selhání ITI koncentráty FVIII je doporučováno v případě hemofilie A přejít při případné další tzv. záchranné (*rescue*) ITI na koncentrát FVIII obsahující VWF (pokud byla předchozí ITI vedena vysoce čištěným pFVIII či rFVIII) a zvážit podání rituximabu či jiné imunosuprese [24].
- Imunosuprese ani imunoadsorpce nejsou většinou doporučovány jako postup první volby. Podle evropského doporučení lze imunoadsorpci zvážit u pacientů s vysokým titrem inhibitoru před začátkem ITI a imunosupresi u pacientů s vysokým, dlouhotrvajícím titrem inhibitoru neodpovídajícím na jinou léčbu [5].
- U pacientů se středně těžkou a lehkou formou hemofilie A a inhibitorem FVIII je většinou klasická ITI pouze s aplikací FVIII neúspěšná, a ITI proto není standardně doporučována. Pokud je krvácivý fenotyp u těchto pacientů obdobný jako u získané formy hemofilie A, je doporučeno zvážit imunosupresi [24]. Nejlepší výsledky jsou popisovány s rituximabem [83].
- Pro hemofilii B je k dispozici mnohem méně dat vzhledem k asi 10krát menší incidenci inhibitoru FIX. Účinnost imunotoleranční terapie se udává 15–31% [8]. Nedávno však italští autoři v malém souboru pacientů s hemofilií B popsali mnohem vyšší úspěšnost ITI: čtyři z pěti léčených pacientů (80 %) dosáhli kompletní remisi a 1 (20 %) parciální odpověď [84]. Při ITI u inhibitoru FIX často dochází k anafylaktické

alergické reakci na podávaný koncentrát FIX a opakované podávání FIX bývá spojeno s rozvojem nefrotického syndromu, jehož patogeneze dosud nebyla plně objasněna. Doporučení pro ITI u hemofilie B nejsou mnohdy jednoznačná. Vzhledem ke snaze zkrátit období vysoké expozice koncentrátům FIX by k ITI u hemofilie B mohl být vhodnou variantou Malmö protokol, u kterého v případě úspěchu ITI (pět z devíti pacientů) byla průměrná doba aplikace koncentrátu FIX do dosažení eradikace inhibitoru pouze 23 dnů [76]. S úspěchem byla v průběhu ITI použita i kombinace imunosuprese imunoglobuliny, mycofenolát a dexamethason, případně s anti-CD20 protilátkou (rituximab) [85].

LITERATURA

1. Astermark J. Basic aspects of inhibitors to factors VIII and IX and the influence of non-genetic risk factors. Haemophilia 2006; 12 (Suppl. 6): 8–14.
2. Kasper C, Aledort L, Counts R, et al. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. Thrombos Diathes Haemorrh 1975; 34: 869–872.
3. White GC, Rozendal F, Aledort L, et al. Definitions in Hemophilia. Thromb Haemost 2001; 85: 560.
4. Kasper C. Human factor VIII for bleeding in patients with inhibitors. Vox Sang 1999; 77 (Suppl 1): 47–48.
5. Astermark J, Morado M, Rocino A, et al. Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia 2006; 12: 363–371.
6. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia 2003; 9: 418–435.
7. Blatny J, Komrska V, Blazek B, Penka M, Ovesna P. Czech National Haemophilia Programme. Blood Coagul Fibrinolysis 2015; 26(6): 673–678.
8. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemophilia 2007; 13(Suppl. 1): 1–22.
9. Astermark J. Overview of inhibitors. Semin Hematol 2006; 43 (Suppl. 4): 3–7.
10. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977–99. J Thromb Haemost 2004; 2: 1047–1054.
11. Peerlinck K, Jacquemin M. Characterictics of inhibitors in mild/moderate haemophilia A. Haemophilia 2006; 12 (Suppl. 6): 43–47.
12. Abbonizio F, Giampaolo A, Coppola A, et al. Therapeutic management and cost of severe haemophilia A patients with inhibitors in Italy. Haemophilia 2014; 20: e243–e250.
13. Hay CRM. The epidemiology of factor VIII inhibitors. Haemophilia 2006; 12 (Suppl. 6): 23–29.
14. Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 2007; 109: 4648–4654.
15. Calvez T, Chambost H,Claeyssens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. Blood 2014; 124(23): 3398–3408.
16. Collins PW, Palmer BP, Chalmers AE, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000–2011. Blood 2014; 124(23): 3389–3397.
17. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophila Safety Surveilance (EUHASS) project. Thromb Haemost 2015; 113: 968–975.
18. Xi M, Makris M, Marcuci M, et al. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Thromb Haemost 2013;11: 1655–1662.
19. Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE, et al. A detailed comparison of the performance of the standard versus the Nijmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII:C inhibitors in the haemophilia A population of Canada. Thromb Haemost 1998; 79: 872–875.
20. DiMichele D. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: inhibitor diagnosis. Haemophilia 2006; 12 (Suppl. 6): 37–42.
21. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, et al. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitor. Improved specifity and reliability. Thromb Haemost 1995; 73: 247–251.
22. Gringeri A, Mannucci PM. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia 2005; 11: 611–619.
23. Hay CRM, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors´ Organisation. Br J Haematol 2006; 133: 591–605.
24. Collins PW, Chlamers E, Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). Br J Haematol 2013; 160: 153-170.
25. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013;19: e1–e47.
26. Lusher JM. Natural history of inhibitor development in children with severe hemophilia A treated with factor VIII products. In: Lee CA, Berntorp E, Hoots WK. Textbook of Hemophilia. 1. vyd. Malden, Oxford, Carlton: Blackwell Publishing 2005: 34–38.
27. Astermark J. Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia. Haemophilia 2006; 12(Suppl. 3): 52–60.
28. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. Haemophilia 2010; 16: 747–766.
29. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. Haemophilia 2006; 12(Suppl. 6): 15–22.
30. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophila A. Blood 2006; 107: 46–51.

31. Peerlinck K, Hermans C. Epidemiology of inhibitor formation with recombinant factor VIII replacement therapy. Haemophilia 2006; 12: 579–590.
32. Gouw SC, van der Born JG, Auerswald G, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 2007; 109: 4693–4697.
33. Batorova A, Holme P, Gringeri A, et al. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. Haemophilia 2012;18: 753–759.
34. Eckhardt EL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. Blood 2013; 122(11): 1954–1962.
35. Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization that avoids immunological ganger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients – long-term follow-up and continuing experience. Haemophilia 2012; 18: e18–e20.
36. Eckhardt CL, Menke LA, van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593 ® Cys station are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. J Thromb Haemost 2009; 7: 930–937.
37. Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. Haemophilia 2007; 13: 149–155.
38. Mancuso ME, Mannucci PM, Rocino A, et al. Source and purity of factor VIII produst as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. J Thromb Haemost 2012; 10: 781–790.
39. Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophila A patients treated with plasma--derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost 2010; 8: 1256–1265.
40. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patient with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systemic review. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2012; 8: 82–93.
41. Jones ML, Wight J, Paisley S, Knight C. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. Haemophilia 2003; 9: 464–520.
42. Teitel J, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. Haemophilia 2007; 13: 256–263.
43. Mehta R, Parameswaran R, Shapiro AD. An overview of the history, clinical practice concerns, comparative studies and strategies to optimize therapy of bypassing agents. Haemophilia 2006; 12(Suppl. 6): 54–61.
44. Astermark J, Rocino A, von Depka M, et al. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia 2007; 13: 38–45.
45. Key NS. Inhibitors in congenital coagulation disorders. Br J Haematol 2004; 127: 379–391.
46. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. J Thromb Haemost 2006; 4: 367–371.
47. Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, et al. Home treatment of haemarthroses using a single dose regiment of recombinant activated factor VII in patiens with haemophilia and inhibitors. Thromb Haemost 2006; 95: 600–605.
48. Morfini M, Auerswald G, Kobelt RA, et al. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centres. Haemophilia 2007; 13: 502–507.
49. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost 2007; 5: 1904–1913.
50. Young G, McDaniel M, Nugent DJ. Prophylactic recombinant factor VIIa in haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia 2005; 11: 203–207.
51. Valentino LA, Cooper DL, Goldstein B. Surgical experience with rVIIa (NovoSeven) in congenital haemophilia A nad B patiens with inhibitors to factors VIII or IX. Haemophilia 2011; 17: 579–589.
52. Quintana-Molina M, Martínez-Bahamonde F, González-García E, et al. Surgery in haemophilic patiens with inhibitor: 20 years of experience. Haemophilia 2004; 10(Suppl. 2): 30–40.
53. Rodriguez-Merchan EC, Rocino A, Ewenstein B, et al. Consensus perspectives on surgery in haemophilia patients with inhibitors: summary statement. Haemophilia 2004; 10(Suppl. 2): 50–52.
54. Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD, Salony T, et al. Elective orthopaedic surgery for inhibitor patients. Haemophilia 2003; 9: 625–631.
55. Giangrande PLF, Wilde JT, Madan B, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII(eptacog alfa (activated); NovoSeven) in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. Haemophilia 2009; 15: 501–508.
56. Kulkarni R. Comprehensive care of the patient with haemophilia and inhibitors undergoing surgery: practical aspects. Haemophilia 2013; 19: 2–10.
57. Obergfell A, Auvinen MK, Mathew P. Recombinant activated factor VII for haemophilia patients with inhibitors undergoing orthopaedic surgery: a review of the literature. Haemophilia 2008; 14: 233–241.
58. Ewenstein BM. Continuous infusion of recombinant factor VIIa: Continue or not? Thromb Haemost 2001: 856: 942–944.
59. Negrier C, Gomperts ED, Oldenburg J. The history of FEIBA: a lifetime of success in the treatment of haemophilia complicated by an inhibitor. Haemophilia 2006; 12 (Suppl. 5): 4–13.
60. Tran HTT, Sorensen B, Rea CJ, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. Haemophilia 2014; 20: 369–375.
61. Rangarajan S, Austin S, Goddard NJ, et al. Consensus recommendation for the use of FEIBA® in haemophilia A patients with inhibitors undergoing elective orthopaedic and non-orthopaedic surgery. Haemophilia 2013; 19: 294–303.
62. Young G, Cooper DL, Gut RZ. Dosing and effectiveness of recombinant activated factor VII (rFVIIA) in congenital haemophilia

with inhibitors by bleed type and location: the experience of the Haemophilia and Thrombosis Research Society (HTRS) Registry (2004-2008). Haemophilia 2012; 18: 990–996.
63. Chambost H, Santagostino E, Laffan M, et al. Real-world outcomes with recombinant factor VIIa treatment of acute bleeds in haemophilia patients with inhibitors: results from the international ONE registry. Haemophilia 2013; 571–577.
64. Birschmann I, Klamroth R, Eichler H, et al. Results of the WIRK prospective, non-interventional observational study of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in patients with congenital haemophilia with inhibitors and other bleeding disorders. Haemophilia 2013; 19: 679–685.
65. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. Blood 2007; 109: 546–551.
66. Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, Zouny G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience. Haemophilia 2007; 13: 244–248.
67. Gomperts ED, Astenmark J, Gringeri A, Teitel J. From theory to practice: applying current clinical knowledge and treatment strategies to the care of hemophilia A patients with inhibitors. Blood Rew 2008; 22 (Suppl. 1): 1–11.
68. Gringeri A, Fischer K, Karafoulidou A, et al. Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. Haemophilia 2011; 17: 630–635.
69. Kasper CK. Diagnosis and management of inhibitors to factors VIII and IX. World Federation of Hemophilia 2004.
70. Bátorová A, Jankovičová D, Žarnovičanová M, et al. Národné štandardné postupy pre liečbu hemofilie a iných vrodených koagulopatií v Slovenskej republike. Lek Obz 2008; 56: 330–340.
71. Barrowcliffe TW. Monitoring inhibitor patients with the right assays. Semin Hematol 2008; 45 (Suppl. 1): 25–30.
72. Dargaud Y, Sorensen B, Shima M, et al. Global Haemostasis and point of care testing. Haemophilia 2012; 18 (Suppl. 4): 81–88.
73. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med 2011; 365: 1684–1692.
74. Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, et al. When should prophylaxis therapy in inhibitor patients be consider? Haemophilia 2011; 17: e849–e857.
75. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of propfylaxis and on-demand regress FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitor. Haemophilia 2014; 20: 65–72.
76. Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, et al. Immunoadsorption for removal of inhibitors: update on treatments in Malmö-Lund between 1980 and 1995. Haemophilia 1998; 4: 16–20.
77. Jansen M, Schmaldienst S, Banyal S, et al. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoadsorption (Ig-Theasorb). Br J Haematol 2001; 112: 91–97.
78. Nilsson IM, Berntorp E, Freiburghaus Ch. Treatment of patients with factor VIII and IX inhibitors. Thromb Haemost 1993; 70(1): 56–59.
79. DiMichele DM. Immune tolerance: critical issues of factor dose, purity and treatment complications. Haemophilia 2006; 12(Suppl. 6): 81–86.
80. Hay CRM, Recht M, Carcao M, Reipert B. Current and Future Approaches to Inhibitor Management and Aversion. Semin Tromb Hemost 2006; 32(Suppl. 2): 15–21.
81. Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. Blood 2012; 119: 1335–1344.
82. Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patiens with haemophilia with inhibitors: a systematic review. Haemophilia 2003; 9: 436–463.
83. Lim MY, Nielsen B, Lee K, et al. Rituxibam as first-line treatment for the management of adult patients with non-severe hemophilia A and inhibitors. J Thromb Haemost 2014; 12: 897–901.
84. Castaman G, Bonetti E, Messina M, Morfini M, Rocino A, Scaraggi FA, Tagariello G on behalf of Italian Association of Hemophilia Centers. Inhibitors in haemophilia B: the Italian experience. Haemophilia 2013; 19: 686–690.
85. Batorova A, Morongova A, Tagariello G, Jankovicova D, Prigancova T, Horakova J. Challenges of the management of hemophilia B with inhibitor. Semin Thromb Hemost 2013; 39(7):767–771.

Poděkování

Podpořeno z dotačního programu Ministerstva zdravotnictví Národní akční plány a koncepce.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

SP – příprava první verze rukopisu
BJ, HA, HR, KV, PM, ŠJ – kritická revize rukopisu a schválení konečné verze

Čestné prohlášení autorů

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce dne 22. 12. 2015.
Přijato po recenzi dne 29. 1. 2016.

MUDr. Petr Smejkal, Ph.D.
Oddělení klinické hematologie
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: psmejkal@fnbrno.cz

Inzerce A16100298 7 ▶

2.2 Získané krvácivé stavy (zejména, ale nejen u dospělých)

2.2.1 Život ohrožující krvácení

Na rozdíl od vrozených, jsou získané krvácivé stavy vyvolány nějakou příčinou, situací, stavem, či onemocněním. Jsou dočasné a jsou-li včas a správně léčeny, nemusí zanechat trvalé následky ani nemusí pacienta ohrožovat v budoucnosti. Kromě relativně banálních získaných krvácivých stavů (např. ITP a další zmíněné v kapitole Krvácivé stavy u dětí) se může jednat o stavy velmi závažné, včetně život ohrožujících. ŽOK (Život Ohrožující Krvácení) bývá nejčastěji jak u dětí, tak u dospělých spojováno s traumatem. Může být však i iatrogenní (např. při chirurgických, či kardiochirurgických výkonem), nebo může být následkem jiného závažného onemocnění, nejčastěji onkologického.

Život ohrožující a neztišitelné krvácení lze definovat dosažením určité velikosti krevní ztráty, přítomností klinických a laboratorních známek tkáňové hypoperfuze a/nebo stavem, při němž selhaly tzv. standardních postupy . Za život ohrožující krvácení (u dospělého) může být považována např. jedna z uvedených situací:

- ztráta objemu krve v průběhu 24 hodin (ekvivalent cca 10 transfúzních jednotek erytrocytů)

- ztráta 50% objemu krve během 3 hodin,

- pokračující krevní ztráta přesahující objem 150 ml/min,

- pokračující krevní ztráta větší 1,5 ml/kg po dobu delší 20 minut,

- krevní ztráta v lokalizaci vedoucí k ohrožení životních funkcí (např. krvácení do CNS).

U dětí jsou kritéria modifikována zejména s ohledem na jejich věk, hmotnost, tělesný povrch a z toho vyplývající množství cirkulující krve.

V přístupu k pacientům se ŽOK je důležitý nejen správný postup, ale i jeho rychlost a standardizace. Je jednoznačně doporučeno používat formalizovaná standardní doporučení a postupy (Kozek-Langeneckner S et al. Eur J Anaesthesiol. 2013; 30:270–382), které jsou vytvářeny na mezinárodní a národní úrovni a rozpracovávány do konkrétních lokálních “guidelines”. V daných situacích není místo ani čas na spekulace a váhání. V České republice se přípravy národních doporučení ujala mezioborová skupina expertů, v níž uchazeč zastupoval Českou hematologickou společnost, případně Českou společnost pro trombózu a hemostázu. Doporučení této skupiny jsou kromě již zmíněných společností podpořena i Českou společností anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny a Českou společností intenzivní medicíny. Přílohou této práce je aktuální vydání doporučení pro

dospělé, které navazuje na první vydání před více, než pěti lety. V současné době je odbornými společnostmi schvalováno i obdobné doporučení pro děti. Na všech těchto doporučeních se uchazeč aktivně podílel.

Závažná, život ohrožující krvácení jsou často charakterizována právě tím, že při snaze o jejich zvládnutí selhaly standardní postupy. Často je pak třeba ve snaze zachránit lidský život zvolit i metody nestandardní, např. postupy, které jsou v dané době „off-label“. Proto, aby existovala zpětná vazba umožňující „nestandardní“ postupy vyhodnotit, je vhodné jednotlivé případy zaznamenávat. K tomu jsou dle názoru uchazeče nejvhodnější klinické registry (viz kapitola „Real-world“ data a klinické registry). Jak již bylo uvedeno, pracoviště uchazeče bylo zapojeno do dvou takových projektů zaměřených na ŽOK u dětí i dospělých. Publikace shrnující výstupu z těchto registrů jsou rovněž přílohami této práce.

2.2.1.1 PŘÍLOHA 19

Blatný J, Bláha J, Cvachovec K et al.

Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči. Česko slovenský mezioborový postup.

Anesteziologie a intenzivní medicína. 2017;28:263-269.

Význam a stěžejní body publikace

- Aktualizované strukturované mezioborové doporučení pro léčbu ŽOK v České republice a na Slovensku

V roce 2017 byly zpracovány aktualizované verze doporučení pro dospělé a pro děti (včetně „gradingu“ a stanovení síly jednotlivých doporučení). Jedná se o aktualizaci první verze z roku 2011, na níž se uchazeč rovněž (jako autor) aktivně podílel.

ANNEX 19

Blatný J, Bláha J, Cvachovec K et al.

Diagnosis and management of life threatening bleeding in adult patients in intensive and peri-operative care. Czech and Slovak consensual guidelines.

Anesteziologie a intenzivní medicína. 2017;28:263-269.

Main points and highlights of the publication:

- Up-to-date structured multidisciplinary international guidelines on the treatment of life threatening bleeding in CZ and SK. First edition of same was published in 2011, also co-authored by the candidate.

Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči

Česko-slovenský mezioborový doporučený postup

Blatný J., Bláha J., Cvachovec K., Černý V.*, Firment J., Kubisz P., Kvasnička J., Masopust J., Penka M., Salaj P., Staško J., Záhorec R., Zýková I.

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP
Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP
Česká hematologická společnost ČLS JEP
Slovenská spoločnosť anestéziológie a intenzívnej medicíny Slovenskej lekárskej spoločnosti
Slovenská spoločnosť hemostázy a trombózy Slovenskej lekárskej spoločnosti
Česká společnost intenzivní medicíny ČLS JEP

Anest intenziv Med. 2017;28:263-269
**editor textu*

ÚVOD

V předloženém dokumentu jsou uvedena doporučení pro léčbu život ohrožujícího krvácení (dále jen ŽOK) u dospělých pacientů, kde k ŽOK došlo v důsledku traumatu nebo v souvislosti s chirurgickým či jiným intervenčním výkonem. Jednotlivá doporučení vycházejí z dostupných publikovaných odborných zdrojů k dané problematice a názorů členů pracovní skupiny / autorského kolektivu. Implementace v textu formulovaných doporučení musí být vždy zvažována v aktuálním klinickém kontextu a z pohledu poměru přínosu a rizika jednotlivých konkrétních postupů. Dokument nenahrazuje základní odborné zdroje dané problematiky a neuvádí povinnosti zdravotnických pracovníků určené jinými zákonnými či profesními normami.

METODOLOGIE FORMULACE JEDNOTLIVÝCH DOPORUČENÍ

Klasifikace stupňů doporučení („grading“) vychází z metodiky systému GRADE (www.gradeworkinggroup.org). V dokumentu uváděný „grading“ je v korespondujících částech textu převzat z práce The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition (Crit Care. 2016 Apr;12;20:100) a Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology (Eur J Anaesthesiol. 2013 Jun;30:270–382). Stupeň doporučení formulovaný pracovní skupinou je označen symbolem „∫“.

Klasifikace podle úrovně a kvality publikovaných prací:

0 = „doporučení nelze formulovat“.
1 = „silné doporučení“ (postup nebo intervence jsou doporučeny).
2 = „slabé doporučení“ (postup nebo intervence jsou ke zvážení).

Klasifikace podle názorů a zkušeností jednotlivých členů pracovní skupiny:

Poznámka: Pro formulaci daného doporučení muselo být dosaženo konsenzu všech členů autorského týmu.

1 = „silné doporučení“ (postup nebo intervence jsou doporučeny).
2 = „slabé doporučení“ (postup nebo intervence jsou ke zvážení).

Kvalita důkazů:

A = vysoká kvalita důkazů (kvalitní randomizované klinické studie).
B = střední kvalita důkazů (randomizované klinické studie mající určitá omezení nebo vysoce kvalitní observační studie).
C = nízká kvalita důkazů (observační studie, kazuistiky).

1. ZÁKLADNÍ VÝCHODISKA

1.1 CHARAKTERISTIKA ŽIVOT OHROŽUJÍCÍHO KRVÁCENÍ

- ztráta určitého objemu krve za časovou jednotku, např.:
  - ztráta celého objemu krve v průběhu 24 hodin (u dospělého člověka ekvivalent cca 10 transfuzních jednotek erytrocytů) nebo
  - ztráta 50 % objemu krve během 3 hodin nebo
  - pokračující krevní ztráta přesahující objem 150 ml/min,
- krevní ztráta v lokalizaci vedoucí k ohrožení životních funkcí (např. krvácení do CNS),
- přítomnost klinických/laboratorních známek tkáňové hypoperfuze v průběhu krvácení.

1.2 FAKTORY DETERMINUJÍCÍ ZÁVAŽNOST KRVÁCENÍ

- primární příčina/zdroj krvácení,
- stav koagulačního systému organismu,
- rychlost a/nebo velikost krevní ztráty,
- počet podaných jednotek transfuzních přípravků a/nebo krevních derivátů,
- přítomnost klinických a/nebo laboratorních známek tkáňové hypoperfuze a/nebo známek poruchy orgánových funkcí.

2. DOPORUČENÍ A KLINICKÉ POZNÁMKY

2.1 ZÁKLADNÍ CÍLE LÉČBY

- identifikace zdroje krvácení a jeho ošetření v co nejkratší možné době,
- náhrada cirkulujícího objemu,
- včasná a cílená léčba koagulační poruchy,
- podpora/náhrada orgánových funkcí,
- prevence recidivy ŽOK a možných komplikací souvisejících s léčbou koagulační poruchy.

2.2 ORGANIZACE PÉČE A KONTROLA KVALITY

2.2.1

Doporučujeme vypracování lokálního formalizovaného protokolu/standardu pro pacienty se ŽOK. (1C)

2.2.2

Doporučujeme definování lokálních institucionálních indikátorů kvality diagnostiky a léčby pro ŽOK a jejich pravidelné formalizované hodnocení. (1)∫

2.3 DIAGNOSTIKA A MONITORACE

2.3.1

U všech pacientů se ŽOK doporučujeme strukturovaný diagnostický přístup s cílem zjistit základní charakteristiku pacienta pro formulování diagnosticko-léčebného plánu. (2)∫

Příklad strukturovaného přístupu u pacientů se ŽOK pro určení léčebného plánu:

- *Lze určit zdroj krvácení? Odkud pacient krvácí?*
- *Je možné ošetření zdroje krvácení (chirurgický výkon, embolizace tepny, sklerotizace varixů apod.)?*
- *Jsou přítomny laboratorní známky koagulopatie? Pokud ano, jaké?*
- *Má pacient ještě jiné onemocnění, které ovlivňuje koagulační systém (např. hepatopatie, uremie apod.)?*
- *Jaká je farmakologická anamnéza pacienta?*

2.3.2

U každé závažné odchylky základních fyziologických funkcí a/nebo jinak nevysvětlitelné přítomnosti klinických nebo laboratorních známek tkáňové hypoperfuze doporučujeme zvažovat krvácení jako jednu z možných příčin zhoršení klinického stavu. (1)∫

Klinická poznámka: Mezi nejčastější skryté rozpoznatelné příčiny ŽOK patří krvácení do dutiny břišní / retroperitonea, krvácení do dutiny hrudní, krvácení v oblasti pánve.

2.3.3

K posouzení rozsahu krvácení a závažnosti šoku doporučujeme průběžně sledovat hladinu laktátu a/nebo deficit basí. (1B)

2.3.4

Doporučujeme brát nízkou iniciální hodnotu hemoglobinu jako ukazatel těžkého krvácení spojeného s koagulopatií. (1B) K posouzení dynamiky krvácení doporučujeme opakované kontroly hodnoty hemoglobinu. (1B)

2.3.5

Doporučujeme rutinně a včasně provádět opakovaná stanovení PT, aPTT, fibrinogenu a trombocytů. (1C)

2.3.6

K identifikaci koagulační poruchy doporučujeme používat viskoelastometrické metody, jsou-li dostupné. (1)∫

2.3.7

Pro zhodnocení závažnosti krvácení a poruchy krevní srážlivosti doporučujeme upřednostňovat klinický stav před výsledky laboratorních vyšetření. (1)∫

Klinická poznámka: Existence normálních laboratorních hodnot krevního srážení nevylučuje rozvoj ŽOK.

2.4 KONTROLA KRVÁCENÍ

2.4.1
U všech pacientů se ŽOK doporučujeme jako prioritu provedení postupů s cílem dosažení ošetření příčiny krvácení. (1A)

2.4.2
U všech pacientů se ŽOK navrhujeme zvážit možnost a proveditelnost ošetření lokalizovaného zdroje krvácení metodami intervenční radiologie, jsou-li dostupné. (2)∫

2.4.3
U pacientů se ŽOK v důsledku traumatu doporučujeme jako prioritu provedení postupů k ošetření zdroje krvácení. (1A)

2.4.4
U všech pacientů se ŽOK v důsledku otevřeného poranění končetin doporučujeme pro zástavu krvácení dočasné použití turniketu. (1B)

Klinická poznámka: Použití turniketu má být omezeno na co nejkratší možnou dobu.

2.5 OPTIMALIZACE TKÁŇOVÉ OXYGENACE A SYSTÉMOVÉ HOMEOSTÁZY

2.5.1
U pacientů podstupujících plánovaný chirurgický/intervenční výkon s vysokým rizikem ŽOK doporučujeme předoperační zajištění přístupu do krevního řečiště, které je přiměřené povaze výkonu a související míře rizika ŽOK. Za minimální zajištění považujeme dvě periferní žilní kanyly s průsvitem 16G. (1)∫

2.5.2
U pacientů se ŽOK a hypotenzí doporučujeme zahájit okamžitou tekutinovou resuscitaci. (1A) Pro zahájení tekutinové resuscitace doporučujeme použití balancovaných roztoků krystaloidů. (1B)∫

2.5.3
Použití syntetických koloidů v tekutinové resuscitaci u pacientů se ŽOK doporučujeme vyhradit pro situace, kde jsou krystaloidní roztoky považovány za nedostačující k dosažení a/nebo udržení hemodynamických cílů resuscitace. (1)∫

2.5.4
Při použití syntetických koloidů doporučujeme upřednostňovat balancované roztoky želatiny. (2)∫

2.5.5
Do doby dosažení kontroly zdroje krvácení doporučujeme (kromě pacientů se současným poraněním mozku) u pacientů se ŽOK usilovat o cílový systolický tlak v pásmu 80–90 mmHg. (1C)

2.5.6
U pacientů se známkami hemoragického šoku a současným poraněním mozku doporučujeme udržovat střední arteriální tlak nad 80 mmHg. (1C)

2.5.7
Nasazení vasopresorů a/nebo inotropik doporučujeme při nemožnosti dosažení hemodynamických cílů resuscitace pomocí tekutin. (2C)

2.6 LÉČBA KOAGULOPATIE A POSTUPY K OBNOVENÍ/PODPOŘE KREVNÍHO SRÁŽENÍ

2.6.1
Pro identifikaci typu koagulační poruchy a její léčbu doporučujeme spolupráci s hematologem, kde je tato spolupráce dostupná. (2)∫

2.6.2
Doporučujeme monitorovat koagulaci a zahájit opatření k úpravě koagulace co nejdříve. (1C)

2.6.3
K dosažení/obnovení účinnosti endogenních hemostatických mechanismů a léčebných postupů podpory koagulace doporučujeme maximální možnou korekci hypotermie, acidózy a hladiny ionizovaného kalcia. (1)∫

2.6.4
Doporučujeme časnou aplikaci postupů k prevenci hypotermie a udržení normotermie. (1C)

2.6.5
Doporučujeme monitorovat a udržovat hladinu ionizovaného kalcia v normálním rozmezí během masivních transfuzí. (1C)

2.6.6
V úvodní etapě léčby pacientů se ŽOK doporučujeme použití jednoho ze dvou následujících postupů:

a) použití jednotek čerstvě zmražené plazmy (FFP) v poměru k jednotkám erytrocytových transfuzních přípravků (ETP) aspoň 1 : 2. (1B),
b) podání fibrinogenu a ETP podle jejich aktuálních hodnot/hladin. (1C)

Fibrinogen a transfuzní přípravky s obsahem fibrinogenu

2.6.7
Podání koncentrátu fibrinogenu doporučujeme u pacientů se ŽOK při poklesu jeho hladiny pod 1,5–2 g/l a/nebo při nálezu funkčního deficitu zjištěném viskoelastometrickými metodami. (1C)

Klinická poznámka: Hladiny fibrinogenu < 1 g/l mohou vést ke spontánnímu krvácení.

2.6.8
Při nemožnosti monitorování hladiny fibrinogenu a předpokladu jeho nízké hladiny doporučujeme podání koncentrátu fibrinogenu u pacientů se ŽOK co nejdříve i bez znalosti jeho hladiny. (1)∫

2.6.9
U pacientů se ŽOK doporučujeme jako iniciální dávku nejméně 50 mg/kg t. hm. (nebo ekvivalent při použití transfuzních přípravků se zvýšeným obsahem fibrinogenu. (1C)

2.6.10
Při nedostupnosti koncentrátu fibrinogenu doporučujeme použít transfuzní přípravek se zvýšeným obsahem fibrinogenu (kryoprotein) v dávce odpovídající 3–4 g fibrinogenu (nejčastěji cca 50 ml/kg kryoproteinu). (2C)

Klinická poznámka: Kryoprotein kromě fibrinogenu obsahuje i faktor VIII, von Willebrandův faktor, faktor XIII a fibronektin.

2.6.11
Doporučujeme udržovat hladinu fibrinogenu nejméně 2 g/l u všech pacientů se ŽOK do doby ošetření zdroje krvácení. (1)∫

Klinická poznámka: Koncentrát fibrinogenu nebo kryoprotein nevyžadují při podání v rámci ŽOK zvláštní bezpečnostní opatření, kromě uvedených v SPC přípravku.

Antifibrinolytika – kyselina tranexamová (TXA)

2.6.12
U pacientů se ŽOK v souvislosti s traumatem doporučujeme podat co nejdříve TXA v úvodní dávce 1 g během 10 minut a poté pokračovat infuzně v dávce 1 g během 8 hodin. Alternativou je dávkování 20–25 mg/kg. (1A)

Klinická poznámka: Doporučení 1A se týká pouze podání TXA u pacientů se ŽOK v souvislosti s traumatem a nelze jej univerzálně aplikovat na pacienty s odlišnou etiologií ŽOK.

2.6.13
Při nemožnosti podat TXA do 3 hodin od vzniku ŽOK nedoporučujeme její rutinní podání bez průkazu přítomnosti hyperfibrinolýzy. (2)∫

2.6.14
Po ošetření zdroje krvácení a jeho zástavě není bez přítomnosti hyperfibrinolýzy podání TXA indikováno. (1)∫

Erytrocytový transfuzní přípravek (ETP)

2.6.15
Po ošetření zdroje krvácení doporučujeme podávání ETP k dosažení cílové hodnoty hemoglobinu v pásmu 70–90 g/l. (1C)

2.6.16
U pacientů se ŽOK doporučujeme cílovou hodnotu hemoglobinu individualizovat s ohledem na oběhovou stabilitu, anamnézu, komorbidity a odhadovanou orgánovou rezervu. (1)∫

Klinická poznámka: Z vyšší cílové hodnoty hemoglobinu mohou mít pravděpodobně prospěch pacienti se sníženou orgánovou rezervou.

2.6.17
Doporučujeme podávání deleukotizovaných ETP, je-li tato možnost dostupná. (1)∫

Čerstvě zmražená plazma (FFP)

2.6.18
Podání FFP doporučujeme v situacích ŽOK, kdy:
a) jsou současně přítomny laboratorní známky poruchy koagulace, korigovatelné podáním plazmy, (1C)
b) nemáme možnost identifikace typu a/nebo příčiny koagulační poruchy, (1)∫
c) nejsou k dispozici koncentráty faktorů protrombinového komplexu nebo je jejich podání považováno za nevýhodné, (1B)∫
d) není indikováno podání některého z koncentrátů koagulačních faktorů. (1B)

2.6.19
V případě podání FFP u pacientů se ŽOK doporučujeme iniciální dávku nejméně 15 ml/kg t. hm. (1C)

2.6.20
Je-li pokračováno v podávání FFP a ETP, doporučujeme používat poměr jednotek FFP ku ETP minimálně 1 : 2. (2C)

Trombocyty

2.6.21
U pacientů se ŽOK doporučujeme podávání trombocytů k dosažení cílové hodnoty minimálně 50 x 109/l, u traumat (a úrazů mozku) doporučujeme minimální cílovou hodnotu 100 x 109/l. (1C)

2.6.22
U pacientů se ŽOK nebo intrakraniálním krvácením a současně na antiagregační terapii doporučujeme podání trombocytů. (2C)

2.6.23
Po podání trombocytů doporučujeme kontrolní vyšetření jejich počtu a/nebo viskoelastometrické vyšetření krevní srážlivosti, je-li dostupné. (2C)

Klinická poznámka: Jeden destičkový koncentrát z aferézy zvýší počet trombocytů o cca 20–25 x 109/l.

Koncentrát faktorů protrombinového komplexu (PCC)

2.6.24
Podání PCC doporučujeme u pacientů se ŽOK:
a) léčených antagonisty vitaminu K nebo
b) kde je předpoklad deficitu faktorů v PCC obsažených. (1)∫

2.6.25
Před podáním PCC doporučujeme vždy posoudit poměr přínosu a rizika podání přípravku s ohledem na aktuální klinický kontext a možné komplikace s podáním PCC souvisejících. (1)∫

2.6.26
Při podání PCC u pacientů se ŽOK doporučujeme iniciální dávku 25–50 U/kg t. hm. (2C)

Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa)

2.6.27
Použití rFVIIa u pacientů se ŽOK patří do kategorie tzv. off-label podání. Podání rFVIIa doporučujeme u pacientů se ŽOK při selhání správně prováděných tzv. standardních postupů. (2C)

2.6.28
Podání rFVIIa u pacientů s traumatickým nitrolebním krvácením není podle současného stavu vědeckého poznání spojeno ani s přínosem, ale ani s rizikem pro pacienta.

Klinické poznámky:

a) Za standardní postupy v kontextu doporučení 2.6.27 považujeme postupy založené na přiměřené substituční léčbě uváděné v tomto doporučení, vyjma podání rFVIIa.

b) Předpoklady maximální účinnosti podání rFVIIa jsou:
- *fibrinogen > 1 g/l,*
- *koncentrace hemoglobinu > 60 g/l,*
- *trombocyty > 50 x 10^9/l,*
- *pH > 7,2,*
- *normotermie,*
- *normokalcemie.*

c) Nesplnění výše uvedených předpokladů maximální účinnosti podání rFVIIa nevylučuje.

d) Podání rFVIIa může nést zvýšené riziko trombózy, nicméně u pacientů s traumatem zvýšené riziko trombembolické nemoci spojené s podáním rFVIIa prokázáno nebylo.

2.6.29
V případě, že je rozhodnuto o podání rFVIIa, doporučujeme úvodní dávku 90–100 ucg/kg. (1)∫

2.6.30
Při pokračování krvácení, správném provádění standardních postupů a po vyhodnocení klinické účinnosti podaného rFVIIa doporučujeme opakované podání stejných dávek rFVIIa v 2–4hodinových intervalech. (2)∫

Faktor XIII (FXIII)

2.6.31
Současný stav vědeckého poznání neumožňuje formulovat žádné doporučení stran podávání FXIII u dospělých pacientů, kde k ŽOK došlo v důsledku traumatu nebo v souvislosti s chirurgickým či jiným intervenčním výkonem. European Society of Anesthesiology ve svém doporučení z roku 2013 (reference č. 3) doporučuje podání FXIII v situacích difuzního neztišitelného ŽOK při dostatečné hladině fibrinogenu a průkazu (nebo odůvodněném předpokladu) nízké stability koagula a vyčerpání všech standardních postupů uvedených v doporučení. (2C)

2.6.32
Doporučujeme, aby podání FXIII indikoval hematolog nebo se na rozhodnutí o indikaci podílel. (1)∫

2.7 LÉČBA ŽOK U PACIENTŮ LÉČENÝCH PŘÍMÝMI INHIBITORY FAKTORU XA NEBO PŘÍMÝMI INHIBITORY TROMBINU

2.7.1
U pacientů se ŽOK a současně léčených orálními inhibitory faktoru Xa (např. rivaroxaban, apixaban, edoxaban) doporučujeme zjištění plazmatické hladiny daného inhibitoru. Pokud nelze hladinu zjistit, doporučujeme konzultaci hematologa. (2C)

2.7.2
U pacientů se ŽOK a současně léčených orálními inhibitory faktoru Xa doporučujeme při absenci specifických antidot nitrožilní podání TXA v dávce 15 mg/kg (nebo 1g) a podání PCC v dávce 25–50 U/kg, v indikovaných případech zvážit podání rFVIIa. (2C)

2.7.3
U pacientů se ŽOK a současně léčených orálními inhibitory trombinu (dabigatran) doporučujeme zjištění plazmatické hladiny dabigatranu. Pokud nelze hladinu zjistit, doporučujeme provedení trombinového testu a APTT k odhadu přítomnosti dabigatranu. (2C)

2.7.4

U pacientů se ŽOK a současně léčených dabigatranem doporučujeme podání specifického antidota (idarucizumab) v dávce 5 g nitrožilně. (1B) Není-li specifické antidotum k dispozici, doporučujeme nitrožilní podání PCC v dávce 25–50 U/kg, v indikovaných případech zvážit podání rFVIIa. V obou případech doporučujeme kombinovat s nitrožilním podáním TXA v dávce 15 mg/kg (nebo 1g). (2C)

2.8 PREVENCE KOMPLIKACÍ SOUVISEJÍCÍCH S LÉČBOU KOAGULAČNÍ PORUCHY

2.8.1

Doporučujeme zahájení mechanické tromboprofylaxe hluboké žilní trombózy co nejdříve po zastavení krvácení a dosažení stability systémové homeostázy. (2C)

2.8.2

Doporučujeme zahájení farmakologické tromboprofylaxe hluboké žilní trombózy v průběhu 24 hodin od zastavení krvácení. (1B)

HLAVNÍ BODY DOPORUČENÉHO POSTUPU

1. *U každé závažné odchylky základních fyziologických funkcí a/nebo jinak nevysvětlitelné přítomnosti klinických ŽOK nebo laboratorních známek tkáňové hypoperfuze doporučujeme vždy zvažovat krvácení jako jednu z možných příčin zhoršení klinického stavu.*

2. *Základní cíle léčby pacientů se ŽOK jsou:*
   - *identifikace zdroje krvácení a jeho ošetření v co nejkratší možné době,*
   - *náhrada cirkulujícího objemu,*
   - *podpora orgánových funkcí,*
   - *včasná a pokud možno cílená léčba koagulační poruchy,*
   - *prevence recidivy ŽOK a možných komplikací souvisejících s léčbou koagulační poruchy.*

3. *V diagnostice koagulopatie doporučujeme používat i viskoelastometrické metody, jsou-li dostupné.*

4. *U pacientů se ŽOK v souvislosti s traumatem doporučujeme podat co nejdříve kyselinu tranexamovou.*

5. *Při nemožnosti monitorace hladiny fibrinogenu a předpokladu jeho nedostatečné hladiny doporučujeme podání fibrinogenu u pacientů se ŽOK co nejdříve i bez znalosti jeho hladiny.*

VYBRANÉ REFERENCE

1. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer EA, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Spahn DR. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Crit Care. 2016 Apr 12;20:100.
2. Siegal DM, Cuker A. Reversal of novel oral anticoagulants in patients with major bleeding. J Thromb Thrombolysis. 2013 Apr;35:391–8.
3. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, Fries D, Görlinger K, Haas T, Imberger G, Jacob M, Lancé M, Llau J, Mallett S, Meier J, Rahe-Meyer N, Samama CM, Smith A, Solomon C, Van der Linden P, Wikkelsø AJ, Wouters P, Wyffels P. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2013 Jun;30:270–382.
4. Breuer G, Weiss DR, Ringwald J. 'New' direct oral anticoagulants in the perioperative setting. Curr Opin Anaesthesiol. 2014 Aug;27:409–19.
5. Aronis KN, Hylek EM. Who, when, and how to reverse non-vitamin K oral anticoagulants. J Thromb Thrombolysis. 2016 Feb;41:253–72.
6. Husted S(1), Verheugt FW(2), Comuth WJ(3,)(4). Reversal Strategies for NOACs: State of Development, Possible Clinical Applications and Future Perspectives. Drug Saf. 2016 Jan;39:5–13.

DEKLARACE KONFLIKTU ZÁJMŮ PRACOVNÍ SKUPINY

- doc. MUDr. Bláha Jan, Ph.D. – v posledních 5 letech (2011–2016) obdržel honoráře za přednáškovou a/nebo konzultační činnost pro B. Braun Melsungen, B. Braun Medical, MSD, CSL Behring, Aesculap Akademie Deutschland.
- MUDr. Blatný Jan, Ph.D. – v posledních 5 letech (2011–2016) obdržel honoráře za přednáškovou a/nebo konzultační činnost pro CSL Behring, Baxter/Baxalta Czech, NovoNordisk, Bayer Healthcare, SOBI, LFB, Grifols, Octapharma.
- prof. MUDr. Cvachovec Karel, CSc., MBA – neudává konflikt zájmů.
- prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM – v posledních 5 letech (2011–2016) obdržel honoráře za přednáškovou a/nebo konzultační činnost pro Orion Pharma, B. Braun Medical, MSD, Fresenius Kabi, CSL Behring, Baxter Czech.
- doc. MUDr. Firment Jozef, Ph.D. – v posledních 5 letech (2009–2014) obdržel honoráře za přednáškovou a/nebo konzultační činnost pro Orion Pharma, Alfa Wassermann, Schering-Plough, Baxter, Pfizer, MSD, AstraZeneca, Fresenius Kabi, Nutricia.
- prof. MUDr. Penka Miroslav, CSc. – v posledních 5 letech (2011–2016) obdržel honoráře za přednáškovou a/nebo konzultační činnost pro CSL Behring, NovoNordisk, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim.

- doc. MUDr. Záhorec Roman, CSc. – v posledních 5 letech (2011–2016) obdržel honoráře za přednáškovou a/nebo konzultační činnost pro CSL Behring.

Doporučený postup byl schválen výborem ČSARIM dne 31. 3. 2017.
Doporučený postup byl schválen výborem ČSIM dne 29. 3. 2017.

© Tento dokument je intelektuálním vlastnictvím všech výše uvedených společností a jeho šíření pro komerční využití v jakékoliv formě je bez jejich souhlasu zakázáno.

2.2.1.2 PŘÍLOHA 20

Černý V et **Blatný J,** Dušek L, Brabec P.

Podávání rekombinantního aktivovaného faktoru VII v České republice u nemocných bez hemofilie – analýza vybraných údajů z registru UniSeven.

Anesteziologie a intenzivní medicína. 2005;16(6):296–304.

Význam a stěžejní body publikace:

- analýza dat 180 osob s ŽOK zaznamenaných v registru ve sledovaném období
- srovnáním záznamů z doby pilotního projektu (2001-2004) a pozdější doby (2004-2005) je patrno vyšší přežití osob se ŽOK, což lze interpretovat jako stav související s nabýváním zkušeností s danou léčbou (tzv. „learning curve“), ale i tím, že se v čase mění i dávkovací algoritmus - zvyšování používaných dávek rFVIIa

Uchazeč byl administrátorem registru UniSeven. Manuscript má dva hlavní autory, kteří přispěli stejnou měrou.

ANNEX 20

Černý V et **Blatný J,** Dušek L, Brabec P.

Treatment with rFVIIa in non-haemophilia patients in the Czech Republic – analysis of UniSeven Registry.

Anesteziologie a intenzivní medicína. 2005;16(6):296–304.

Main points/highlights of the publication:

- 180 patients with life threatening bleeding (LTB) treated with rFVIIa in CZ were recorded and analysed
- higher survival rate in later period (2004-2005) compared to the pilot project phase (2001-2004); probably an effect of “learning curve”, higher rFVIIa dosing and better management

Candidate was administrator of the UniSeven registry. Manuscript has two first authors, who contributed equally to the manuscript.

PŮVODNÍ PRÁCE

Podávání rekombinantního aktivovaného faktoru VII v České republice u nemocných bez hemofilie – analýza vybraných údajů z registru UniSeven

***Černý V.[1], Blatný J.[2], Dušek L.[3], Brabec P.[3]**

[1]Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové
[2]Oddělení klinické hematologie, Centrum pro trombózu a hemostázu, Fakultní nemocnice Brno
[3]Centrum biostatistiky a analýz, Lékařská a Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Souhrn

Cíl studie: **Analýza údajů o podání rFVIIa v České republice u pacientů bez hemofilie.**
Typ studie: **Analýza prospektivně sledovaných údajů počítačové databáze.**
Materiál a metody: **Data registru Uniseven od jeho vzniku v roce 2001 do 31. 5. 2005.**
Výsledky: **V průběhu sledovaného období bylo do registru vloženo 197 případů podání rFVIIa, z toho bylo 180 případů podání rFVIIa u ZŽOK, v 17 případech byl rFVIIa podán v rámci profylaxe/prevence krvácení. Nejčastější důvodem podání rFVIIa bylo ZŽOK u traumat a v průběhu chirurgických výkonů z jiné indikace než trauma, v 66,5 % bylo podání rFVIIa v indikacích ZŽOK spojeno s přežitím pacientů v souvislosti s danou epizodou, průměrná dávka byla 98 µg/kg, medián 100 µg/kg. Druhou nejvíce zastoupenou skupinou podání rFVIIa byli nemocní s krvácením v průběhu chirurgického výkonu z jiné indikace než trauma; účinnost podání vyjádřená v procentech přeživších nemocných byla 55%, průměrná dávka byla 94 µg/kg, medián 100 µg/kg. Potřeba krevních derivátů a transfuzních přípravků byla signifikantně redukována při srovnání období před podáním rFVIIa a po něm. Podání rFVIIa s cílem prevence krvácení bylo použito v 17 případech, průměrná dávka rFVIIa byla 37 µg/kg, medián 13 µg/kg, úmrtí a trombembolické komplikace spojené s podáním rFVIIa nebyly zaznamenány v žádném z uvedených případů.**
Závěr: **Analýza údajů z registru Uniseven podporuje vysokou účinnost a bezpečnost podání rFVIIa v řadě klinických situací. Podání rFVIIa u pacientů, jejichž epizody ZŽOK jsou zaznamenány v registru, vedlo k signifikantnímu poklesu počtu podaných transfuzních jednotek erytrocytů, plasmy, množství koloidních roztoků a dávky vazopresorů.**
Klíčová slova: **rekombinantní aktivovaný faktor VII – krvácení**

Abstract

Administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in non-haemophiliac patients in the Czech Republic – analysis of selected data from the UniSeven register

Objective: **Analysis of data on administration of the recombinant activated factor VII (rFVIIa) in non-haemophiliac patients in the Czech Republic.**
Design: **Analysis of prospective data from a computer databasis.**
Materials and Methods: **The UniSeven register data from 2001 till 31/05/2005.**
Results: **During the studied period, 197 cases of administration of rFVIIa were entered in the database, of which 180 were cases of administration of rFVIIa in life-threatening haemorrhage (LTH) and in 17 cases rFVIIa was administered as prophylaxis/prevention of LTH. The most frequent reasons for administering rFVIIa was LTH, due to trauma or a surgical procedure unrelated to trauma. The survival rate of the recorded episodes of LTH due to trauma treated with rFVIIa was 66.5 %, the mean dose was 98 mcg/kg and median dose 100 mcg/kg. The second largest group were patients treated with rFVIIa for LTH during surgical procedure unrelated to trauma, whose survival rate was 55 %, mean dose 94 mcg/kg and median dose 100 mcg/kg. The consumption of blood and transfusion products was significantly reduced after the administration of rFVIIa compared with the consumption prior to it. The rFVIIa was used for prevention of LTH in 17 cases, mean dose 37 mcg/kg, median dose 13 mcg/kg. There were no deaths or thrombo-embolic complications related to the administration of rFVIIa.**
Conclusion: **Analysis of the data from the UniSeven register supports high effectiveness and safety of administration of rFVIIa in many clinical situations. The administration of rFVIIa in patients whose episodes of LTH were recorded in the Register resulted in a significant reduction of the amount of transfused units of red cells, plasma, colloids and vasopressor therapy.**
Key words: **recombinant activated factor VII – haemorrhage**

Anest. intenziv. Med., 16, 2005, č. 6, s. 296–304.

*Upozornění autorů: Vzhledem ke stejnému podílu na vzniku práce je nutno považovat pořadí prvních dvou autorů za rovnocenné, a tedy jako první. Doc. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM a MUDr. Jan Blatný, Ph.D. jsou členy projektu Advanced Bleeding Care Czech Group (projekt podporován firmou NovoNordisk). Seznam spolupracujících pracovišť je uveden na konci práce.

Úvod

Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa) byl uveden do klinické praxe již na začátku 80. let v terapii krvácení u nemocných s hemofilií a inhibitory [1]. Prakticky bezprostřední klinický efekt u převážné většiny stavů, kde byl rFVIIa podán v indikaci těžkého a tzv. standardními postupy nekontrolovatelného krvácení, je jeden z hlavních důvodů narůstajícího počtu pacientů, u kterých byl rFVIIa použit i mimo hemofilii. Zkušenosti s podáním rFVIIa jsou dnes téměř ze všech oborů, kde se krvácení může vyskytnout. Aktuální přehledná práce uvádí za období 1996–2004 celkem 483 sdělení referujících o podání rFVIIa [2]. Většina publikovaných prací je však formou klinických pozorování a počet randomizovaných klinických studií je malý. V České republice (ČR) byl v roce 2001 zahájen celonárodní projekt – tzv. registr Uniseven, jehož cílem je shromažďování a analýza údajů pacientů bez vrozené poruchy koagulace, jimž byl rFVIIa podán v indikaci závažného a/nebo život ohrožujícího krvácení (ZŽOK), nebo jako prevence krvácení před výkony s předpokladem velké krevní ztráty. Vznik registru byl podpořen firmou NovoNordisk formou akademického grantu, jehož nositelem je Lékařská fakulta Masarykovy univerzity. Správa registru a vyhodnocování dat provádí nezávislá instituce Centrum biostatistiky a analýz při Masarykově univerzitě v Brně. Práce s údaji v registru probíhá v souladu s existujícími právními normami souvisejícími s ochranou osobních údajů.

Cílem práce je analýza údajů z registru Uniseven od jeho vzniku v roce 2001 do 31. 5. 2005.

Soubor a metody

Typ studie

Observační retrospektivní studie – analýza údajů počítačové databáze z období od roku 2001 do 31. 5. 2005. Souhlas Etické komise nebyl vzhledem k povaze studie vyžadován.

Zdroje údajů

Registr UniSeven:

https://trial.cba.muni.cz/uniseven

Registr eviduje jednotlivé případy podání rFVIIa a umožňuje vkládání dat přes internet. Lokální instalace programu se statickými nástroji umožňuje autorizovaným uživatelům registru analyzovat vložená data a získat číselné a grafické výstupy.

Statistické zpracování

Statistické zpracování údajů je součástí výstupu registru UniSeven, číselná data jsou vyjádřena jako absolutní hodnoty nebo procenta, případně jako průměr a medián s uvedením intervalů spolehlivosti. K posouzení rozdílu podaných krevních derivátů, transfuzních přípravků a ostatních farmak v době před podáním rFVIIa a 24 hodin po podání byl použit Wilcoxon signed rank test, hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou (použitý statistický program není v registru uveden).

Výsledky

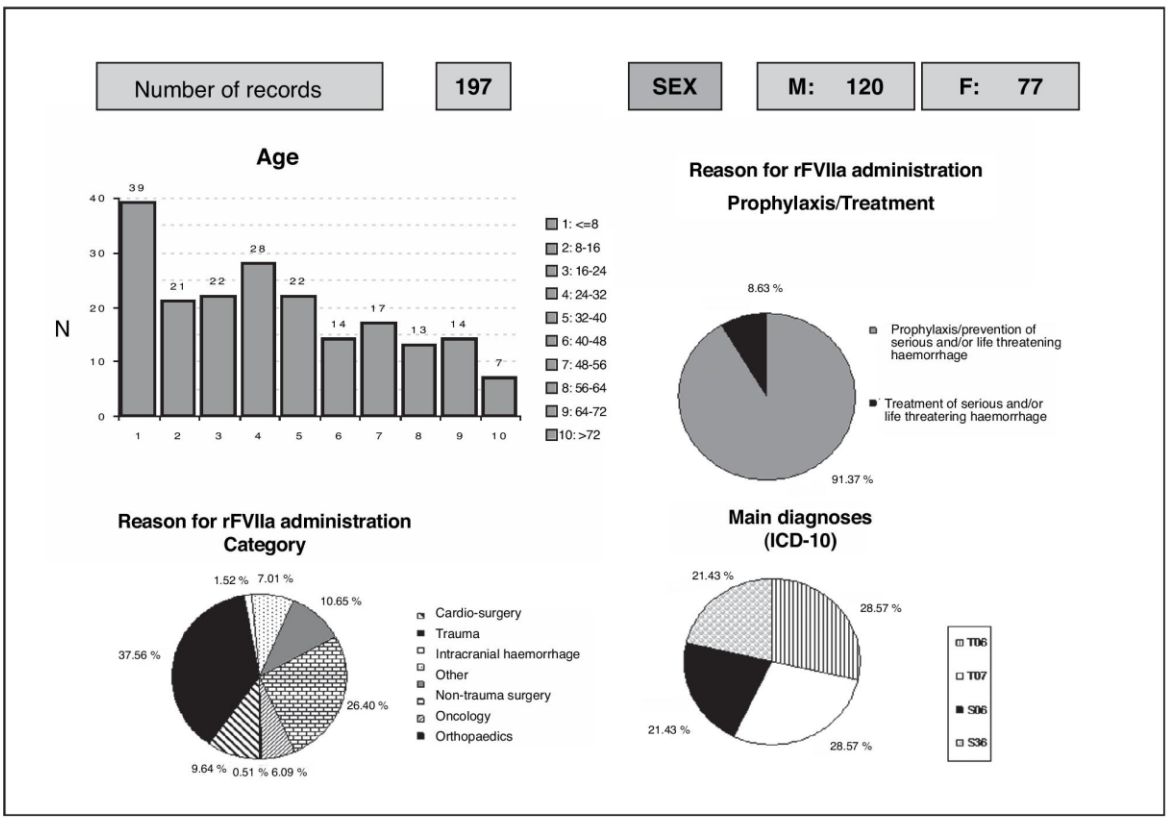
V průběhu sledovaného období bylo do registru vloženo 197 případů podání rFVIIa (přípravek NovoSeven, NovoNordisk, Dánsko), z toho bylo 180 případů podání rFVIIa u závažných a/nebo život ohrožujících krvácení (ZŽOK), v 17 případech byl rFVIIa podán v rámci profylaxe/prevence krvácení. Základní charakteristiku všech 197 pacientů ukazuje obrázek 1.

Závažné a/nebo život ohrožující krvácení

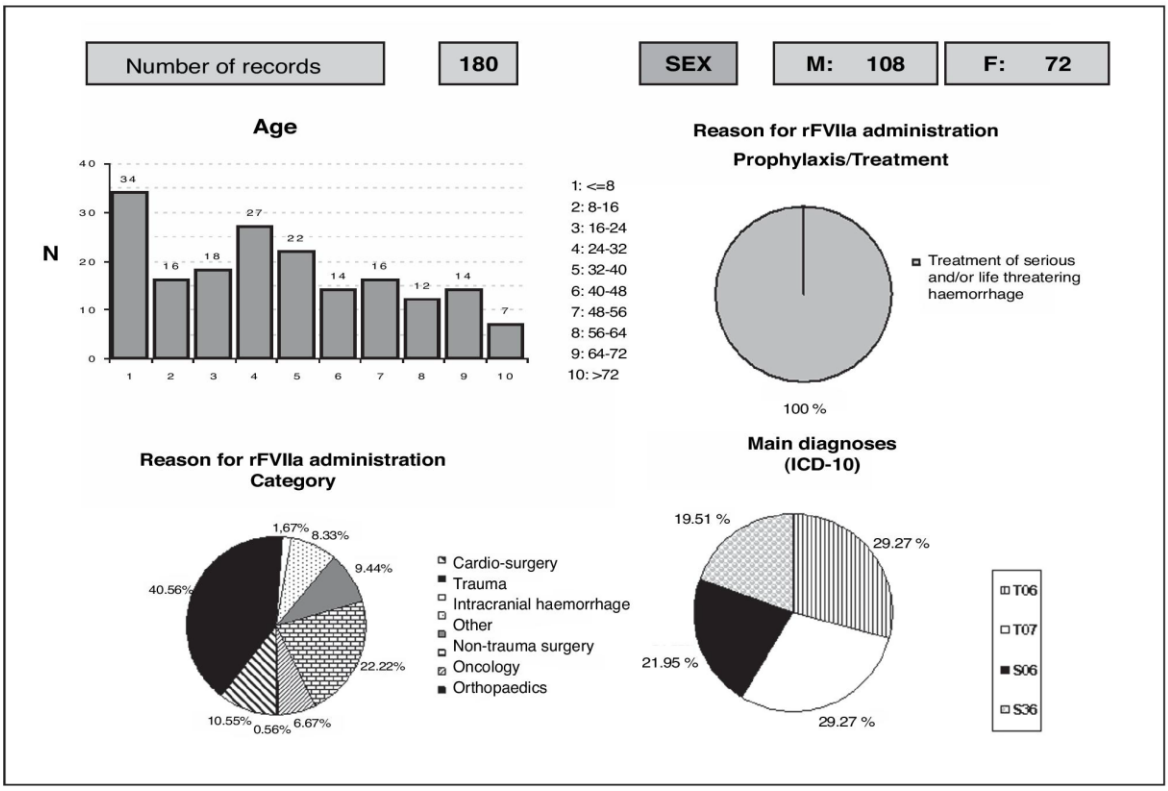
Nejčastější důvodem podání rFVIIa bylo ZŽOK u traumat a v průběhu chirurgických výkonů z jiné indikace než trauma (obr. 2). V 66,5 % bylo podání rFVIIa v indikacích ZŽOK spojeno s přežitím pacientů v souvislosti s danou epizodou. Podané dávky a počet podání ukazuje obr. 3, průměrné dávkování rFVIIa bylo 98 μg/kg, medián 100 μg/kg. Množství podaných transfuzních přípravků, krevních derivátů, respektive náhradních roztoků před podáním rFVIIa a za 24 hodin po jeho podání ukazují obrázky 4 a 5. Potřeba transfuzních jednotek erytrocytů, plasmy a koloidních roztoků byla signifikantně redukována, po podání rFVIIa došlo rovněž ke snížení dávky vazopresorů a inotropik. Hodnoty vybraných hemokoagulačních vyšetření ukazuje obrázek 6. Trombembolické komplikace ani jiné závažné nežádoucí účinky spojené s podáním rFVIIa nebyly zaznamenány. U traumat byl rFVIIa podán v 73 případech, v 68,5 % bylo dosaženo kontroly krvácení spojené s přežitím pacienta. Počet dávek a množství rFVIIa ukazuje obrázek 7, průměrná dávka byla 96 μg/kg, medián 100 μg/kg. Po podání rFVIIa došlo k signifikantnímu poklesu počtu transfuzních jednotek erytrocytů a plasmy (obr. 8). Druhou nejvíce zastoupenou skupinou podání rFVIIa byli nemocní s krvácením v průběhu chirurgického výkonu z jiné indikace než trauma; charakteristiku souboru ukazuje obrázek 9, účinnost podání vyjádřená v procentech přeživších nemocných byla 55%, průměrná dávka byla 94 μg/kg, medián 100 μg/kg.

Prevence krvácení

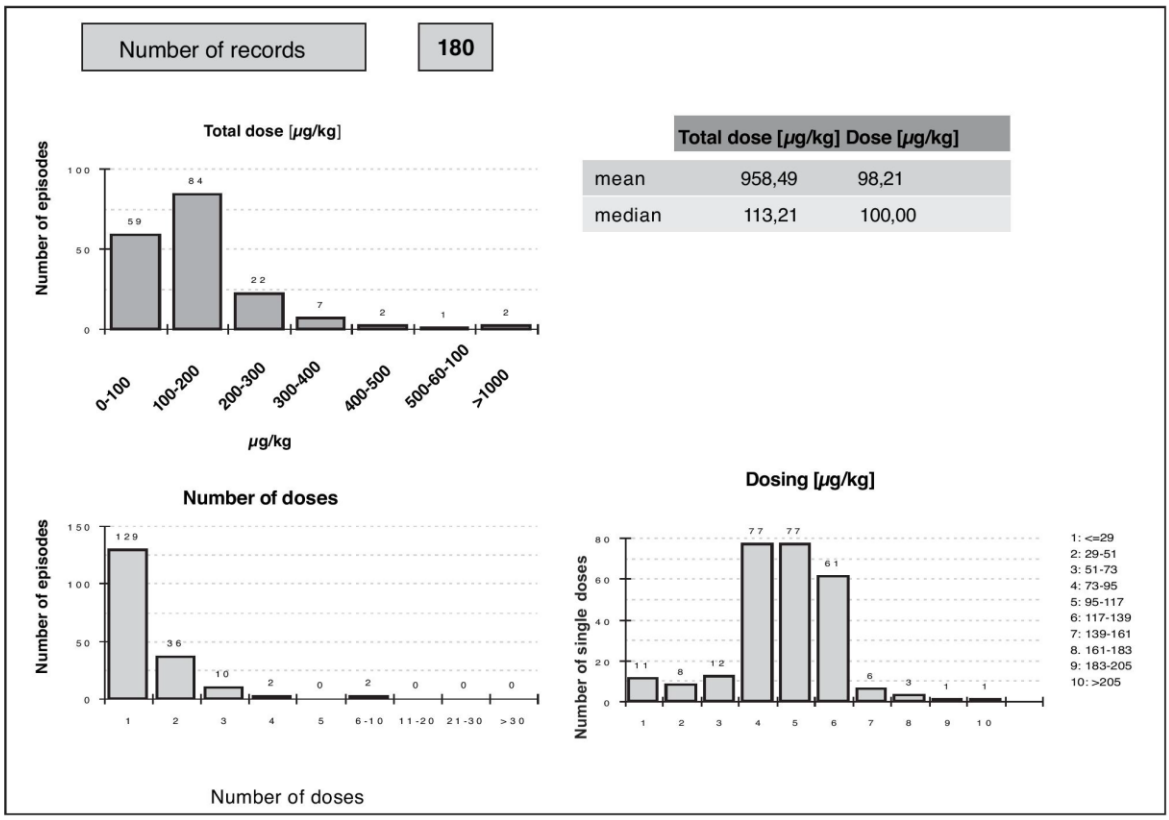
Podání rFVIIa s cílem prevence krvácení bylo použito v 17 případech, nejčastěji se jednalo o podání před operačním výkonem u základní diagnózy J 35 – chronické nemoci mandlí a adenoidní tkáně (37,5 %), M 16 – artróza kyčelního kloubu (25 %) a D 06 – *carcinoma in situ* hrdla děložního (25 %). Velikost podané dávky a počet podání ukazuje obrázek. 10, průměrná dávka rFVIIa byla 37 μg/kg, medián 13 μg/kg. U 7 nemocných bylo součástí preventivního podání rFVIIa i aplikace antifibrinolytik. Úmrtí a trombembolické komplikace spojené s podáním rFVIIa nebyly zaznamenány v žádném z uvedených případů.



Obr. 1. Základní charakteristika pacientů



Obr. 2. Jiné indikace



Obr. 3. Podané dávky a jejich počet

Only patients with respective blood products applied

		24 h prior to rFVIIa administration		24 h post to rFVIIa administration		
	N	mean	median	mean	median	P
Packed cells [TU]	**150**	11.52	9.00	6.13	4.00	< 0.0001
Whole blood [TU]	**0**	00.00	0.00	0.00	0.00	< 0.0001
FFP [TU]	**138**	13.49	10.00	8.14	5.00	< 0.0001
Cryo [ml]	**11**	116.36	80.00	80.91	0.00	0.6891
PLT (TAD) [TU]	**65**	3.66	2.00	1.49	1.00	0.0005
PLT (Buffy coat) [TU]	**7**	7.85	10.00	4.06	1.40	0.2084
APCC [TU]	**2**	1200.00	1200.00	900.00	900.00	0.6547
PCC [TU]	**26**	1533.85	1200.00	115.38	0.00	0.0004
Fbg [TU]	**44**	3.03	2.00	0.57	0.00	< 0.0001
AT [TU]	**81**	1774.28	1500.00	320.99	0.00	< 0.0001

P-value: statistical signaficance (vilcomon test)
If value is less then 0.05 - the diference behuen groups (PRIOR-POST) is statisticaly significant.

Obr. 4. Přípravky podané před podáním rFVII a po jeho podání

Only patients with respective infusions applied

	N	24 h prior to rFVIIa administration		24 h post to rFVIIa administration		P
		mean	median	mean	median	
Colloids [ml]	**170**	2300.00	3523.34	2000.00	2707.38	0.0052
Gellatine/gellatine related product [ml]	**46**	1125.00	1718.48	0.00	576,09	< 0.0001
Albumin [ml]	**45**	200.00	387.09	10.00	136.56	0.0085
Hydraxyethyl starch[ml]	**104**	1000.00	1243,27	75.00	397.79	< 0.0001

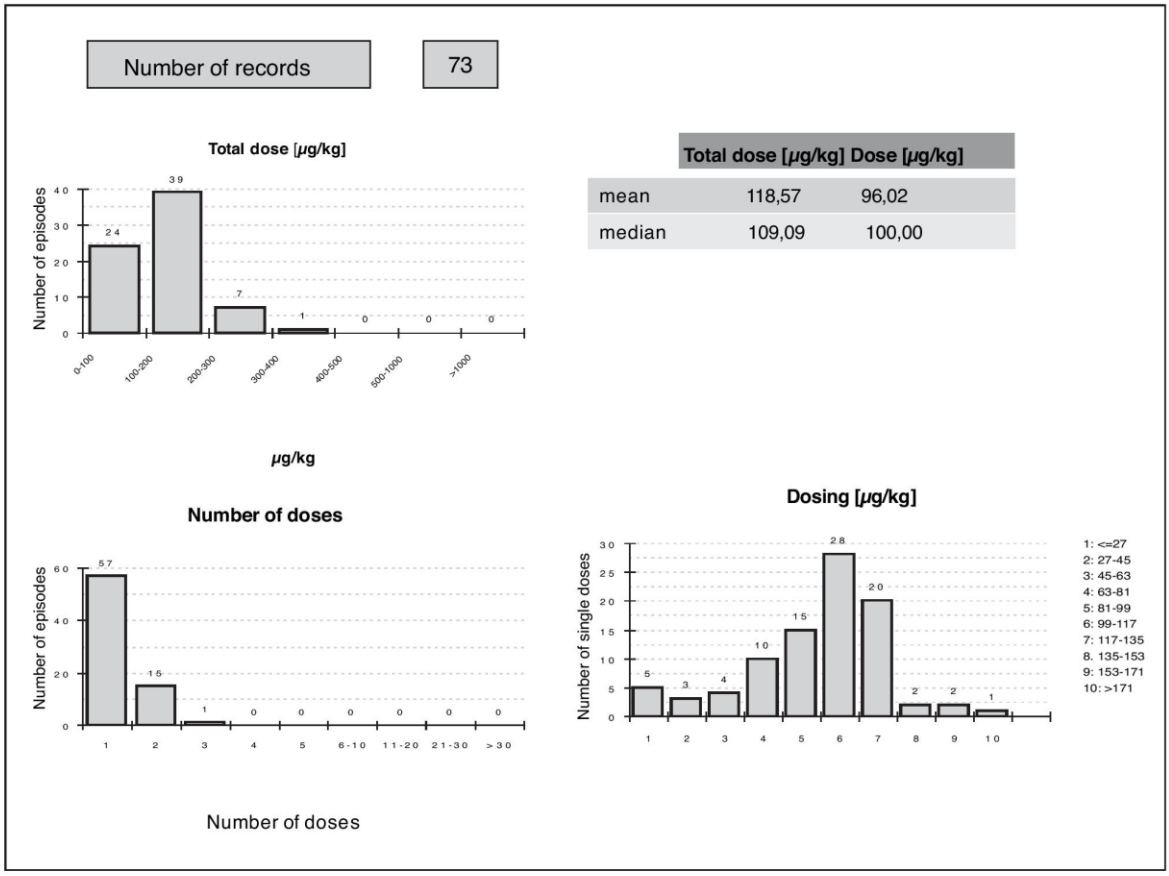
P-value: statistical signaficance (vilcomon test)
If value is less then 0.05 - the diference behuen groups (PRIOR-POST) is statisticaly significant.

Obr. 5. Přípravky podané před podáním rFVII a po jeho podání

	N	24 h prior to rFVIIa administration	24 h post to rFVIIa administration	Differences in %	P
		median	median		
Haemoglobin [g/l]	**172**	79.0	94.5	19.62	< 0.0001
Haematocrit	**170**	0.23	0.27	17.39	< 0.0001
Plt [10E9/l]	**120**	78.00	64.50	-17.31	0 0006
PT [sec]	**118**	17.80	11.50	-35.39	< 0.0001
PTR	**48**	1.43	0.97	-32.17	< 0.0001
INR	**129**	1.58	0.97	-38.61	< 0.0001
APTT [sec]	**150**	46.95	37.00	-21.19	< 0.0001
APTTR	**65**	1.60	1.30	-18.75	< 0.0001
Fibrinogen [mg/ml]	**153**	1.70	2.23	31.18	< 0.0001
D-dimers [mg/l]	**66**	2.02	1.62	-19.85	0 0168
Time [min] (related to rFVIIa administration)	**90**	120.00	135.00	12.50	0 6066

P-value: statistical signaficance (vilcomon test)
If value is less then 0.05 - the diference behuen groups (PRIOR-POST) is statisticaly significant.

Obr. 6. Hodnoty vybraných vyšetření



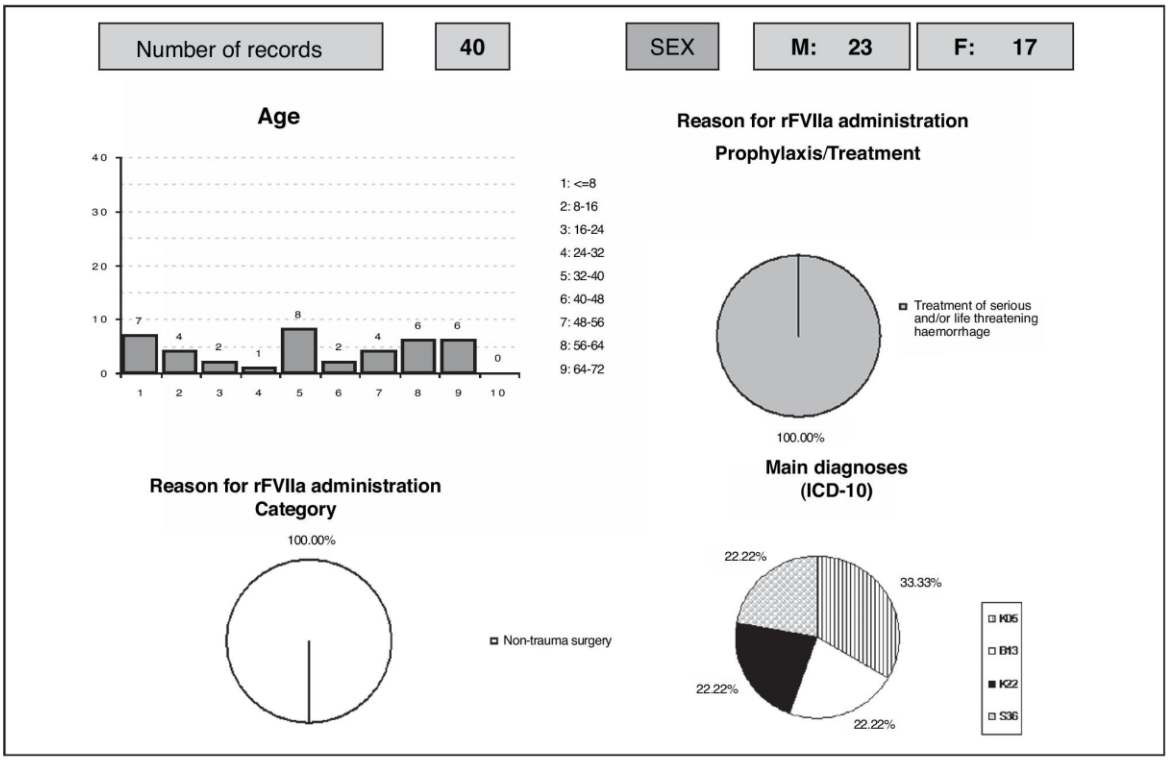
Obr. 7. Počet dávek a množství rFVIIa

Only patients with respective blood products applied

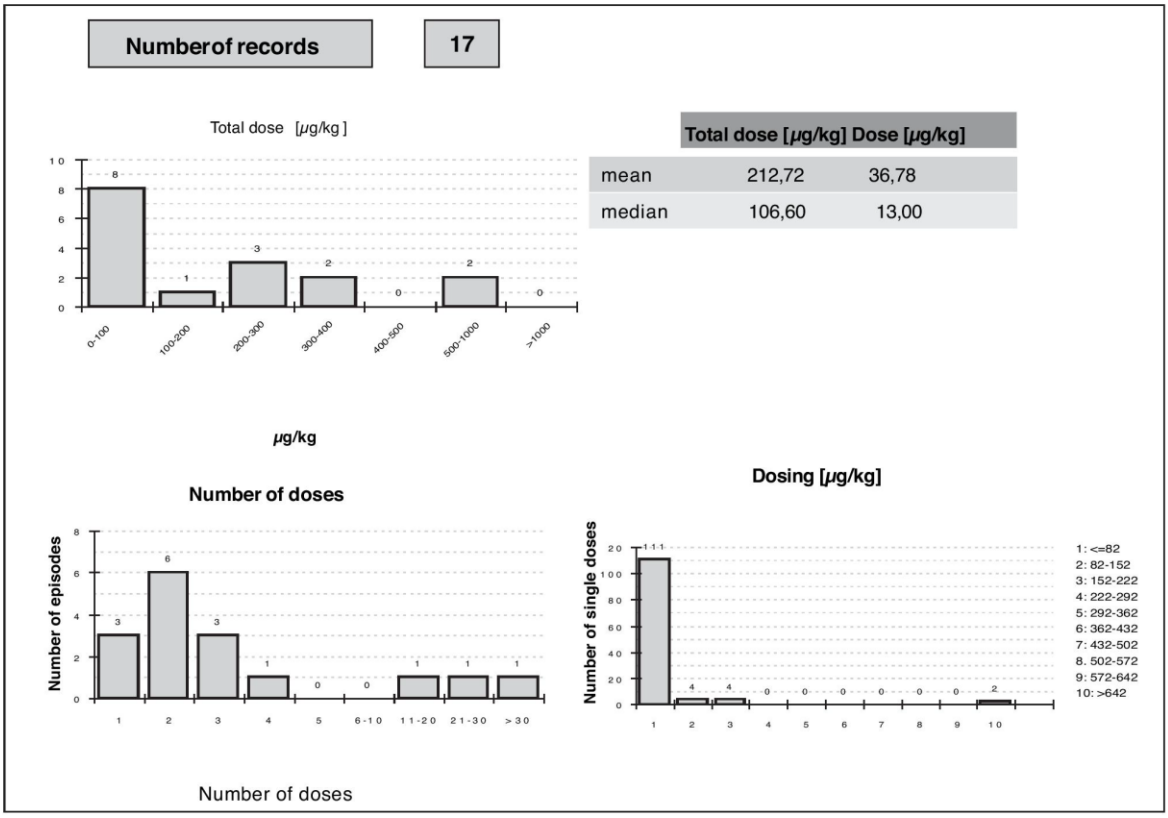
	N	24 h prior to rFVIIa administration		24 h post to rFVIIa administration		
		mean	median	mean	median	P
Packed cells [TU]	**65**	12.41	10.00	5.98	4.00	< 0.0001
Whole blood [TU]	**0**	0.00	0.00	0.00	0.00	< 0.0001
FFP [TU]	**58**	13.67	11.00	8.12	5.00	0.0001
Cryo [ml]	**4**	180.00	120.00	150.00	80.00	0.7874
PLT (TAD) [TU]	**22**	3.33	2.59	1.28	1.00	0.2055
PLT (Buffy coat) [TU]	**3**	6.33	6.00	9.00	4.00	0.6547
APCC [TU]	**0**	0.00	0.00	0.00	0.00	< 0.0001
PCC [TU]	**6**	1446.67	1500.00	0.00	0.00	0.2936
Fbg [TU]	**16**	3.09	2.00	0.44	0.00	0.0026
AT [TU]	**28**	1828.57	1500.00	250.00	0.00	0.0002

P-value: statistical signaficance (vilcomon test)
If value is less then 0.05 - the diference behuen groups (PRIOR-POST) is statisticaly significant.

Obr. 8. Pokles počtu transfuzních jednotek erytrocytů a plasmy



Obr. 9. Charakteristika souboru nemocných



Obr. 10. Velikost dávky a počet dávek

Diskuse

Získané údaje přinášejí informace o podání rFVIIa v ČR u populace nemocných bez vrozené či jiné předem známé poruchy krevního srážení. Narůstající počet prací a sdělení o vysoké účinnosti přípravku v nejrůznějších klinických situacích je faktorem, který mění pohled na tradiční indikace rFVIIa (léčba a profylaxe krvácení u nemocných s hemofilií a inhibitory) směrem k jeho použití jako prakticky univerzálního hemostatika u stavů závažného, tzv. standardními postupy nekontrolovatelného krvácení [3]. Možnost porovnat vlastní data se zahraničními je omezená, registr Uniseven je zaváděn i v okolních zemích, údaje však nejsou zatím k dispozici. Centrální sběr údajů o podání rFVIIa v situacích neztišitelného krvácení byl publikován z Velké Británie a Irska (Traumanet, www.haemostasis.com) [4].

Při srovnání výstupů z pilotního projektu registru UniSeven v letech 2001–5/2004 a dat souvisejících s epizodami zadanými do registru v období 5/2004–5/2005 je patrný pozitivní vývoj, který lze vyjádřit zejména procentem přežívajících pacientů. Zatímco v období pilotního projektu vedla léčba ZŽOK (trauma, ortopedie, chirurgie) pomocí rFVIIa k záchraně života v 57,9 %, v posledním roce je znatelný v této kategorii pacientů nárůst procenta přežití na 70,1%. Důvodem mohou být nejenom narůstající zkušenosti s preparátem, ale i podávaní vyšších dávek. Ve shodě s literárními údaji byla účinnost podání rFVIIa u stavů ZŽOK v našem souboru vysoká, údaje z registru Traumanet uvádějí zástavu nebo významnou redukci krvácení až v 80 % případů [3], příznivý efekt konstatují i jiní autoři [5, 6]. Spektrum použití rFVIIa v jiných indikacích ZŽOK se podle údajů registru UniSeven nijak významně nelišilo od spektra podání uváděného v literatuře a zahrnuje širokou populaci pacientů jak chirurgického tak nechirurgického profilu [7].

Zajímavý je pohled na dávkování a počet podání rFVIIa v indikacích ZŽOK. Medián dávky byl 100 μg/kg, což může být z pohledu současné diskuse o předpokladu vyšší účinnosti při vyšším dávkování (až 150 μg/kg?) považováno za relativní nízké, nicméně i v registru Traumanet se většina dávek pohybuje v pásmu blízko 90 μg/kg. Průměrná dávka rFVIIa použitá k profylaxi byla 37 μg/kg, medián 13 μg/kg, ve studiích profylaktického podávání rFVIIa bylo použito dávkování od 20 do 90 μg/kg [8, 9]. Jedním z faktorů volby relativně nízké dávky rFVIIa v našem souboru preventivního podávání může být i cena přípravku, přestože preventivní podání rFVIIa v dávce 40 μg/kg před abdominální prostatektomií bylo spojeno s redukcí celkových nákladů na hospitalizaci [10].

Jednoznačné doporučení pro optimální dávkování v současnosti neexistuje, aktuální dávkovací schémata vycházejí ze zkušeností s podáním rFVIIa u hemofiliků. Stejně jako v oblasti léčby hemofiliků však začíná převládat názor přínosu vyššího dávkování i u stavů ZŽOK. Východiskem názoru je předpoklad, že pro vznik dostatečně stabilní krevní zátky je potřeba dostatečně velké množství trombinu (tzv. trombinové vzplanutí), jehož vznik je podmíněn právě přítomností faktoru VII v dostatečném množství. Za předpokladu existence základních podmínek účinnosti systému koagulace jako celku (tj. především aspoň minimální koncentrace fibrinogenu, hemoglobinu a počtu trombocytů) lze zjednodušeně konstatovat: „Čím vyšší dávka rFVIIa, tím i v konečném důsledku pevnější a časnější krevní zátka“. V našem souboru byl počet podání rFVIIa nejčastěji jedna dávka (129 případů), respektive dvě dávky (36 případů), výjimečně více (viz obr. 4). Lze shrnout, že ve většině případů stačilo k dosažení kontroly krvácení podání 1–2 dávek rFVIIa. Při posuzování efektivity podání rFVIIa nelze opomenout vliv stavu koagulace, zejména hladiny fibrinogenu a počtu trombocytů. Uvedené faktory významně podmiňují účinnost rFVIIa a analýza podskupiny nemocných s nutností opakovaných dávek by z tohoto pohledu byla zajímavá, stejně tak jako posouzení ostatních ukazatelů homeostázy ovlivňujících účinnost koagulačního systému jako celku (teplota organismu, pH) u nemocných, kde kontroly krvácení nebylo dosaženo.

Méně častou indikací v registru Uniseven bylo podání rFVIIa v rámci prevence krvácení u nemocných bez známé poruchy koagulace před invazivními výkony, spojené s velkým rizikem krvácení. Zavedení rFVIIa do klinické praxe výrazně rozšířilo možnosti prevence krvácení nejenom u pacientů s vrozeným defektem koagulace, ale dává logický předpoklad obdobné účinnosti také u pacientů bez vrozené poruchy, nicméně uvedená indikace představuje jednu z nejvíce diskutovaných tzv. *off-label* použití rFVIIa. Výsledky prací s preventivním podáním rFVIIa jsou nejednotné, část prací prokazuje snížení krevní ztráty [8, 11, 12], existují ale i práce nepotvrzující původní předpoklad [9] a k rutinnímu preventivnímu podání rFVIIa u nemocných bez předchozí poruchy koagulace je podle našeho názoru nutno přistupovat zatím velmi zdrženlivě. Rozšíření současných indikací přinesou zřejmě nedávno ukončené studie zabývající se podáním rFVIIa u nemocných s nitrolebním krvácením, kde podání přípravku do 4 hodin od vzniku hematomu vedlo k redukci velikosti hematomu, snížení mortality a zlepšení funkčního neurologického výsledku 90. den [13] a zatím nepublikovaná studie nemocných s traumaty, prokazující pokles nutnosti masivních transfuzí a redukci ARDS u pacientů s tupými traumaty [9, 14].

Při analýze údajů z registru je nutno si uvědomit řadu faktorů, které mohou být zdrojem chyb při jejich interpretaci. Především jde o absenci přesné definice pojmu „závažné a/nebo život ohrožující krvácení“ jako hlavního kritéria pro vložení údajů do registru, kdy posouzení závažnosti krvácení je ponecháno na klinickém úsudku lékaře. Vkládání dat je dobrovolné, což

může vést jak k nižšímu, tak k vyššímu počtu registrovaných podání rFVIIa, než je skutečnost. Ze statistického pohledu je však výhodnější větší skupina pacientů, z níž je následně možno definovat tu část, která splňuje konkrétní požadavky či definice. Proto není v současné době snaha počty vložených dat omezovat. Vkládané údaje nejsou rovněž rutinně ověřovány a kontrolovány nezávislou autoritou. Ke zvýšení výpovědní hodnoty dat by přispělo sledování řady dalších údajů (pH, teplota, laktát, výskyt a rozsah orgánové dysfunkce, doba pobytu na ARO/JIP, doba pobytu v nemocnici, celkový klinický výsledek, případně i další), ale z důvodu zachování jednoduchosti registru a obavy ze snížení ochoty vkládat velké množství údajů, a tím i chybovosti, nejsou zatím sledovaná data rozšiřována.

I přes všechna uvedená omezení a limity umožňují údaje z registru získat pohled na podávání rFVIIa v České republice a v budoucnu porovnat vlastní data s údaji ze zemí využívající identický registr. V současné době byl navíc zahájen projekt sběru dat pro zhodnocení léčby rFVIIa u ZŽOK metodami farmakoekonomiky. Plánovány jsou analýza dalších podskupin pacientů a rovněž analýza podání rFVIIa v zemích používající registr UniSeven.

Závěr

Analýza údajů z registru UniSeven podporuje vysokou účinnost a bezpečnost podání rFVIIa v řadě klinických situací. Podání rFVIIa u pacientů, jejichž epizody ZŽOK jsou zaznamenány v registru, vedlo k redukci počtu podaných transfuzních jednotek erytrocytů, plasmy, množství koloidních roztoků a dávky vazopresorů.

Literatura

1. **Hedner, U., Kiesel, W.** Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high titer inhibitors. *J. Clin. Invest.,* 1983, 71, p. 1836–1841.
2. **Levi, M., Peters, M., Buller, H. R.** Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. *Crit. Care Med.,* 2005, 33, p. 883–890.
3. **Aledort, L. M.** Recombinant factor VIIa: Is a pan-hemostatic agent? *Thromb. Haemost.,* 2000, 83, p. 637–638.
4. **Laffan, M., O'Connell, N. M., Perry, D. J., Hodgson, A. J., O'Shaugnessy, D., Smith, O. P.** Analysis and results of the recombinant factor VIIa extended-use registry. *Blood Coagul. Fibrinolysis.,* 2003, 14, Suppl 1, S35–S38.
5. **Martinowitz, U., Kenet, G., Segal, E. et al.** Recombinant Activated factor VII for Adjunctive Hemorrhage Control in Trauma. *J. Trauma,* 2001, 51, p. 431–439.
6. **Kenet, G., Walden, R., Eldad, A., Martinowitz, W. et al.** Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet,* 1999, 354, p. 1879.
7. **Levi, M. et al.** Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. *Crit. Care Med.,* 2005, 33, p. 883–890.
8. **Friedrich, P. W. et al.** Effect of recombinant factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double blind placebo controlled randomized trial. *Lancet,* 2003, 361, p. 201–205.
9. **Raobaikady, R., Redman, J., Ball, A. S. et al.** Use of activated recombinant coagulation factor VII in patients undergoing reconstruction surgery for traumatic fracture of pelvis and acetabulum: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *B. J. Anaesth.,* 2005, 94, p. 586–591.
10. **Odeyemi, I. A. O., Friedrich, P. W., Levi, M.** Economic impact of recombinant activated factor VII in the control of bleeds associated with abdominal prostatectomy. *Journal of Medical Economics,* 2004, 7, p. 107–115.
11. **Lodge, P. et al.** Recombinant factor VIIa in partial hepatectomy: A randomized placebo-controlled, double blind clinical trial. *J. Hepatol.,* 2003, 36, p. 177.
12. **Diprose, P. et al.** A pilot double blind randomized placebo controlled trial of the use of recombinant factor VII (rfVIIa) in high transfusion risk cardiac surgery. *Eur. J. Anesthesiol.,* 2004, 21, Suppl 33, p. 9.
13. **Mayer, S. A., Bun, N. C., Beggtrup, K. et al.** Recombinant Activated factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage. *N. Engl. J. Med.,* 2005, 352, p. 777–785.
14. The phase II clinical trial Preliminary Results: A Multicentre, Randomized, Double-blind Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIIa in the Treatment of Bleeding in Severely Injured Trauma Patients (údaje poskytnuty laskavostí firmy NovoNordisk).

Seznam spolupracujících lékařů a pracovišť:

MUDr. Pelichovská Martina, FN Praha Motol; MUDr. Černošek Jiří, CKTCH Brno; MUDr. Penka Miroslav, FN Brno-Bohunice; MUDr. Klimovič Michal, Dětská nemocnice Brno; MUDr. Sas Igor, FN u svaté Anny v Brně, MUDr. Andrejsová Hana, FN Hradec Králové; MUDr. Samek Jindřich, FN Hradec Králové; MUDr. Havel Eduard, FN Hradec Králové; MUDr. Blažek Daniel, FN Praha Motol; MUDr. Pták Jan, FNsP Ostrava; MUDr. Urbanec René, FNsP Ostrava; MUDr. Blažek Bohumír, FNsP Ostrava; MUDr. Olosová Andrea, FNsP Ostrava; MUDr. Frdlík Josef, FN Plzeň; MUDr. Bosman Roman, FN Plzeň; MUDr. Prchlík Martin, FTN Praha; MUDr. Vychodil Pavel, IKEM Praha; MUDr. Bártová Renata, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem; MUDr. Zýková Ivana, Nemocnice Liberec; MUDr. Fořtová Magdalena, Nemocnice Pardubice; MUDr. Černá Olga, VFN Praha.

Všem pracovištím děkujeme za spolupráci.

Došlo 28. 6. 2005.
Přijato 18. 9. 2005.

Adresa pro korespondenci:
Doc. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
Fakultní nemocnice
500 05 Hradec Králové

2.2.1.3 PŘÍLOHA 21

Blatný J, Mathew P, Monagle P, Ovesna P, Fiamoli V.

Safety and efficacy of recombinant activated factor VII in nonhemophilia children with severe or life-threatening bleeding: a report from the SeveNBleeP registry.

Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2014;25(4):326–332.

Impact factor v roce 2014 - 1,403

Význam a stěžejní body publikace:

- "off-label" podání rFVIIa je bezpečné; nevedlo k významným vedlejším/nežádoucím účinkům; pouze jedna trombotická událost, bez ohrožení života
- u obou skupin dětí (děti do 1 roku a starší děti) vedlo podání rFVIIa k signifikantnímu zlepšení hemokoagulačních parametrů; pouze ve skupině starších dětí i ke snížením spotřeby podávaných transfuzních přípravků

Práce hodnotí data z mezinárodního registru SeveN Bleep podporovaného v letech 2005-2010 Perinatal/Pediatric SSC ISTH; byla hlavním výstupem daného projektu. Při absenci mezinárodních randomizovaných studií poskytl registr cenná data o dané problematice.

Annex 21

Blatný J, Mathew P, Monagle P, Ovesna P, Fiamoli V.

Safety and efficacy of recombinant activated factor VII in nonhemophilia children with severe or life-threatening bleeding: a report from the SeveNBleeP registry.

Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2014;25(4):326–332.

Impact factor in 2014 - 1,403

Main points/highlights of the publication:

- treatment with rFVIIa was safe, only one non-serious VTE recorded
- in both groups of children (<1 year and older) rFVIIa administration improved laboratory coagulation parametres. Only in older children decreased consumption of blood products was observed

Publication was the main outcome of the SeveN BleeP registry, endorsed 2005-2010 by Perinatal/Paediatric SSC ISTH. In the absence of large clinical trials the registry provided interesting clinical data.

Safety and efficacy of recombinant activated factor VII in nonhemophilia children with severe or life-threatening bleeding: a report from the SeveNBleeP registry

Jan Blatný[a], Prasad Mathew[b], Paul Monagle[c], Petra Ovesna[d] and Veronika Fiamoli[a]

We evaluated efficacy and safety of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in nonhemophilia children with life-threatening or severe bleeding. Using data from the SeveNBleeP registry, we analyzed demographic, clinical, laboratory, and treatment data for children who received rFVIIa to treat severe hemorrhage. The SeveNBleeP registry was international registry formed in 2005, to collect information on the use of rFVIIa in the off-label setting of severe bleeding in nonhemophilia patients. There were 191 patient records entered into this registry, of which 164 were validated. Of the 164 records, in 137 patient records, rFVIIa was used for treatment of bleeding episodes. Of these 137 treatment episodes, 42 were in neonates and infants under 1 year of age. Use of rFVIIa significantly improved laboratory parameters (prothrombin time, international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, hematocrit), reduced estimated blood loss, and reduced requirements for blood products (packed red blood cells and fresh frozen plasma) in those more than 1 year of age. There was no significant reduction in requirements for blood products after rFVIIa administration in the neonates and infants, but there was a trend to lower frequency of FFP use after rFVIIa administration. There was one thromboembolic event in an infant that was related to administration of rFVIIa. No other serious adverse events were reported that were related to administration of rFVIIa. In nonhemophilia-associated bleeding in children, rFVIIa appears to be safe and efficacious in reducing estimated blood loss in children over 1 year of age, although its effectiveness in infants below 1 year of age was less clear. *Blood Coagul Fibrinolysis* 25:326–332 © 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2014, **25**:326–332

Keywords: bleeding, children, recombinant activated factor VII

[a]Department of Paediatric Haematology, Children's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic, [b]Department of Pediatrics, University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico, USA, [c]Department of Pediatrics, Royal Children's Hospital, University of Melbourne, Melbourne, Australia and [d]Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Correspondence to Jan Blatny, MD, PhD, Consultant Haematologist, Department of Paediatric Haematology, Children's University Hospital Brno, Cernopolni 9, 613 00 Brno, Czech Republic
Tel: +420 608 811 698; fax: +420 532 234 248; e-mail: jblatny@icloud.com

Received 15 May 2013 **Revised** 1 November 2013
Accepted 13 November 2013

Introduction

Native factor VIIa isolated from human plasma was first shown to be effective for halting bleeding in patients with hemophilia with inhibitors to factor FVIII in 1983 [1], and later became available as a recombinant product in 1988 [2]. Recombinant activated coagulation factor FVII (rFVIIa, NovoSeven; Novo Nordisk Bagsvaerd, Denmark) is almost identical to human plasma-derived coagulation factor FVII in structure [3]. In the European Union and United States, rFVIIa is approved for treatment of hemorrhage in patients with hemophilia A or B with inhibitor. In Europe, it is also licensed for use in Glanzmann's thrombasthenia and congenital FVII deficiency. The original recommended dosing schedule of rFVIIa for hemophilia patients with inhibitors was 90 μg/kg every 2–3 h until hemostasis achieved, producing an approximately 250-fold increase above basal plasma concentrations of FVIIa (from 0.1 to 25 nmol/l) [4]).

After the report of successful use of rFVIIa in a patient suffering massive hemorrhage from a gunshot wound in 1999 [5], increasing reports of rFVIIa use for a wide range of 'off-label' indications involving uncontrolled hemorrhage [6] and various surgical scenarios, including prophylaxis against bleeding and treatment of excessive intraoperative and postoperative bleeding as well as in postpartum hemorrhage [7,8] and for prophylaxis at the time of invasive procedures in children with liver disease [9] have been published. In recent years, the off-label rFVIIa use has been increasing in nonhemophilic patients for cessation of hemorrhage in adults [10,11] as well as in small children and neonates [12–16] and even preterm neonates [17,18]. It has been reported that more than 90% of rFVII use was for off-label indications [19].

In 2005, international clinical registry SeveNBleeP (Seven A in Nonhaemophilia Bleeding in Paediatric patients) was set up to capture the increasing off-label uses of rFVIIa, as a project endorsed by the Perinatal and Paediatric Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), for evaluating the

0957-5235 © 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins DOI:10.1097/MBC.0000000000000036

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

safety and efficacy of rFVIIa used in the treatment of severe and/or life-threatening bleeding episodes in non-hemophilia pediatric patients. In this article, we present the data of this registry collected from 2005 to 2009.

Materials and methods

The SeveNBleeP registry

The registry is based upon the modified version of the TrialDB system (Oracle 9 platform), in which online communication between a client and the server is carried out through the secure Hypertext Transfer Protocol (HTTP), using the Secure Socket Layer (SSL) protocol [20–22]. Forty-eight centers had a cooperative agreement with the SeveNBleeP registry to contribute patient data. Twenty-three centers actively contributed data (10 Czech centers, six US centers, two centers in Argentina, and one center from each of the following countries: Portugal, Spain, Israel, Germany, Poland).

Data were entered retrospectively by the treating clinicians via a web-based interface. Data in the registry were anonymized, and only authorized persons (P.O., J.B. and P.Ma.) had access to the registry. All measures regarding data security and protection complied with European legislation on personal data protection and with the ISO/IEC 27001:2006 standard for management of information security. The registry was overseen by administrators selected by Paediatric/Perinatal SSC of the ISTH.

Study design

In this retrospective analysis of data from the SeveNBleeP registry, we identified all cases entered between 2005 and 2009 in which rFVIIa was used to treat hemorrhage in neonates and children without a primary or inherited coagulation defect. Records for the whole dataset were first exported into a Microsoft Excel file. The records were then validated to ensure that they provided adequate information on the age of the patient, the reason for rFVIIa administration, rFVIIa dosage, mortality, and serious adverse events (SAEs) including thromboembolic events.

The following data were collected from these case records: demographic details; selected laboratory parameters and their trends; treatment of hemorrhage; estimated blood loss; mortality; rFVIIa dosage schedules and side-effects. Treatment with rFVIIa was considered to be effective if the patient survived.

Approval of this study by institutional review boards (IRBs) or ethics committees at each center was not considered necessary to be part of the study, because of the retrospective nature of the study and that the data analysis was on deidentified patient information, though many centers did get IRB/ethics committee approval.

Data analysis

Frequency tables and descriptive statistics (mean, median, and 5th and 95th percentiles of the examined values) were used to describe the patients with severe bleeding and the treatments received. Standard nonparametric methods were used to test differences between groups of patients. Between-group comparisons (survivors versus nonsurvivors), and comparisons between patients treated with one rFVIIa dose versus those receiving more than one dose, were performed using the Mann–Whitney test; within-patient comparisons between variables before and after rFVIIa administration were performed using the Wilcoxon matched-paired test and comparison of proportion of patients, who received blood components, measured 24 h prior to and after rFVIIa administration was assessed using two-sample binomial test. All analyses were performed at the 0.05 level of significance. The cohort was divided into two groups: neonates and infants below 1 year of age and older children. These two groups were analyzed separately as there were significant differences in clinical settings, reasons for rFVIIa administration, and different therapeutical approaches in these two groups.

Results

Patients

There were 191 patient records entered into this registry, of which 164 were validated based on completeness of data entry and entry criteria. Following key parameters were considered: date of the episode, patient's weight, reason for rFVIIa administration and its dosing, and survival. Of these 164 patients, 27 received rFVIIa prophylactically (upfront administration of rFVIIa to prevent potentially life-threatening bleeding) and 137 received rFVIIa to treat severe life-threatening hemorrhage (LTH). Of these 137 patients, 95 were at least 1 year of age and 42 were less than 1 year of age.

Infants and neonates less than 1 year of age

A total of 42 infants less than 1 year of age received rFVIIa for the treatment of LTH. In seven children (17%), rFVIIa was administered for bleeding related to nontrauma surgery making it the most frequent cause of LTH among this group (see Table 1). Survival rate in the treatment group was 50%. Of the 21 deceased children, seven (33.3%) died within 1 day, and nine (42.9%) died within the first week after the onset of LTH. One neonate (2.4%) suffered a thromboembolic event (portal vein thrombosis) as an adverse event of rFVIIa treatment. This child survived.

Overall, the median total dose of rFVIIa used for the treatment of LTH in the group of infants and neonates was 300 μg/kg (5th and 95th percentiles were 56 and 2508 μg/kg, respectively). There was no significant difference in the median total rFVIIa dose administered between survivors and nonsurvivors (270 and 300 μg/kg, respectively; $P = 0.202$). The total dose was administered as a single intravenous infusion in 21 infants. The remaining 21 infants received the total dose in two or more

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Table 1 Reason for recombinant activated factor VII administration in infants and neonates

Reason for rFVIIa administration	*N*	%
Nontrauma surgery	7	16.7
Cardiac surgery	5	11.9
Trauma	5	11.9
Intracranial hemorrhage	5	11.9
Oncology	2	4.8
Other	10	23.8
Missing information	8	19.0
Total	42	100.0

rFVIIa, recombinant activated factor VII.

infusions. In the group treated with only one infusion of rFVIIa, the median dose was 200 μg/kg, which was significantly higher when compared with 145 μg/kg (the first dose) in those who received more than one rFVIIa infusion ($P = 0.048$). There was no significant difference in the first rFVIIa dose between survivors and nonsurvivors (median first dose 150 and 200 μg/kg, respectively, $P = 0.092$), nor in the percentage of survivors between group treated with only one rFVIIa dose and the group treated with more than one rFVIIa dose [9/21 (42.9%) versus 12/21 (57.1%); $P = 0.354$].

Following administration of rFVIIa, significant improvements were observed in most recorded laboratory parameters [hematocrit (HCT), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (aPTT); (Table 2)].

There was no statistically significant reduction in requirements for packed red blood cells (PBRCs), fresh frozen plasma (FFP), or other blood products/derivates after rFVIIa administration, but there was a trend to lower frequency of FFP use after rFVIIa administration (Table 3).

Older children

A total of 95 patients over 1 year of age received rFVIIa for the treatment of LTH. Their median age was 10 years, (range – with 5th–95th percentile 1–16 years), and median weight was 30 kg (range – with 5th–95th percentile 6–72.5 kg).

The reason for rFVIIa administration in 43 (45.3%) children was bleeding related to trauma, making it the most frequent cause of LTH among this group, followed by nontrauma surgery in 13 (13.7%), bleeding in oncology patients in 10 (10.5%) and other reasons (Table 4). Survival rate in this group was 71.6%. Among the 27 deceased children, nine (33.3%) died within one day, and 11 (40.7%) died within the first week after the onset of LTH.

Overall, the median total dose of rFVIIa used for the treatment of LTH in this group was 120 μg/kg (5th–95th percentiles were 65–1296 μg/kg). There was no difference in total rFVIIa dose between survivors and nonsurvivors (120 and 160 μg/kg, respectively; $P = 0.078$, Fig. 1). The total dose was administered as a single infusion in 58 (61%) children, whereas the remaining 37 (39%) received the total dose in two or more infusions. In the group treated with only one infusion of rFVIIa, the median dose was 106 compared with 110 μg/kg (median for the first dose) in the group treated with more than one infusion ($P = 0.344$). Nor was there any significant difference in the first rFVIIa dose between survivors and nonsurvivors (median first dose 100 and 120 μg/kg, respectively; $P = 0.195$). However, there was a significant difference in the percentage of survivors between group treated with only one rFVIIa dose and the group treated with more than one rFVIIa dose [46/58 (79.3%) versus 22/37 (59.5%); $P = 0.038$].

Following administration of rFVIIa, significant improvements were observed in most recorded laboratory parameters (Hb, HCT, INR, aPTT, and estimated blood loss; Table 5). There was also statistically significant reduction in requirements for PRBCs and FFP after rFVIIa administration (Table 6).

Recombinant activated factor VII adverse events and mortality

Only one patient (a neonate) with LTH recorded in the SeveNBleeP registry experienced thromboembolic event that was considered to be related to rFVIIa treatment. Thromboembolic events that were not considered to be

Table 2 Summary and comparison of the laboratory test parameters measured prior to and after recombinant activated factor VII administration in infants and neonates

Laboratory parameters	Prior to rFVIIa administration					After rFVIIa administration					Prior–after (i.e., decrease in parameter)		
	N	Mean	Median	5%	95%	*N*	Mean	Median	5%	95%	*N*	Median Δ	*P* value
Hct (%)	22	25.3	25.0	11.8	38.9	20	29.9	28.0	14.1	51.9	19	−3.0	0.031
Platelets ($\times 10^9$/l)	23	142.8	100.0	7.8	407	22	107.3	86.5	4	274	22	6.5	0.270
INR	27	2.6	1.7	0.9	9.6	22	1.7	1.1	0.7	9.1	21	0.3	<0.001
aPTT (s)	25	66.4	56.0	30	157	20	54.6	47.4	28	118	18	8.7	0.005
aPTTR	10	2.2	2.3	0	3.5	10	1.7	1.6	0	3	10	0.4	0.011
Estimated blood loss (ml/kg)	12	37.4	33.5	0	98	12	24.8	6.3	0	105	11	10.0	0.173

aPTT, activated partial thromboplastin time; aPTTR, activated partial thromboplastin time ratio; Hct, hematocrit; INR, international normalized ratio; rFVIIa, recombinant activated factor VII.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Table 3 Summary and comparison of the consumption of considered blood products measured prior to and after recombinant activated factor VII administration in infants and neonates

Consumption of blood products	24 h prior to rFVIIa administration						24 h after rFVIIa administration						
	N	Mean	Median	5%	95%	% nonzero	*N*	Mean	Median	5%	95%	% nonzero	*P* value*
Packed cells (ml)	39	130.6	0.0	0	560	48.7	39	81.9	0.0	0	370	41.0	0.494
Whole blood (ml)	39	26.0	0.0	0	200	10.3	39	6.4	0.0	0	70	5.1	0.389
FFP (ml)	42	84.8	15.0	0	420	59.5	39	51.9	0.0	0	250	38.5	0.059
Cryo (ml)	39	7.1	0.0	0	40	7.7	39	0.3	0.0	0	0	2.6	0.308
PLT (ml)	39	73.8	0.0	0	310	28.2	39	45.5	0.0	0	310	17.9	0.280
PCC (IU)	39	12.8	0.0	0	0	2.6	39	12.8	0.0	0	0	2.6	1.000
Fbg (g/l)	39	0.1	0.0	0	0.5	10.3	39	0.1	0.0	0	0.5	12.8	0.730
AT (IU)	39	65.4	0.0	0	500	12.8	39	66.7	0.0	0	500	15.4	0.742
PC (IU)	39	0.0	0.0	0	0	0.0	39	0.0	0.0	0	0	0.0	1.000

AT, antithrombin; Fbg, fibrinogen; FFP, fresh frozen plasma; PC, protein C; PCC, prothrombin complex concentrate; rFVIIa, recombinant activated factor VII. *Comparison of proportion of patients, who received blood components, measured prior to and after rFVIIa administration.

related to rFVIIa treatment were not specifically recorded in the registry, although all fatal thromboembolic events were recorded. No deaths related to rFVIIa administration were recorded in the registry.

Discussion

This report describes multicenter international experience. Previously, rFVIIa has been safely and effectively used and reported by others in neonates with bleeding risk and/or tendency [23] as well as in infants with active hemorrhage [3]. In case series of 32 infants with mean age of 103 days, 12 received only one dose and remaining 20 patients received two doses of rFVIIa. Mean individual dose reported was 90 μg/kg. Thrombosis related to rFVIIa was reported in 13% of treated infants. Survival rate within this cohort was 34%. Data from SeveNBleeP registry on 42 neonates or infants below 1 year of age showed higher survival rate of 50% with one (2,4%) thrombotic event related to rFVIIa administration when treated with median total rFVIIa dose of 300 μg/kg. Both studies, thus, show that rFVIIa is safe when used in neonates. We were not able to confirm findings of Jen and Shew [3] that treatment with rFVIIa leads to significant decrease of transfusion requirements in neonates, but we were able to see the trend in lowering the need for use of FFP after rFVIIa administration. We speculate that this difference may be due to the fact that in the work of Jen and Shew, there was significantly higher percentage of children with inherited cardiac disease undergoing complicated cardiac surgery procedures, including extracorporeal membrane oxygenation in some of them.

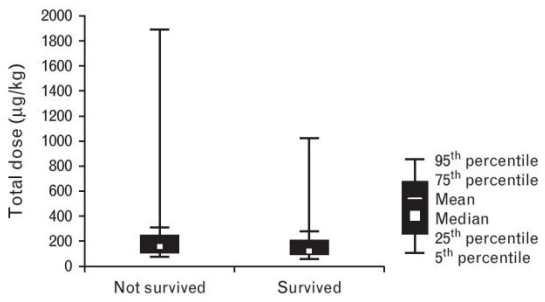
Table 4 Reason for recombinant activated factor VII administration in older children

Reason for rFVIIa administration	*N*	%
Trauma	43	45.3
Nontrauma surgery	13	13.7
Oncology	10	10.5
Cardiac surgery	4	4.2
Intracranial hemorrhage	4	4.2
Gynecology/obstetrics	1	1.1
Orthopedics	1	1.1
Other	19	20.0
Total	95	100.0

In the Australian and New Zealand Haemostasis registry, 694 cases in which rFVIIa was used off-label in 37 participating institutions were reported in 2008 [24]. Although the median age of the patients treated was higher than that in SeveNBleeB registry (58 years), only 6% of patients experienced an adverse event possibly related to rFVIIa and in only two patients, the adverse event reported was probably linked to rFVIIa – both associated with cardiac surgery. Both patients survived and were discharged. Survival rate in this cohort (68%) was similar to our data in the group of older children (71.6%). Significant improvement in laboratory parameters (aPTT, PT/INR, fibrinogen) and decrease in need for administration of RBC units after administration of rFVIIa correlated well with our findings.

Recently published data on rFVIIa off-label use in pediatrics [25] suggest that in 388 pediatric patients, who received rFVIIa mostly but not exclusively for cardiac surgery, this treatment led to significant decrease in usage of RBCs, platelets, FFP, and cryoprecipitate in the 24 h after the first dose for all patients (all *P* values <0.001). Thromboembolic adverse events (TEAs) were reported in 5.4%, but there was no

Fig. 1



Total dose (μg/kg) according to mortality in older children.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Table 5 Summary and comparison of the laboratory test parameters measured prior to and after recombinant activated factor VII administration in older children

Laboratory parameters	Prior to rFVIIa administration					After rFVIIa administration					Prior–after (i.e., decrease in parameter)		
	N	Mean	Median	5%	95%	*N*	Mean	Median	5%	95%	*N*	Median Δ	*P* value
Hct (%)	90	23.3	22.0	13.6	37.5	88	28.5	28.0	18.5	41.0	87	0.0	<0.001
Platelets ($\times 10^9$/l)	89	135.3	110.0	17.5	343	88	121.5	102.5	22.5	305	86	1.5	0.286
INR	71	1.9	1.7	1.0	3.8	68	1.2	1.1	0.7	2.0	66	0.6	<0.001
aPTT (s)	78	61.7	45.7	28.4	180	75	46.0	37.6	24.3	138	72	5.9	<0.001
aPTTR	41	2.4	1.5	0	5.0	41	2.1	1.2	0	5.1	37	0.2	<0.001
Estimated blood loss (ml/kg)	80	40.4	30.0	1.1	110	76	10.3	3.0	0	51.5	75	20.0	0.002

aPTT, activated partial thromboplastin time; aPTTR, activated partial thromboplastin time ratio; Hct, hematocrit; INR, international normalized ratio; rFVIIa, recombinant activated factor VII.

association between TEA and dosing strength of the first dose. Findings in the group of older children within SeveNBleeP registry are compatible with data published by McQuilten *et al.* [25]. However, the higher thrombotic risk in this study compared to our findings may be related to the high percentage of children undergoing cardiac surgery (52.1%) and perhaps also to the younger age of children (median age 12 months compared with median age of 10 years in the group of older children within SeveNBleeP registry).

We are aware of the fact that SeveNBleeP registry does not provide information about eventual thrombotic events that were not considered by the treating physician to be related to rFVIIa administration. This certainly can contribute to lower incidence of thromboembolic adverse event in our cohort compared with data published by others. It must be noted, however, that should such adverse event had occurred, it did not result in death, as it was mandated that all fatal thromboembolic events had to be recorded. The ultimate and most relevant outcome of the treatment of severe, life-threatening bleeding is saving the life of the patient. Thus, the possible nonlife-threatening adverse event should not necessarily be considered as a limitation to the treatment.

The SeveNBleeP was a simple registry and was designed to record only data that would have significant impact on the safety and efficacy of rFVIIa treatment. This, indeed, leads to certain limitations of our report we are fully aware of. As the SevenBleeP registry gathered only records of children treated with rFVIIa, we were not able to compare the results between rFVIIa-treated and nontreated control group. It must also be noted that results we report were not influenced only by rFVIIa administration, but also by the standard treatment with blood products and other medication the patients were given. However, the standard treatment given during first 24 h was not able to control the bleeding; hence, we assume that the change in reported parameters, when comparing 24 h before and after rFVIIa administration, has been significantly influenced mainly by the administration of rFVIIa.

There was a 10-fold increase in the annual rate of off-label use of rFVIIa from 2000 to 2007 (from 2 to 20.8 per 10 000 hospital admissions, $P<0.001$) [26]. The cohort of patients recorded within SeveNBleeP registry adds to the number of relatively sparse reports on the off-label use of rFVIIa in children. As participating centers whose data were analyzed have not selected in any ways the recorded cases of life-threatening bleeding within the analyzed time period, we do not believe that there was any significant bias in patient selection. Indeed, we consider our results to be representative of children with LTH.

This study cannot replace large international randomized clinical trials, but in the absence of data from such trials, data from clinical registries as SeveNBleeP can provide

Table 6 Summary and comparison of the consumption of considered blood products measured prior to and after recombinant activated factor VII administration in older children

Consumption of blood products	24 h prior to rFVIIa administration						24 h after rFVIIa administration							
	N	Mean	Median	5%	95%	% nonzero	*N*	Mean	Median	5%	95%	% nonzero	*P* value*	*P* value**
Packed cells (ml)	95	733.6	560.0	0	2576	71.6	94	432.4	280.0	0	1400	60.6	0.001	0.110
Whole blood (ml)	94	155.6	0.0	0	1069	10.6	94	35.4	0.0	0	119	4.3		0.100
FFP (ml)	95	627.4	500.0	0	2140	70.5	94	422.3	250.0	0	1313	63.8	0.003	0.327
Cryo (ml)	95	14.9	0.0	0	132	9.5	94	12.8	0.0	0	58	5.3		0.270
PLT (ml)	95	224.2	0.0	0	682	40.0	94	134.8	0.0	0	930	29.8		0.141
PCC (IU)	95	40.0	0.0	0	500	5.3	94	10.6	0.0	0	0	2.1		0.244
Fbg (g/l)	95	0.3	0.0	0	1.2	18.9	94	0.1	0.0	0	1	8.5		0.038
AT (IU)	93	191.9	0.0	0	1000	20.4	94	166.0	0.0	0	1000	16.0		0.436
PC (IU)	93	6.5	0.0	0	0	1.1	93	0.0	0.0	0	0	0.0		0.311

AT, antithrombin; Fbg, fibrinogen; FFP, fresh frozen plasma; PC, protein C; PCC, prothrombin complex concentrate; rFVIIa, recombinant activated factor VII. * Comparison of the consumption of blood components measured prior to and after rFVIIa administration. ** Comparison of proportion of patients, who received blood components, measured prior to and after rFVIIa administration.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

insight into the 'real world' use of rFVIIa in critical bleeding in pediatrics.

Conclusion

The major finding of the registry is that rFVIIa is safe in nonhemophilia children treated for LTH. rFVIIa, being administered together with standard treatment measures, appears to reduce blood product requirements in older children; however, the benefit in infants and neonates less than 1 year of age remains unclear. It is possible that in neonates, a larger initial dose may be more effective, reducing number of subsequently required rFVIIa doses.

Acknowledgements

J.B. and P.Ma. were administrators of SeveNBleeP registry. P.Mo. as the chair of Paediatric/Perinatal SSC has overseen the project on behalf of ISTH. J.B. wrote the article. P.Ma. P.Mo., and V.F. revised the article. P.O. was responsible for data validation and analysis. All the authors approved the final version before submission. Cooperating centers are listed below. Clinicians in respective centers collected and recorded data in the registry.

Centers participating in the SeveNBleep Registry are as follows: Centre of Cardiovascular and Transplantation Surgery Brno, Czech Rep. (Dr Jiří Černošek); Dr von Haunersches Kinderspital, University Childrens Hospital Munich, Germany (Dr Karin Kurnik); General University Hospital Prague, Czech Rep. (Dr Olga Černá); Hospital de Pediatría Prof. Dr Juan P. Garrahan, Argentina (Dr Gabriela Sciuccati); Hospital Interzonal de Niños Eva Perón, Argentina (Dr María Elena Sanchez); Hospital Miguel Servet, Spain (Dr Nuria Fernandez-Mosteirin); Hospital S. João de Deus, Portugal (Drs. Daniel Augusto Marques Dias); Children's Hospital Los Angeles, USA (Dr Guy Young); Children's Hospitals and Clinics of Minnesota, USA (Dr Nicole Leonard); Jerusalem-UMC-Pediatric Hematology/Oncology Unit, Israel (Dr Shoshana Revel-Vilk); Pediatric University Hospital, Medical University of Łódź, Poland (Dr Andrzej Piotrowski); Regional Hospital Liberec, Czech Rep. (Dr Ivana Zýková); Rush University Medical Center, USA (Dr Leonard Valentino); St Louis Regional Center for Childhood Bleeding, USA (Dr John Puetz); Teaching Hospital Motol, Prague, Czech Rep. (Drs. Daniel Blažek, Miloš Černý, Martina Pelichovská); Thomayer's Hospital, Prague, Czech Rep. (Dr Martin Prchlík); University Hospital Brno, Czech Rep. (Drs. Michal Klimovič, Dagmar Seidlová, Dan Wechsler); University Hospital Hradec Králové, Czech Rep. (Dr Hana Andrejsová); University Hospital Pilsen, Czech Rep. (Drs. Zuzana Radová, Zuzana Zachová); University Hospital Olomouc, Czech Rep. (Dr Dagmar Pospíšilová); University Hospital Ostrava, Czech Rep. (Drs. Bohumír Blažek, Bořek Trávníček, René Urbanec); University of Florida, USA (Dr Matthew Saxonhouse); University of Minnesota, USA (Dr Marie Steiner).

The SeveNBleeP registry is sponsored by Masaryk University. Masaryk University had no role in the collection or processing of registry data, and had no influence on the management of the registry. From 2005 to 2009, SeveNBleeP registry was endorsed by the Perinatal/Paediatric Subcommittee of SSC ISTH.

Conflicts of interest

The authors stated that they had no interests that might be perceived as posing a conflict or bias.

References

1 Hedner U, Kisiel W. Use of human factor VIIa in the treatment of two haemophilia A patients with high-titre inhibitors. *J Clin Invest* 1983; **71**:1836–1841.
2 Hedner U, Glazer S, Pingel K, Alberts KA, Blombäck M, Schulman S, Johnsson H. Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet* 1988; **19**:1193.
3 Jen H, Shew S. Recombinant activated factor VII use in critically ill infants with active hemorrhage. *J Pediatr Surg* 2008; **43**:2235–2238.
4 Hedner U, Ezban M. Tissue factor and factor VIIa as therapeutic targets in disorders of haemostasis. *Annu Rev Med* 2008; **59**:29–41.
5 Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999; **354**:1879.
6 Palmason R, Vidarsson B, Sigvaldason K, Ingimarsson JP, Gudbjartsson T, Sigurdsson GH, Onundarson PT. Recombinant factor VIIa as last-resort treatment of desperate haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; **56**:636–644.
7 Phillips LE, McLintock C, Pollock W, Gatt S, Popham P, Jankelowitz G, *et al.* Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Anesth Analg* 2009; **109**:1908–1915.
8 Blatný J, Seidlová D, Penka M, Ovesná P, Brabec P, Ševčik P, *et al.* Severe postpartum haemorrhage treated with recombinant activated factor VII in 80 Czech patients: analysis of the UniSeven registry. *Int J Obstet Anesth* 2011; **20**:367–368.
9 Pettersson M, Fischler B, Petrini P, Schulman S, Nemeth A. Recombinant FVIIa in children with liver disease. *Thromb Res* 2005; **116**:185–197.
10 Ranucci M, Isgrò G, Soro G, Conti D, De Toffol B. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII in major surgical procedures: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Surg* 2008; **143**:296–304.
11 von Heymann C, Jonas S, Spies C, Wernecke KD, Ziemer S, Janssen D, Koscielny J. Recombinant activated factor VIIa for the treatment of bleeding in major abdominal surgery including vascular and urological surgery: a review and meta-analysis of published data. *Crit Care* 2008; **12**:R14.
12 Mathew P. The use of rFVIIa in nonhaemophilia bleeding conditions in paediatrics. A systematic review. *Thromb Haemost* 2004; **92**:738–746.
13 Mathew P, Young G. Recombinant factor VIIa in paediatric bleeding disorders: a 2006 review. *Haemophilia* 2006; **12**:457–472.
14 Grizelj R, Vuković J, Filipović-Grcić B, Sarić D, Luetić T. Successful use of recombinant activated FVII and aminocaproic acid in four neonates with life-threatening haemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; **17**:413–415.
15 Abdullah F, Hunter C, Hargrove C, Arnold M, Stein J. Recombinant factor VIIa for treatment of massive liver fracture in a premature infant. *J Pediatr Surg* 2006; **41**:1764–1767.
16 Brady K, Easley R, Tobias J. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) treatment in infants with haemorrhage. *Paediatr Anaesth* 2006; **16**:1042–1046.
17 Chuansumrit A, Nuntnarumit P, Okascharoen C, Teeraratkul S, Suwansingh S, Supapannachart S. The use of recombinant activated factor VII to control bleeding in a preterm infant undergoing exploratory laparotomy. *Pediatrics* 2002; **110**:169–171.
18 Cetin H, Yalaz M, Akisu M, Karapinar DY, Kavakli K, Kultursay N. The use of recombinant activated factor VII in the treatment of massive pulmonary haemorrhage in a preterm infant. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; **17**:213–216.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

19 Logan AC, Goodnough LT. Recombinant factor VIIa: an assessment of evidence regarding its efficacy and safety in the off-label setting. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; **2010**:153–159.
20 Nadkarni PM, Brandt C, Frawley S, Sayward FG, Einbinder R, Zelterman D, *et al.* Managing attribute: value clinical trials data using the ACT/DB client-server database system. *J Am Med Inform Assoc* 1998; **5**:139–151.
21 Nadkarni PM, Brandt CM, Marenco L. WebEAV: automatic metadata-driven generation of web interfaces to entity-attribute-value databases. *J Am Med Inform Assoc* 2000; **7**:343–356.
22 Nadkarni PM, Marenco L. Easing the transition between attribute-value databases and conventional databases for scientific data. *Proc AMIA Symp* 2001;483–487.
23 Puetz J, Darling G, Brabec P, Blatny J, Mathew P. Thrombotic events in neonates receiving recombinant factor VIIa or fresh frozen plasma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; **53**:1074–1078.
24 Isbister J, Phillips L, Dunkley S, Jankelowitz G, McNeil J, Cameron P. Recombinant activated factor VII in critical bleeding: experience from the Australian and New Zealand Haemostasis Register. *Intern Med J* 2008; **38**:156–165.
25 McQuilten ZK, Barnes C, Zatta A. Off-label use of recombinant factor VIIa in paediatric patients. *Pediatrics* 2012; **129**:e1533–e1540.
26 Witmer CM, Huang YS, Lynch K, Raffini LJ, Shah SS. Off-label recombinant factor VIIa use and thrombosis in children: a multicentre cohort study. *J Pediatr* 2011; **158**:820–825; e1.

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

2.2.2 Poporodní krvácení – stav ohrožující dva životy

Na první pohled by se mohlo zdát, že poporodní krvácení nepatří do oblasti zájmu pediatra, resp. dětského hematologa. S tímto tvrzením však chce uchazeč polemizovat. Nebude to jen proto, že v rámci své praxe opakovaně v různých porodnicích pracoval (Obilní trh či porodnice Bohunice v rámci FN Brno, nemocnice Milosrdných bratří rovněž v Brně, či jedna z nejstarších porodnic světa, Rotunda v irském Dublinu), ale zejména proto že poporodní krvácení ohrožuje zaráz dva životy – život matky a život dítěte. Proto zájem pediatra.

Z pohledu hematologického pak uchazeče k poporodnímu krvácení přivedl zájem o život ohrožující krvácení jako taková, administrace výše zmíněných na ŽOK zaměřených registrů a spolupráce s experty jiných odborností (včetně anesteziologů a porodníků) na přípravách národních doporučení. Proto věří, že i oblast poporodního krvácení musí být v této práci zmíněna.

Fyziologická krevní ztráta u porodu je odhadována na 300–400 ml, ovšem kvalifikovaný odhad je v porodnictví obtížný. Je to způsobeno přítomností aminové tekutiny, možným zadržením krve v děloze či dutině břišní a/nebo ztrátami vznikajícími postupně v průběhu protrahovaného či obtížného porodu, zvláště pokud je spojen s porodnickým traumatem. Perinatální krvácení (Peri-Partal Haemorrhage – PPH) je definováno jako krevní ztráta vyšší než 500 ml u spontánního porodu, u císařského řezu vyšší než 1000 ml. O poporodní život ohrožující krvácení (PŽOK) se jedná, pokud krevní ztráta rychle narůstá a přesáhne 1500 ml a je-li spojena s rozvojem klinických a/nebo laboratorních známek tkáňové hypoperfuze. Díky těhotenským kompenzačním mechanismům (zvýšený objem cirkulují krve v těhotenství, těhotenský hyperkoagulační stav a „turniketový“ efekt kontrakce myometria po porodu) je rodička na krevní ztrátu do 1000–1500ml připravena. Pokud však velikost peripartální krevní ztráty převýší kompenzační možnosti organismu a/nebo jsou těhotenství a porod jinak komplikovány, dochází u rodičky k rozvoji poruchy spojené s různou měrou vyjádřenou alterací krevního srážení ale i celkového stavu, vyúsťující do obrazu život ohrožujícího peripartálního krvácení.

Stejně, jako u život ohrožujícího krvácení po traumatu, i u PPH je třeba postupovat standardizovaně a rychle. Proto mají i zde zásadní roli mezioborová doporučení, která je pak třeba rozvést do lokálních „guidelines“. Tento postup, sám o sobě, zachrání řadu životů.

V minulosti bylo častým řešením poporodního krvácení provedení hysterektomie. Tento výkon sice s velkou pravděpodobností krvácení zastaví, zasáhne však nevratně do života ženy. Takový zásah má široky dopad. Nejedná se jen o „anatomickou“ změnu, ovlivněna je i psychická a sociální oblast života. V posledních letech je snaha změnit paradigma přístupu k PPH. Hledají se nové postupy, které je možno předřadit před hysterectomii. Postupy,

jejichž aplikací je možno zachránit nejen život, případně životy dva, ale zachovat i možnost reprodukce, tedy důležitou součást „ženství“ ve všech jeho aspektech. I zde jsou jistě výjimky potvrzující pravidlo. Není například bezpečné zachovávat za každou cenu dělohu tam, kde ona sama je příčinou život ohrožujícího stavu (např. při závažných poruchách placentace), neboť při další graviditě by se stav opakoval, často v ještě závažnější formě. Obecně je však hledání nových cest zvládání PPH správné. I s použitím dat z registru UniSeven se v České republice podařilo získat zkušenost s léčbou této komplikace s použitím rFVIIa a důkladná evidence a analýza jednotlivých případů přispěla bez pochyby ke standardizaci postupů při léčbě PPH. Celkově se za posledních 6 let přístup k PPH změnil a zlepšil natolik, že použití nestandardních a „off-label“ postupů je nyní třeba již ve významně menší míře. To odráží i nová, aktualizovaná doporučení pro léčbu PPH, která se nyní (2017) připravují. Uchazeč si váží si toho, že i na nich se mohl za odbornost hematologie podílet.

2.2.2.1 PŘÍLOHA 22

Kvasnička J, Balík M, Binder T, **Blatný J** et al.

Peripartální život ohrožující krvácení – mezioborové konsenzuální stanovisko.

Vnitřní lékařství. 2012;58(9):661-4.

Význam a stěžejní body publikace:

- první mezioborové doporučení pro léčbu PPH v České republice

Doporučení je podpořeno deseti odbornými společnostmi. Při jeho přípravě uchazeč zastupoval Českou hematologickou společnost a Českou společnost pro trombózu a hemostázu.

ANNEX 22

Kvasnička J, Balík M, Binder T, **Blatný J** et al.

Post-partum haemorrhage – multidisciplinary consensual recommendation

Vnitřní lékařství. 2012;58(9):661-4.

Main points/highlights of the publication:

- first nation-wide recommendation on PPH in CZ

Guidelines were endorsed by ten scientific societies. Candidate was a deputy of Czech Haematology Society and Czech Society on Thrombosis and Haemostasis.

Peripartální život ohrožující krvácení – mezioborové konsenzuální stanovisko

J. Kvasnička[1] za pracovní skupinu M. Balík[2], T. Binder[3], J. Blatný[4], J. Bláha[2], K. Cvachovec[5], V. Černý[6], P. Dulíček[7], J. Feyereisl[8], Z. Hájek[9], P. Janků[10], J. Malý[7], A. Měchurová[8], A. Pařízek[9], M. Penka[11], M. Procházka[12], A. Roztočil[13], V. Řeháček[14], D. Seidlová[15], P. Ševčík[15], J. Valenta[2], P. Ventruba[10]

[1] Trombotické centrum a Centrální hematologické laboratoře, přednosta prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA
[2] Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta doc. MUDr. Martin Stříteský, CSc.
[3] Gynekologicko-porodnická klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.
[4] Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště FDN J. G. Mendla, přednosta prim. MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
[5] Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
[6] Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D.
[7] Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
[8] Ústav pro péči o matku a dítě Praha, ředitel doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.
[9] Gynekologiko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.
[10] Gynekologicko-porodnická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Pavel Ventruba, DrSc., MBA
[11] Oddělení klinické hematologie FN Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.
[12] Porodnicko-gynekologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta doc. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.
[13] Gynekologicko-porodnické oddělení Nemocnice Jihlava, p.o., přednosta prof. MUDr. Aleš Roztočil, CSc.
[14] Transfuzní oddělení FN Hradec Králové, přednosta prim. MUDr. Vít Řeháček
[15] Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.

Souhrn: 22 odborníků z oborů gynekologie a porodnictví, anesteziologie resuscitace a intenzivní péče, hematologie a transfuzního lékařství vypracovalo konsenzuální doporučení k diagnostice a postupu při život ohrožujícím peripartálním krvácení, které stále patří k nejčastějším příčinám mateřské úmrtnosti při porodu. Toto doporučení, které je platné pro Českou republiku, podpořilo celkem 10 odborných lékařských společností. Vychází z nových poznatků platných v této době a je zaměřeno zejména na odstranění nejčastějších příčin krvácení při porodu a na prevenci hemoragického šoku.

Klíčová slova: porod – krvácení – diagnostika – intenzivní péče – hypotonie dělohy – krevní deriváty

Peripartal life-threatening hemorrhage – interdisciplinary consensus opinion

Summary: 22 experts from the fields of gynecology and obstetrics, anesthesiology and resuscitation, intensive care, hematology and transfusion medicine has developed recommendations for diagnosis and procedure for life-threatening peripartum haemorrhage, which is still one of the most common causes of maternal mortality in childbirth. This guidelines, which is valid for the Czech Republic, supported by a total of 10 professional medical societies. There are based on new knowledge applicable at this time and is focused mainly on eliminating the most common causes of bleeding during delivery and prevention of haemorrhagic shock.

Key words: childbirth – maternal bleeding – diagnosis – intensive care – hypotonia of the uterus – blood derivatives

Úvod

Vzhledem k nejednotnému stanovisku, zejména anesteziologů, jak terapeuticky postupovat v případě klinicky závažných případů peripartálního krvácení, kdy byl v minulých doporučeních hematologické a gynekologicko-porodnické společnosti kladen vyšší důraz na diagnostiku koagulopatie a její léčbu, bylo na neutrální půdě mezioborově působící České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně na jaře roku 2011 svoláno jednání odborníků různých medicinských oborů s cílem ujednotit klinickou definici peripartálního život ohrožujícího krvácení a zvolit takový postup, který by více vycházel ze zjištění možné příčiny vyvolávající toto krvácení (ve více než 80 % se jedná o krvácení při hypotonii dělohy) a poté na její eliminaci. Cílem bylo také navázat na některá soudobá mezinárodní doporučení léčby peripartálního krvácení [1–5], zejména na doporučení WHO [6]. Po vzájemném jednání, které v průběhu roku 2011 probíhalo v několika etapách, se nakonec 22 odborníků z oblasti gynekologie a porodnictví, anesteziologie a resuscitace, hematologie a transfuzního lékařství dohodlo na společné formulaci překládaného textu, který nyní uvádí kon-

senzuálně vzniklá rámcová doporučení odborných společností k léčbě tzv. peripartálního život ohrožujícího krvácení (dále jen PŽOK). Ta byla formulována na základě posouzení vědeckých důkazů existujících v čase vzniku dokumentu.

1. Definice a nejčastější příčiny PŽOK

Definice

Peripartální život ohrožující krvácení je definováno jako rychle narůstající krevní ztráta, která je klinicky odhadnuta na 1 500 ml a více a která je spojena s rozvojem klinických a/nebo laboratorních známek tkáňové hypoperfuze.

Příčiny

- primárně nechirurgické (až v 80 % hypotonie/atonie dělohy)
- primárně chirurgické (poruchy odlučování placenty, porodnická poranění apod.)

2. Organizační zásady pro poskytování péče u PŽOK

- každé gynekologicko-porodnické pracoviště musí mít vypracovaný pro PŽOK tzv. **krizový plán** (standardní formalizovaný postup zdravotnického zařízení)
- krizový plán vymezuje organizačně a odborně role jednotlivých členů **krizového týmu** při vzniku PŽOK (nelékařský personál, porodník, anesteziolog, hematolog apod.) a určuje minimální rozsah vybavení pracoviště pro zajištění péče o pacientky s PŽOK

3. Diagnostický a léčebný postup

3.1 Základní neodkladné kroky řešení PŽOK

- identifikace příčiny PŽOK a neodkladné zahájení jejího odstranění
- včasná identifikace tkáňové hypoperfuze a její včasná korekce
- podpora/náhrada orgánových funkcí
- do doby definitivního ošetření zdroje PŽOK je doporučeno během úvodní resuscitace oběhu dosahovat hodnoty systolického krevního tlaku nepřesahující 80–100 mm Hg
- ověření hemokoagulační situace pacientky a cílená terapie průvodní nebo vyvolávající příčiny koagulační poruchy
- pro zhodnocení závažnosti krvácení a poruchy krevní srážlivosti je doporučeno upřednostňovat klinický stav před výsledky laboratorních vyšetření
- profylaxe antibiotiky je doporučena

3.2 Časná fáze PŽOK

Porodník ve spolupráci s porodní asistentkou

- identifikace zdroje krvácení:
  - vyšetření v zrcadlech
  - palpační bimanuální vyšetření
  - vyšetření ultrazvukem
- zhodnocení a zajištění základních životních funkcí
- zahájení monitorace základních životních funkcí
- zahájení oxygenoterapie
- zajištění/kontrola vstupů do krevního řečiště
- zahájení náhrady tekutin/tekutinové resuscitace
- podání uterotonik i.v.
- zvážení následujících postupů:
  - masáž dělohy
  - bimanuální komprese dělohy
  - externí komprese aorty

Doporučená úvodní laboratorní vyšetření

- krevní obraz
- základní koagulační vyšetření (aPTT, PT)
- hladina fibrinogenu
- předtransfuzní vyšetření (krevní skupina, screening nepravidelných protilátek proti erytrocytům, test kompatibility)
- orientační test srážení krve s trombinem (obr. 1)

Anesteziolog

- zhodnocení a zajištění základních životních funkcí
- zahájení/pokračování monitorace základních životních funkcí
- zahájení/pokračování oxygenoterapie
- zajištění/kontrola vstupu do oběhu (doporučeno zavedení minimálně 2 periferních katétrů s co největším průměrem)
- zahájení/pokračování tekutinové resuscitace (krystaloidy a/nebo koloidy; při použití krystaloidů jsou preferovány balancované roztoky, obvyklá výchozí dávka je asi 2 000 ml, u koloidů je obvyklá výchozí dávka 500–1 000 ml)
- zahájení prevence hypotermie

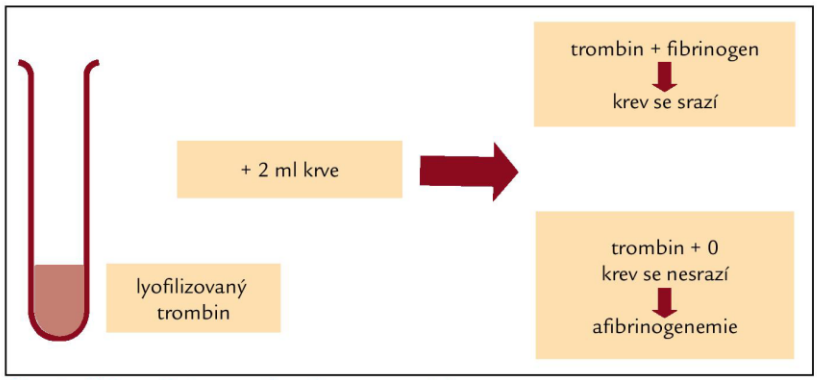
Úvodní požadavky na transfuzní přípravky (dále jen TP)

- plazma (v iniciální fázi zajištění dostupnosti minimálně 4 transfuzních jednotek – dále jen T.U.)
- erytrocyty (v iniciální fázi zajištění dostupnosti minimálně 4 T.U.)

3.3 Doporučený postup u hypotonie/atonie dělohy

Krok 1

a) masáž dělohy



Obr. 1. Orientační test srážení krve s trombinem.

b) uterotonika:
- oxytocin nebo carbetocin
- metylergometrin

c) prostaglandiny
d) digitální nebo instrumentální revize dutiny děložní

Při neúspěchu nastupuje
Krok 2
a) odstranění koagul
b) uterotonika alternativně
c) Bakriho balonkový katetr, případně tamponáda poševní

Při neúspěchu neodkladně
Krok 3
a) chirurgická intervence (postupná devaskularizace dělohy)
- postupný podvaz aa. uterinae a aa. ovaricae
- B-Lynchova sutura dělohy
- podvaz aa. iliacae internae

b) selektivní katetrizační embolizace aa. uterinae (pokud je dostupná intervenční radiologie)
c) zvážení podání rekombinantního aktivovaného faktoru VII (dále jen rFVIIa)

3.4 Indikace k hysterektomii
- pokračující PŽOK přes vyčerpání všech dostupných léčebných postupů
- devastující poranění dělohy
- děloha jako předpokládaný zdroj sepse

4. Podpora koagulace u PŽOK
4.1 Obecné zásady
- v identifikaci typu koagulační poruchy a jejího léčení je doporučena spolupráce s hematologem
- jako základní výchozí postupy k obnovení účinnosti hemostatických mechanizmů organizmu a k podpoře koagulace jsou doporučeny:
  - maximální možná korekce hypotermie
  - maximální možná korekce acidózy
  - korekce hypokalcemie
  - korekce ostatních parametrů systémové homeostázy

4.2 Postupy k obnovení/udržení hemostázy
- **Erytrocyty**
  - cílová hodnota hemoglobinu je doporučena minimálně 70 g/l (výrazná anémie snižuje účinnost mechanizmů hemostázy)
  - doporučený poměr počtu T.U. erytrocytů a plazmy je 1 : 1 až 1 : 1,5

- **Plazma**
  - podání plazmy je doporučeno při klinických známkách krvácení a prodloužení PT a/nebo aPTT na 1,5násobek normálních hodnot či více
  - doporučená minimální úvodní dávka plazmy u PŽOK je 15–20 ml/kg

- **Trombocyty**
  - podání trombocytů je doporučeno u PŽOK při poklesu počtu trombocytů pod 70 × 10^9/l

- **Fibrinogen**
  - podání fibrinogenu je u pacientek s PŽOK doporučeno při poklesu hladiny fibrinogenu pod 1,5–2 g/l
  - úvodní dávka fibrinogenu je doporučována minimálně 40 mg/kg (asi 3 g)
  - při nedostupnosti koncentrátu fibrinogenu lze použít transfuzní přípravky se zvýšeným obsahem fibrinogenu (kryoprotein).

- **Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa)**
  - použití rFVIIa u PŽOK je doporučeno co nejdříve při selhání standardních postupů nebo při předpokladu jejich nedostatečné účinnosti s ohledem na dynamiku krvácení a stav orgánových funkcí
  - cílem včasného podání rFVIIa u PŽOK je především snaha zabránit provedení hysterektomie, pokud to klinický stav a povaha PŽOK umožňuje
  - předpoklady optimální účinnosti podání rFVIIa:
    - fibrinogen > 0,5 g
    - hemoglobin > 60 g/l
    - trombocyty > 50 × 10^9/l
    - pH > 7,2
    - normotermie (nemožnost dosažení uvedených hodnot možnost podání rFVIIa nevylučuje)

  - u stavů PŽOK je doporučována úvodní dávka 90–120 µg/kg i.v.
  - při pokračování krvácení a klinickém předpokladu účinnosti opakování dávky lze zvážit podání dalších dávek rFVIIa

Uvedený konsenzus nyní schválilo a doporučilo 10 odborných lékařských společností: Česká gynekologická a porodnická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně, Česká hematologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně, Česká společnost pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně, Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny České lékařské společnosti J. E. Purkyně, Česká společnost intenzivní medicíny České lékařské společnosti J. E. Purkyně, Česká internistická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně Česká společnost klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně, Česká radiologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně, Česká chirurgická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně a Společnost pro transfuzní lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně.

Poděkování
Pracovní skupina děkuje za podporu a organizační zajišťování celé akce paní MUDr. Štěpánce Soukupové.

Podpořeno RVO VFN 64165.

Použité zkratky
PŽOK peripartální život ohrožující krvácení
aPTT aktivovaný parciální tromboplastinový čas
PT protrombinový čas
T.U. transfuzní jednotka
TP transfuzní přípravek

Literatura

1. Hossain N, Langhoff-Roos J, Paidas MJ. Postpartum hemorrhage. In: Paidas MJ, Hossain N, Shamsi T et al (eds). Hemostasis and thrombosis in obstetrics and gynekology. Chichester, UK: Wiley-Blackwell Publishing Ltd 2011: 167–181.
2. Levi M, Levy JH, Andersen HF et al. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. N Engl J Med 2010; 363: 1791–1800.
3. Rossaint R, Bouilon B, Cerny V et al. Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. Crit Care 2010; 14: 2–29.
4. Walfish M, Neuman A, Wlody D. Maternal haemorrhage. Br J Anaesth 2009; 103: (Suppl I): i47–i56.
5. Binder T et al. Porodnictví. Praha: Karolinum 2011: 1–200.
6. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta. World Health Organization, Geneva: WHO Press 2009: 1–56.

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
http://ukb.lf1.cuni.cz
e-mail: kvasnicka.jan@vfn.cz

Doručeno do redakce: 18. 5. 2012

2.2.2.2 PŘÍLOHA 23

Blatný J, Seidlová D, Penka M et al.

Severe postpartum haemorrhage treated with recombinant activated Factor VII in 80 Czech patients: analysis of the UniSeven registry.

International Journal of Obstetric Anesthesia. 2011;20(4):367-368. Letter to Editor

Impact factor v roce 2011 - 1,395

Význam a stěžejní body publikace:

- 80 žen s život ohrožujícím PPH, 97,5% z nich přežilo
- u 66,2% žen byla provedena hysterectomie. Ty ženy, u nichž bylo před zvažovanou hysterectomií podáno rFVIIa byly signifikantně kratší dobu ventilovány a strávily kratší dobu na JIP. U žen, kde bylo zvoleno podání rFVIIa v dostatečné dávce před zvažovanou hysterectomií, bylo možno v 74,3% případů tento výkon odvrátit

ANNEX 23:

Blatný J, Seidlová D, Penka M et al.

Severe postpartum haemorrhage treated with recombinant activated Factor VII in 80 Czech patients: analysis of the UniSeven registry.

International Journal of Obstetric Anesthesia. 2011;20(4):367-368. Letter to Editor

Impact factor in 2011 - 1,395

Main points/highlights of the publication:

- 80 women with severe PPH analysed, survival rate 97,5%
- in 74,3% of those, who received rFVIIa in adequate dose before considered hysterectomy, the surgery was avoided
- those, who received rFVIIa prior to considered/performed surgery, had shorter ICU stay and shorter time on ventilator

Severe postpartum haemorrhage treated with recombinant activated Factor VII in 80 Czech patients: analysis of the UniSeven registry

Postpartum haemorrhage (PPH), most commonly caused by uterine atony, is a major cause of maternal mortality in developed countries.[1–6] Each year, between 5 and 10 women die from PPH in the Czech Republic; 10 times as many survive life-threatening haemorrhage, but these women may suffer lifelong complications.[7] Recombinant activated factor VII (rFVIIa; Novo-Seven®, Novo Nordisk, Begsvaerd, Denmark) has been frequently used 'off-label' to treat haemorrhage in patients without primary defects of the coagulation system, such as women with PPH.[8–12] Guidelines for rFVIIa use in PPH have appeared in several countries,[4,7,12,13] and clinical registry data supporting its use have been published from Northern Europe[3] and Italy.[5] The UniSeven registry was established in 2004 to collect data on rFVIIa administration in non-haemophiliac patients from the Czech Republic, Slovakia, Slovenia and Hungary. We analysed cases of life-threatening PPH reported in Czech patients included in this registry in order to assess the efficacy and safety of rFVIIa in PPH, and to investigate whether early administration of rFVIIa might prevent hysterectomy and thus preserve fertility.

All cases between 2004 and 2009 in which rFVIIa was used to treat PPH in Czech patients without a primary coagulation defect were identified. Demographic and clinical data were extracted from the selected records (these were incomplete in three cases) and compared in women who received rFVIIa before proposed hysterectomy and those who were given rFVIIa during or after hysterectomy. Treatment with rFVIIa was considered to be effective if the patient survived; saving the uterus was considered to be a secondary benefit of treatment.

A total of 80 women received rFVIIa for the treatment of PPH, of whom 78 (97.5%) survived; the uterus was saved in approximately one-third of patients (26/77 (33.8%) where notes were complete). All patients received standard treatment for life-threatening haemorrhage according to Czech[13] and international recommendations.[14] Individual management of PPH was dependent on the cause, and included treatment of uterine atony, specialized gynaecologic surgery and interventional radiology.[7] Hysterectomy was considered if adequate haemostasis was not achieved with these treatments; in certain cases, rFVIIa was administered before consideration of hysterectomy.

The mean total dose of rFVIIa used for the treatment of PPH was 10.3 mg, and a mean of 1.4 doses were required to control bleeding. One dose was sufficient to stop bleeding in 53 women (66.3%); 21 patients (26.3%) required two doses, four (5.0%) required three doses, and data were missing in two cases. The mean first dose was 106 μg/kg; this dose was significantly lower in women who required more than one dose for effective haemostasis than in those who needed just one dose (mean 96.6 μg/kg vs. 111 μg/kg, $P = 0.048$). Administration of rFVIIa resulted in significant improvements in haemoglobin, haematocrit, platelets, international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, and estimated blood loss. No patient experienced thromboembolic events that were considered to be related to rFVIIa treatment.

Hysterectomy was performed in 51 patients (66.2%), of whom nine (17.6%) received rFVIIa before surgery, 23 (45.1%) received rFVIIa during the procedure, and 18 (35.3%) postoperatively (information not available in one case). In 26 patients, rFVIIa was given before hysterectomy was considered, resulting in successful control of bleeding. Patients who received rFVIIa before proposed hysterectomy received significantly fewer doses than patients who were treated during or after hysterectomy (1.2 vs. 1.6, $P = 0.008$), and had significantly shorter durations of postoperative ventilation and length of stay in the intensive care unit (Table 1).

These results suggest that rFVIIa administration resulted in adequate haemostasis and stabilization of the clinical condition in most women with PPH. The apparent relationship between the size of the first dose and the requirement for repeat doses suggests that a higher initial dose may lead to more rapid and effective haemostasis, and a subsequent reduction in total rFVIIa consumption. It is encouraging that, in a majority of women who were given rFVIIa before planned hysterectomy, sufficient haemostasis was achieved to avert the

Table 1 Duration of ventilation and length of ICU stay

	n	Mean	Median [range]	*P* value
Duration of ventilation (days)				
Group 1	35	1.9	1.0 [0–10]	0.007
Group 2	41	4.1	2.0 [0–27]	
Duration of ICU stay (days)				
Group 1	35	4.5	3.0 [0–19]	0.009
Group 2	41	7.8	5.0 [1–46]	

Group 1: rFVIIa given before hysterectomy considered (hysterectomy performed in 9); Group 2: rFVIIa given during or after hysterectomy. ICU, Intensive care unit.

need for surgery (26/35; 74.3%). It seems reasonable to speculate that, in women who received their first dose during or after hysterectomy, surgery might have been avoided if rFVIIa had been given earlier. We therefore recommend that early rFVIIa treatment be considered along with more conventional approaches for treating PPH, such as gynaecological, surgical and interventional radiology, in efforts to preserve a woman's childbearing potential.

Disclosure

The UniSeven registry is supported by an unlimited educational grant from Novo Nordisk. Novo Nordisk has no role in the collection or processing of registry data, and has no influence on input to the registry.

J. Blatný, D. Seidlová, M. Penka,
P. Ovesná, P. Brabec, P. Ševčík, P. Ventruba
University Hospital and Masaryk University, Brno, Czech Republic
E-mail address: jblatny@med.muni.cz

V. Černý
University Hospital and Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic

References

1. Zhang WH, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Macfarlane A; MOMS-B Group. Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey. *BJOG* 2005;**112**:89–96.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;**367**:1066–74.
3. Alfirevic Z, Elbourne D, Pavord S,, et al. Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: the Northern European registry 2000–2004. *Obstet Gynecol* 2007;**110**:1270–8.
4. Duffy MR. Guidelines for use of recombinant factor VIIa in life-threatening post-partum haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2007;**16**:299–300.
5. Barillari G, Frigo MG, Casarotto M,, et al. Use of recombinant activated factor VII in severe post-partum haemorrhage: data from the Italian Registry: a multicentric observational retrospective study. *Thromb Res* 2009;**124**:e41–7.
6. Franchini M, Franchi M, Bergamini V, Salvagno GL, Montagnana G, Lippi G. A critical review on the use of recombinant factor VIIa in life-threatening obstetric postpartum hemorrhage. *Semin Thromb Hemost* 2008;**34**:104–12.
7. Feyereisl J. Závažné postpartální hemoragie a doporučený postup k léčbě Severe postpartal hemorrhages – treatment guideline. *Ceska Gynek* 2008;**73**:375–6.
8. Segal S, Shemesh IY, Blumental R,, et al. The use of recombinant factor VIIa in severe postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;**83**:771–2.
9. Ahonen J, Jokela R. Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage. *Br J Anaesth* 2005;**94**:592–5.
10. Hossain N, Shamsi T, Haider S,, et al. Use of recombinant activated factor VII for massive postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;**86**:1200–6.
11. Haynes J, Laffan M, Plaat F. Use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2007;**16**:40–9.
12. Welsh A, McLintock C, Gatt S, Somerset D, Popham P, Ogle R. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;**48**:12–6.
13. Binder T, Cvachovec K, Černý V,, et al. Diagnostika a léčba akutního peripartálního život ohrožujícího krvácení – doporučený postup Diagnostics and treatment of acute peripartal life-threatening bleeding – guideline. *Ceska Gynek* 2008;**73**:377–9.
14. Rossaint R, Spahn DR. Trauma: bleeding, coagulopathy and blood component transfusion. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. New York: Springer-Verlag; 2006. p. 255–64.

0959-289X/$ - see front matter
© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.ijoa.2011.07.008

2.2.2.3 PŘÍLOHA 24

Seidlová D, **Blatný J**.

Periparální život ohrožující krvácení – intenzivní péče a hematologická léčba.

Česká gynekologie. 2013;78(4):379-384.

Význam a stěžejní body publikace:

- postgraduální text shrnující dostupné informace a doporučení týkající se PPH zejména z pohledu anesteziologa a hematologa
- rozvíjí a doplňuje výše zmíněné mezioborové doporučení

Uchazeč se signifikantně podílel na přípravě rukopisu.

PŘÍLOHA 24

Seidlová D, **Blatný J**.

Post-partum life threatening haemorrhage – intensive care and haematology management.

Česká gynekologie. 2013;78(4):379-384.

Main points/highlights of the publication:

- postgraduate educational text reviewing available data/evidence mainly from the point of intensivist and haematologist

Candidate significantly contributed to the manuscript.

Peripartální život ohrožující krvácení – intenzivní péče a hematologická léčba

Peripartal life-threating haemorrhage – intensive care and haematological treatment

Seidlová D.[1], Blatný J.[2]

[1]II. ARO, FN Brno, LF MU Brno, prim. MUDr. D. Seidlová, Ph.D.
[2]Oddělení dětské hematologie, FN Brno, PMDV, prim. MUDr. J. Blatný, Ph.D.

ABSTRACT

Peripartal life-threating bleeding is serious and frequent complication comming during the labor. Diagnosis is based on assesment of blood loss and the reason of bleeding. Obstetrical and surgical treatment including invasive radiological methods combining with resuscitation care based on support organ functions and energic susbstitution coagulation components is essential. The aim is to rescue the life of women and to preserv her reproductive ability.

KEYWORDS

peripartal hemorrhage – coagulation disorder – uterine atony – hysterectomy – fibrinogen – rFVIIa

SOUHRN

Peripartální život ohrožující krvácení je závažná a častá komplikace provázející porod. Diagnostika se opírá o stanovení velikosti krevní ztráty a příčiny krvácení, následuje porodnická a chirurgická léčba včetně využití i invazivních radiologických metod v kombinaci s resuscitační péčí založenou na podpoře orgánových funkcí a na míru přizpůsobené razantní substituci koagulačních komponent. Snahou je záchrana života rodičky a zachování jejích reprodukčních schopností.

KLÍČOVÁ SLOVA

poporodní krvácení – porucha koagulace – děložní atonie – hysterektomie – fibrinogen – rFVIIa

Čes. Gynek., 2013, 78, č. 4, s. 379–384

ÚVOD

Peripartální krvácení je celosvětově nejčastější příčinou smrti v souvislosti s těhotenstvím a porodem, v České republice zemře každý rok na peripartální krvácení kolem 7–10 žen. Incidence PŽOK se ve vyspělém světě pohybuje kolem 2–5 % všech porodů [16, 22, 29]. Z tohoto důvodu vzešla z konsenzu českých odborných společností gynekologických, porodnických, anesteziologických, intenzivistických, hematologických a dalších klinická doporučení; byla poprvé publikována v roce 2008 a v roce 2011 byla podrobena revizi, přepracována a vydána jako mezioborové konsenzuální stanovisko pro léčbu peripartálního život ohrožujícího krvácení [3]. V tomto článku jsou specializované gynekologické postupy podány přehledově, autoři se soustředili především na patofyziologii vzniku koagulační poruchy spojené s PPH a celkových komplikací vznikajících na jejím podkladě a prezentují společný pohled intenzivisty a hematologa na léčbu takto závažného stavu.

DEFINICE, PATOFYZIOLOGIE

Fyziologická krevní ztráta u porodu je odhadována na 300–400 ml, ovšem kvalifikovaný odhad je v porodnictví obtížný. Je to způsobeno přítomností amniové tekutiny, možným zadržením krve v děloze či dutině břišní a/nebo ztrátami vznikajícími postupně v průbě-

hu protrahovaného či obtížného porodu, zvláště pokud je spojen s porodnickým traumatem. Peripartální krvácení (peripartal haemorrhage – PPH) je definováno jako krevní ztráta vyšší než 500 ml u spontánního porodu, u císařského řezu vyšší než 1000 ml [7, 21, 25]. Život ohrožující krvácení (PŽOK) je, pokud krevní ztráta rychle narůstá a přesáhne 1500 ml a je-li spojena s rozvojem klinických a/nebo laboratorních známek tkáňové hypoperfuze [3]. Díky matrimoniálním kompenzačním mechanismům (zvýšený krevní volum v těhotenství, těhotenský hyperkoagulační stav a turniketový efekt kontrakce myometria po porodu) je rodička na krevní ztrátu do 1000–1500 ml připravena [25]. Pokud však velikost peripartální krevní ztráty převýší kompenzační možnosti organismu a/nebo jsou těhotenství a porod komplikovány i poruchou koagulace, dochází u rodičky k rozvoji koagulační poruchy spojené s různou měrou vyjádřené alterace celkového stavu vyúsťující k obrazu život ohrožujícího peripartálního krvácení. Příčiny PPH jsou rozličné, nejčastěji jsou nechirurgické a až z 80 % je velká krevní ztráta způsobená děložní hypotonií nebo atonií [2, 3, 4, 7, 16, 19, 21, 29]. Další častou příčinou bývá porodnické trauma nebo poruchy placentace. Koagulopatie vznikající na podkladě rozvoje DIC např. po embolii plodovou vodou nebo při HELLP syndromu jsou poměrně méně časté. Často však jde o různé kombinace výše uvedených mechanismů [2, 3, 4, 7, 16, 19, 21, 29.]

Při masivním krvácení vznikajícím z jakékoli příčiny je kapacita normálních koagulačních procesů limitovaná a při jejím překročení může docházet ke koagulopatii, a tím k dalšímu nekontrolovatelnému krvácení a případně exsangvinaci i u pacientů s primární normální hemostázou. Příčiny podmiňující rozvoj koagulopatie spojené s život ohrožujícím krvácením jsou multifaktoriální a vzájemně propojené [2, 15, 18, 20, 23]. Tkáňové poškození, anoxie a z ní rezultující acidóza spolu s hypotermií aktivují jak koagulační, tak fibrinolytický systém, což vede k dysfunkci a/nebo konzumpci destiček a koagulačních faktorů včetně kalcia. Dochází k aktivaci systémové zánětlivé odpovědi (SIRS). Je narušeno množství celulárních a humorálních mechanismů podílejících se na procesu hemostázy, prohlubuje se koagulační porucha a krvácení progreduje. Zmenšuje se rezerva koagulačních faktorů a trombocytů nutných pro adekvátní srážení. Masivní volumoterapie většinou chladnými roztoky krystaloidů, koloidů nebo aplikací erytrocytárních koncentrátů vede k dalšímu poklesu teploty a k extrémní diluci v té chvíli již omezeného množství koagulačních faktorů a destiček a to celou situaci dále zhoršuje. Preeklampsie, HELLP syndrom, chronická onemocnění primárně s těhotenstvím nesouvisející, jako diabetes mellitus, renální onemocnění nebo primární poruchy koagulace atd., jsou samy o sobě již velmi závažným rizikovým faktorem při vzniku ŽOK [21, 24, 28]. Zároveň je nutno zdůraznit, že rutinní koagulační testy se provádějí za teploty odpovídající normální tělesné teplotě a nereflektují stupeň hemostatické poruchy vznikající in vivo při hypotermii a odrážejí stav koagulace v době, kdy byly odebrány, nikoli v čase, kdy dostáváme výsledky [23, 26, 28].

Terapie ŽOK se opírá o aplikaci krevních komponentů umožňující na míru přizpůsobené podání erytrocytů, destiček, plazmy, fibrinogenu či dalších koagulačních faktorů. Tato strategie je konstruována tak, aby se snížilo riziko vzniku potenciálně škodlivých účinků podání transfuzí a krevních derivátů a odstranění nadbytečných součástí transfuzí. Krevní ztráta a reakce organismu na ni je velmi dynamický proces, do kterého vstupují i fyziologické rozdíly mezi jednotlivci, již podaný objem a druh krevní náhrady, vzniklý stupeň koagulopatie a klinický stav pacienta [23, 26, 28].

Na závěr je třeba zmínit, že příčiny peripartálního krvácení jsou rozličné, často se navzájem kombinují a spolupůsobí a označit jednu konkrétní nozologickou jednotku je velmi obtížné. Do takto již patofyziologicky komplikovaného stavu zasahujeme medicínsky. Rozvoj krvácivých projevů je u rodiček velmi rychlý, děloha představuje obrovskou rannou plochu; riziko exsangvinace v průběhu několika málo minut je extrémně vysoké. Situaci dále komplikuje i nutný ohled na bezpečnost rodícího se dítěte a snaha porodníka o zachování reprodukčních schopností rodičky [3].

Predikce PŽOK je velmi obtížná, existují rizikové faktory, se kterými je spojen častější výskyt PPH: Předchozí abrupce placenty a poruchy placentace, urgentní sectio caesarea, preeklampsie, retence placenty, mediolaterální epiziotomie, mnohočetné těhotenství, operativní vaginální porod, prolongovaný porod (>12 hod) a velký plod (>4 kg), pokles hladiny fibrinogenu [7, 19, 22].

Diagnostika se opírá o gynekologické vyšetření se snahou o lokalizaci krvácení vyšetřením v zrcadlech, palpačně bimanuálně i sonograficky s kvalifikovaným odhadem krevní ztráty, za zhodnocení celkového stavu pacientky. Laboratorní vyšetření mají jen pomocný charakter.

TERAPEUTICKÝ POSTUP

Kontrola krvácení pomocí gynekologických i chirurgických postupů, eventuálně v kombinaci s embolizací přívodných cév, za kontinuálně probíhající celkové léčby, jejímž cílem je normalizace

Tab. 1 **Léčba hypo/atonie**

1. Masáž dělohy	
Revize dutiny děložní	Uterotonika: oxytocin nebo carbetocin Prostaglandiny
2. Odstranění koagul	
Bakriho katétr + tamponáda poševní	Uterotonika
3. a) Selektivní katetrizační embolizace aa. uterinae, při její nedostupnosti: b) Chirugická intervence (postupná devaskularizace dělohy) – postupný podvaz aa. uterinae a aa. ovaricae – B-Lynchova sutura dělohy – podvaz aa. iliacae internae	
Před úvahou o provedení hysterektomie zvážit podání rekombinantního rFVIIa po dosažení dostatečné hladiny fibrinogenu	
4. Hysterektomie	

Tab. 2 **Celková léčba**

1. Udržení a obnova homeostázy	zhodnocení, zajištění a monitorace základních životních funkcí (SpO_2, dechová a pulzová frekvence, EKG, TK, stav vědomí, zornice, diuréza, tělesná teplota)
	kyslík inhalačně: při známkách hypoxie neváhat s tracheální intubací a umělou plicní ventilací
	kanylace min. dvou žilních vstupů k doplnění objemu: 2000 ml krystaloidů, 500-1000 ml koloidů
	prevence podchlazení, zahřívání pacientky i infuzí
	vazopresory při oběhovém selhání, primárně noradrenalin kont. iv: dosažení systolického krevního tlaku 80–100 torr
2. Laboratorní vyšetření	krevní skupina + nakřížení a dodání 4 TU EBR, 4TU CZP
	stanovení KO, PT, aPTT, fibrinogenu
	vhodný biochemický screening (U, krea, AST, ALT, Na, Cl, K, Ca – nejlépe ionizované, ABR)
	bed-side testy (trombelastografie, orientační test srážení krve s trombinem)
3. Založit a vést velmi pečlivě resuscitační záznam s monitorovanými hodnotami a podanými léky a infuzemi podle časové posloupnosti	
4. Krevní ztráta progreduje, pacientka oběhově selhává	Při aktuálně nedostupném skupinovém EBR podat 2 TU EBR 0-Rh(D) neg- a 2 TU CZP (čerstvě zmrazená plazma)
5. Další terapie	Koncentrát fibrinogenu v minimální dávce 3–4 g (40 mg/kg) při poklesu hladiny fibrinogenu pod 1,5–2 g/l
	Erytrocyty: Cílová hodnota Hb je nad 70 g/l. Poměr TU erytrocytárního koncentrátu a CZP je 1:1 až 1,5:1
	CZP: Úvodní dávka je 15–20 ml/kg (cca 4 TU) při klinických známkách krvácení a/nebo prodloužení PT a/nebo aPTT nad 1,5násobek
	Trombocyty: při poklesu pod 70×10^9/l, po podání 1 TU lze očekávat vzestup trombocytů o $20–25 \times 10^9$/l
	Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa, NovoSeven) v dávce 90–120 μg/kg i. v. co nejdříve při selhání nebo nedostatečné účinnosti standardních postupů s cílem zabránit provedení hysterektomie (CAVE není účinný při pH < 7,20)
	Bikarbonát krátkodobou infuzí při poklesu pH < 7,25
	$CaCl_2$ 2 amp. v infuzi iv při S-Ca < 2,25 mmol/l (ionizovaného S-Ca_2+ < 1,2 mmol/l)
	Zvážit podání antifibrinolytik: 1 amp. kyseliny tranexamové (Exacyl) i. v.
6. Hospitalizace na intenzivním lůžku. Pro adekvátní účinnost vazopresorů a monitoraci centrálního žilního tlaku zvážit zavedení centrálního žilního katétru	
7. Je doporučena antibiotická léčba	
8. Velmi úzká spolupráce s porodníkem je nezbytná. Konzultace léčby s hematologem	
9. Snahou je vyhnout se hysterektomii, která představuje krajní řešení	
10. Po stabilizaci koagulačních parametrů a ústupu krvácivých projevů zahájit co nejdříve profylaxi TEN nízkomolekulárními hepariny v trvání min. 6 týdnů	

koagulačních pochodů a stabilizace stavu pacientky. Rozdělení na část chirurgickou a konzervativní, tedy nechirurgickou, je čistě didaktické, nelze je od sebe oddělit. Každé gynekologicko-porodnické pracoviště musí mít vypracovaný pro PŽOK tzv. krizový plán, který vymezuje organizační a odborné role jednotlivých členů krizového týmu, určuje minimální rozsah vybavení pracoviště [3] a je přizpůsoben personálním a technickým možnostem daného zdravotnického zařízení.

Gynekologická diagnostika a léčba

Gynekologická diagnostika a léčba [3] jsou spolu se speciálními porodnickými postupy a medikamenty včetně podání uterotonik plně v rukou porodníka a probíhají současně s konzervativní léčbou. Porodník ve spolupráci s porodní asistentkou musí především identifikovat příčinu a zdroj krvácení a správně odhadnout krevní ztrátu. Základem je vyšetření v zrcadlech, palpační bimanuální vyšetření a vyšetření ultrazvukem. Je nutno odlišit, zda se jedná o krvácení způsobené poruchou koagulace (embolie plodovou vodou), traumatem, nebo ato/hypotonií dělohy. Tyto příčiny se samozřejmě mohou kombinovat. Pokud ovšem nebude dosaženo kontroly zdroje krvácení, je nereálné očekávat zlepšení celkového stavu pacientky.

Při rozvratu koagulace, např. po embolii plodovou vodou, je na místě především celková léčba, která je zmíněna dále, a eventuální okamžité ukončení gravidity s ohledem na záchranu plodu.

V případech **traumatu dělohy a porodních cest** je zásadní odhalení místa traumatu a následné chirurgické řešení. Je nutná pečlivá revize porodních cest a při podezření na poranění dělohy neváhat s laparotomickou intervencí a následným výkonem podle nálezu. S výhodou je možno využít i pomoci intervenční radiologie, pokud je dostupná.

Při poruchách placentace je přístup k pacientce velmi individuální, postup závisí na vlastním nálezu. U komplikovaných stavů je na místě zvážit transport pacientky na adekvátně personálně i technicky vybavené pracoviště.

Pokud je diagnostikována **hypo/atonie dělohy**, je indikováno podání uterotonik i.v. a další léčba v několika krocích, které následují při neúspěchu léčby krokem předchozím. Léčbu hypo/atonie obsahuje v přehledu tabulka 1.

Hysterektomie představuje pro ženu radikální zákrok. Proto by k jejímu provedení mělo být přistupováno velmi uvážlivě: je indikována pouze při pokračující PŽOK přes vyčerpání všech dostupných léčebných postupů nebo u devastujícího poranění dělohy, eventuálně pokud je děloha předpokládaným zdrojem sepse.

Konzervativní – celková léčba [3] je většinou v rukou anesteziologa/intenzivisty, který je přivolán při stanovení diagnózy PŽOK – tedy krevní ztráty převyšující 1500 ml a/nebo při alteraci celkového stavu rodičky.

Dostatečná hladina fibrinogenu (nad 2 g/l!!) má pro obnovení normálního koagulačního stavu naprosto zásadní význam [1, 2, 11, 13, 23, 26]. Není-li k dispozici fibrinogen, je možno podat kryoprecipitát (CAVE! dostatečné množství představuje 12–14 TU kryoprecipitátu s nutností AB0 kompatibility!!) [1]. Okamžitá dostupnost koncetrátu fibrinogenu je v porodnictví nezbytná. Autoři doporučují, aby každé porodnické pracoviště mělo k dispozici minimálně 8 g koncentrátu fibrinogenu. Podání rekombinantního aktivovaného faktoru VII (rFVIIa, NovoSeven) v dostatečné dávce je indikováno v případě, že selhávají standardní postupy a hrozí provedení hysterektomie; podání je možno opakovat. Dostupnost rFVIIa je pro porodnické pracoviště rovněž výhodou. Lze v tomto případě využít i hot-line na jeho dovoz z nejbližší krevní banky, kde je na skladě [6, 24, 25]. Cílem diagnostického a terapeutického postupu je zlepšení celkového stavu pacientky, nikoli normalizace laboratorních hodnot.

Postup při celkové léčbě zachycuje tabulka 2.

ZÁVĚR

PŽOK je závažná a častá komplikace provázející porod. Naprosto zásadní roli v léčbě hraje diagnostika – tedy odhalení a stanovení velikosti krevní ztráty a příčiny krvácení. Pouze velmi rychlá porodnická a chirurgická léčba a využití i invazivních radiologických metod v kombinaci s resuscitační péčí založenou na podpoře orgánových funkcí a na míru přizpůsobené razantní substituci koagulačních komponent může vést k záchraně života rodičky a zachování jejích reprodukčních schopností.

LITERATURA

1. **Ahmed, S., Harrity, C., Johnson, S., et al.** The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage–an observational study. Transfusion Med, 2012, 22, 5, p. 344–349.
2. **Alfirevic, Z., Elbourne, D., Pavord, S., et al.** Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhagie. The northern european registry 2000–2004. Obstet Gynecol, 2007, 110, p. 1270–1278.
3. **Balík, M., Binder, T., Blatný, J., et al.** Peripartální život ohrožující krvácení – mezioborové konsenzuální stanovisko. Čes Gynek, 2013, suppl., s. 38–40.
4. **Barillari, G., Frigo, M., Casarotto, M., et al.** Use of recombinant activated factor VII in severe post-partum haemorrhage: Data

Inzerce A1310113 03 ▶

from Italian Registry A multicentic observational retrospective study. Trombosis Res, 2009, 6, p. 41–47.
5. **Blatný, J., Cvachovec, K., Černý, V., et al.** Zásady podpory koagulace u život ohrožujícího a neztišitelného krvácení – konsenzuální stanovisko. Anest Intenziv Med, 2006, 6.
6. **Blatný, J., Seidlová, D., Penka, M., et al.** Severe postpartum haemorrhage treated with recombinant activated factor VII in 80 Czech patients: analysis of the UniSeven registry. Int J Obstet Anest, 2011, 20, 4, s. 367–368. doi:10.1016/j.ijoa.2011.07.008.
7. **Binder, T.** Šokové stavy v porodnictví. Moderní porodnictví. Praha: Grada, 2008, s. 303–304.
8. **Duffy, MR.** Guidelines for use of recombinant factor VIIa in life-threatening post-partum haemorrhage. Int J Obstet Anesth, 2007, 16, p. 299–300.
9. **Feyereisl, J.** Závažné postpartální hemoragie a doporučený postup k léčbě. Čes Gynek, 2008, 73, 6, s. 375–376.
10. **Haynes, J., Laffan, M., Platt, F.** Use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. Int J Obstet Anesth, 2007, 16, p. 40–49.
11. **Hedner, U.** Mechanism of action, development and clinical experience of recombinant FVIIa. J Biotechnol, 2006, 124, p. 747–757.
12. **Franchini, M., et al.** A critical review on the use of recombinant factor viia in life-threatening obstetric postpartum hemorrhage. Semin Thromb Hemost, 2008, 34, p. 104–112.
13. **Hedner, U.** Mechanism of action, development and clinical experience of recombinant FVIIa. J Biotechnol, 2006, 124, p. 747–757.
14. **Holub, Z., Feyereisl, J., Kabelik, L.** Successful treatment of severe post-partum bleeding after caesarean section using recombinant activated factor VII. Ces Gynek, 2005, 70, p. 144–148.
15. **Hsia, CC., Chin-Yee, IH., McAlister, VC.** Use of recombinant activated factor VII in patients without hemophilia. A meta-analysis of randomized control trials. Ann Surg, 2008, 248, p. 61–68.
16. **Khan, KS., Wojdyla, D., Say, L., et al.** WHO analysis of maternal death; a systematic review. Lancet, 2006,367, p. 1066–1074.
17. **Mannová, J., Petrenko, M., Seidlová, D.** Aktivovaný rekombinantní faktor VII u závažného poporodního krvácení: kazuistiky Prakt Gyn, 2007, 14, 4, s. 171–176.
18. **Mayo, A., Martinowitz, U., Kluger, Y.** Coagulopathy in the critically injured patient. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, 2006, p. 232–243.
19. **Mousa, HA., Cording, V., Alfirevic, Z.** Risk factors and interventions associated with major primary postpartum hemorrhage unres-ponsive to first-line conventional therapy. Acta Obstet Gyn Scand, 2008, 87, p. 652–661.
20. **Rossaint, R., Bouillon, B., Cerny, V., et al.** Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. ccforum.com/content/pdf/cc8943.pdf 2010.
21. **Roztočil, A.** Nepravidelnosti III. doby porodní. Moderní porodnictví. Praha: Grada, 2008, s. 298–301, 307–309.
22. **Rodička a novorozenec** 2008, 2007. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR.
23. **Rossaint, R., Spahn, DR.** Trauma: bleeding, coagulopathy and blood component transfusion. Yearbook of Intensive Care and Emergency Med, 2006, p. 255–264.
24. **Seidlová, D., Blatný, J., Penka, M., et al.** Rekombinantní aktivovaný faktor VII v léčbě závažného poporodního krvácení. Data z registru UniSeven v České republice. Anest Intenziv Med, 2010, 5.
25. **Seidlová, D., Blatný, J.** Konzervativní léčba poporodního krvácení. In Kritické stavy v porodnictví. 1. vyd. Praha, Kamenice: Galén, MCC Publishing, 2012. s. 119–122. ISBN 978-80-7262-949-7.
26. **Spahn, DR., Bouillon, B., Cerny, V., et al.** Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Crit Care, 2013, 17, R76.
27. **Sobieszczyk, S., Breborowiciz, GH., Platicanov, V.** Recombinant factor VIIa in the management of postpartum bleeds; an audit of clinical use. Acta Obstet Gyn, 2006, 85, p. 1239–12347.
28. **Vincent, JL., Rossaint, RB., Ozier, YZDD., Spahn, DR.** Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – a European perspective. Crit Care, 2006, 10, 4, p. 120.
29. **Zhang, W., Alexander, S., Bouvier-Colle MacFarlane, A., MOMS-B Group.** Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogete marker of severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey. BJOG, 2005, 112, p. 89–96.

MUDr. Dagmar Seidlová, Ph.D.
II. ARO, FN
Jihlavská 20
600 00 Brno
e-mail: dseidlova@fnbrno.cz

ČÁST TŘETÍ – TROMBÓZA

3. Trombóza – její diagnostika, léčba a prevence

3.1 Trombofilní rizika a jejich význam v dětském věku

Venózní tromboembolická nemoc (VTE – Venous thromboembolic event) je onemocnění s věkově vázanou incidencí, s nejnižším výskytem v dětství. Podle údajů Kanadského registru žilního tromboembolismu u dětí z počátku devadesátých let dvacátého století byla incidence VTE 5,3/10 000 dětí přijatých do nemocnice (Andrew M, et al., Blood 1994; 83: 1251-12571). Z údajů publikovaných v posledních 10 letech však vyplývá, že tato incidence významně stoupá – v USA o cca 7 % ročně (osobní komunikace Perinatal/Pediatric SSC ISTH). Recentní publikace pak uvádí incidenci 35–55/10 000 dětí přijatých do nemocnice (Monagle P et al. Pediatr Res. 2000; 47: 763-766.). V průběhu zhruba 20 let tedy incidence dětské VTE vzrostla desetkrát! O důvodu tohoto nárůstu můžeme spíše jen spekulovat. Může být ovlivněn tím, že se zvyšuje počet dětí se závažnými diagnózami, že se zvyšuje procento dětských pacientů se zavedeným CVK, že jsme schopni lépe, dříve a častěji správně diagnostikovat VTE u dětí, že došlo k zásadní změně životního stylu (méně pohybu, nárůst obezity, špatné stravovací návyky apod.) a v neposlední řadě se na tomto nárůstu podílí i rekurence dětských VTE, která je zhruba 7 %.

Lokalizace trombóz je u dětí jiná, než u dospělých. Až 80 % VTE u dětí je spojeno se zavedeným centrálním žilním katétrem (CŽK). Zhruba 10 % pak tvoří trombózy renálních žil, následované sinovenózními trombózami a trombózami v jiných lokalizacích. Arteriální trombózy se u dětí vyskytují vzácně, v podstatě téměř pouze po katetrizaci v kardiologii. Na rozdíl od dospělých jsou dětské trombózy lokalizovány častěji do povodí horní duté žíly (HDŽ). To s sebou nese mnohá úskalí v jejich diagnostice, především díky tomu, že oblast HDŽ není dobře a spolehlivě přístupná vyšetření Dopplerovým ultrazvukem s kompresí.

Na rozdíl od dospělých, kde se za idiopatické považuje až 40% všech VTE, je u dětí idiopatických VTE pouze 5%. Až na výjimky lze nalézt 1–2 trombofilní rizika. Dříve jsme se domnívali, že zásadní jsou rizika vrozená. Stále jsme svědky toho, jak některá (zejména soukromá) zdravotnická zařízení extenzivně vyšetřují vrozená trombofilní rizika, aniž by výsledky jakkoli interpretovala. Dle názoru uchazeče je to spojeno nejen se zbytečnou finanční zátěží pro systém zdravotní péče, ale především s neopodstatněnou psychickou traumatizací pacientů a jejich rodin. Téměř každý týden přijde do ambulance našeho pracoviště alespoň jeden požadavek na vyšetření v souvislosti s vrozeným trombofilním rizikem. Minimum z nich je však oprávněných a relevantních. S trombózou jsou totiž u dětí spojena především rizika získaná, nejčastěji ve spojitosti s již zmíněným centrálním žilním katétrem. Pouze méně než 15 % dětských tromboembolií je způsobeno pouze hereditárním trombofilním rizikem. Vrozená rizika TEN tedy u dětí nemají zdaleka takový význam jako u dospělých! Je třeba šířit tuto informaci mezi odbornou i laickou veřejností. Předejdeme

tím nejen neopodstatněným a nepotřebným vyšetřením, ale řadu rodin našich pacientů ochráníme před obavami, ke kterým většinou není reálný důvod.

3.1.2 PŘÍLOHA 25

Blatný J.

Kdy vyšetřovat vrozená trombofilní rizika u dětí?

Transfuze a hematologie dnes. 2011;17(2):69–71.

Význam a stěžejní body publikace:

- zhodnocení relativních rizik (RR) a epidemiologické závažnosti/incidence vrozených trombofilních rizik v populaci
- není důvod vyšetřovat asymptomatické děti do doby jejich pohlavní zralosti
- nasazení HAK (hormonální antikoncepce) není důvodem k vyšetření trombofilních rizik samo o sobě u asymptomatického jedince

Práce shrnuje dostupné znalosti a doporučení pro vyšetření trombofilních rizik u dětí ve formě postgraduálního textu.

ANNEX 25

Blatný J.

When to investigate inherited thrombophilia risk factors in children?

Transfuze a hematologie dnes. 2011;17(2):69–71.

Main points/highlights of the publication:

- relative risks (RR) and epidemiological outcomes of inherited thrombophilia risks on paediatric population assessed
- no need to investigate asymptomatic children for inherited thrombophilia
- OAC is not a reason “per se” to investigate inherited thrombophilia in otherwise asymptomatic girls/young women

Post-graduate text summarizing available knowledge and recommendations regarding inherited thrombophilia risks in children.

Kdy vyšetřovat vrozená trombofilní rizika u dětí?

Blatný J.
Oddělení dětské hematologie Fakultní nemocnice Brno

Souhrn
Incidence VTE u dětí v posledních 20 letech významně stoupá. Na základě publikovaných dat je však patrné, že vrozená trombofilní rizika sama o sobě jsou spojena s méně než 15 % VTE u dětí. Hrají tedy zřejmě daleko menší roli, než jsme se dříve domnívali. Autor kriticky shrnuje mezinárodní a česká národní doporučení zabývající se významem a indikací vyšetřování vrozených trombofilních rizik u dětí.
Klíčová slova: děti, trombóza, trombofilní rizika, hormonální antikoncepce

Summary
Blatný J.: Inherited prothrombotic risk factors in children – when to investigate?

Incidence of VTE in children has increased significantly over the past twenty years. Published data however suggest that inhereted prothrombotic risk factors play a less significant role in paediatric venous thromboembolism than originally presumed. Inherited risk factors alone are deemed to be responsible for less than 15 % of VTE in children. Author critically reviews international as well as Czech national recommendations on the indication of inherited prothrombotic risk factors assesment in children.
Key words: children, thrombosis, prothrombotic risk factors, hormonal contraceptives

Transfuze Hematol. dnes, 17, 2011, No. 2, p. 69–71.

Úvod

Venózní tromboembolická nemoc (VTE) je onemocnění s věkově vázanou incidencí, s nejnižším výskytem v dětství. Podle údajů Kanadského registru žilního tromboembolismu u dětí z počátku devadesátých let dvacátého století je incidence VTE 5,3/10 000 dětí přijatých do nemocnice (1). Z údajů publikovaných v posledních 10 letech však vyplývá, že tato incidence významně stoupá – v USA o cca 7 % ročně. Recentní publikace pak uvádí incidenci 35–55/10 000 dětí přijatých do nemocnice. V průběhu zhruba 20 let tedy incidence dětské VTE vzrostla desetkát. O důvodu tohoto nárůstu můžeme spíše jen spekulovat, avšak může být ovlivněn tím, že se zvyšuje počet dětí se závažnými diagnózami, že se zvyšuje procento dětských pacientů se zavedeným CVK, že jsme schopni lépe a častěji správně diagnostikovat VTE u dětí, že došlo k zásadní změně životního stylu (méně pohybu, nárůst obezity, špatné stravovací návyky apod.) a v neposlední řadě se na tomto nárůstu podílí i fakt, že rekurence dětských VTE je zhruba 7 % (2, 3).

Jaké VTE se u dětí vyskytují?

Až 80 % VTE u dětí je spojeno se zavedeným centrálním žilním katétrem (CŽK). Zhruba 10 % pak tvoří trombózy renálních žil, následované sinovenózními trombózami a trombózami v jiných lokalizacích. Arteriální trombózy se u dětí vyskytují vzácně, v podstatě téměř pouze po katetrizaci v kardiologii (4). Na rozdíl od dospělých jsou dětské trombózy lokalizovány častěji do povodí horní duté žíly (HDŽ). To s sebou nese mnohá úskalí v jejich diagnostice, především díky tomu, že oblast HDŽ není dobře a spolehlivě přístupná vyšetření Dopplerovým ultrazvukem s kompresí.

Co je příčinou VTE u dětí?

Pouze 5 % VTE u dětí jsou idiopatické události. Až na výjimky lze nalézt 1–2 trombofilní rizika. Nejčastější jsou u dětí rizika získaná (až 80 % VTE u dětí je asociováno s CŽK). Pouze méně než 15 % dětských tromboembolií je způsobeno pouze hereditárním trombofilním rizikem. Vrozená rizika TEN tedy u dětí nemají zdaleka takový význam jako u dospělých! V rámci dětského věku jsou pak patrny dva vrcholy na křivce incidence VTE: první v období novorozeneckém a kojeneckém, druhý pak v období dospívání.

Jaká vrozená rizika mají u dětí klinický význam?

Stejně jako u dospělých, není dle současných znalostí třeba za riziko považovat polymorfismus MTHFR (metyltetrahydrofolát reduktázy), který zřejmě nese až 40 % běžné populace. Není tedy zřejmě ani třeba tento polymorfismus vyšetřovat, spíše má význam stanovit hladiny homocysteinu a v případě jejího zvýšení se snažit dietními opatřeními (dodávka vitaminů skupiny B a kyseliny listové) hladinu normalizovat. Nejčastějším vrozeným trombofilním rizikem u dětí, stejně jako u dospělých, je

mutace FV Leiden, následovaná mutací genu pro faktor II (FII G20210A). Klinický význam má i vrozený deficit proteinu C (PC) a proteinu S (PS). Za klinicky nejvýznamnější rizikový faktor je pak považován deficit antitrombinu (AT) Jeho incidence i prevalence je však velmi nízká. Někteří, zejména němečtí autoři, rovněž poukazují na potenciální význam zvýšené hladiny FVIII, FIX, FXI či na elevaci liporoteinu a (Lp(a)). Podle údajů pediatrického standardizačního podvýboru ISTH jsou relativní rizika (RR) pro jednotlivé vrozené anomálie u dětí s první VTE následující: FVL – RR 3,55; mutace genu pro FII – RR 2,64; PC deficit – RR 7,7; PS deficit – RR 5,6; AT deficit – 9,44. Je třeba si však uvědomit, že tímto relativním koeficientem násobíme velmi nízké absolutní riziko, které se u dětí pohybuje v rozmezí 1/10 000 – 1/100 000, v závislosti na věku. Rekurence VTE je dle stejných pramenů u dětí v rozmezí 2–21 %. Obecně lze tedy říci, že ani vrozená rizika s nejvyšším relativním koeficientem nezvýší absolutní riziko dětské VTE nad hodnotu 1/1000 – 1/10 000, tedy nad 1 promile.

Kdy a u koho vyšetřovat v dětském věku vrozená trombofilní rizika?

Jak vyplývá z výše uvedeného, vrozená trombofilní rizika mají většinou u dětí pouze malý klinický význam. Musíme rovněž zvážit fakt, že diagnóza takového rizika se může pro dítě i jeho rodinu stát jistým stigmatem a proto není důvod diagnostiku provádět neopodstatněně brzy a/nebo u širokého okruhu pacientů. V neposlední řadě se jedná o diagnostiku finančně nákladnou a je třeba zvážit i poměr efektivity a ceny takového počínání („cost-effectivity“ a/nebo „cost-benefit“). Doporučení pediatrického standardizačního podvýboru ISTH (Paediatric/Perinatal Standardisation Subcommittee of International Society on Thrombosis and Haemostasis) jsou následující: vyšetřit vrozená trombofilní rizika u dětí, které prodělaly VTE; u zdravých sourozenců takto symptomatických dětí; u rodičů těchto dětí. Není doporučeno vyšetřovat zdravé děti symptomatických rodičů do doby, než dovrší 18 let věku (U. Nowak-Gottl v rámci jednání Perinatal/Paediatric SSC ISTH 2010, osobní komunikace).

Návrh českého konsenzuálního doporučení Společnosti pro lékařskou genetiku a Společnosti pro trombózu a hemostázu (v době odeslání rukopisu ještě nepublikovaná data) nepublikovaná data), vycházející principiálně rovněž z posledního konsenzuálního doporučení ACCP (5), je poměrně “mírnější”. Podle něj je vhodné vyšetřit vrozená trombofilní rizika u dětí s proběhlou VTE a u asymptomatických přímých potomků/sourozenců symptomatických jedinců nebo jedinců se známou mutací. Jedná-li se o zatím asymptomatické děti, měly by být vyšetřeny po 12 roku věku. Toto doporučení i specificky hovoří o vyšetření vrozených rizik TEN u dívek před nasazením hormonální antikoncepce (HAK). Takové vyšeření je doporučeno pouze v případě, že dívka prodělala sama VTE, nebo má pozitivní rodinnou anamnézu VTE u přímých příbuzných. Další části doporučení se týkají dospělých. Vyšetření má být indikováno odborníkem a provedeno v akreditované laboratoři a doporučeno je vyšetřit v těchto indikacích molekulárně geneticky pouze FV Leiden a mutaci genu pro FII. Koagulační metodou se pak vyšetřuje i deficit PC, PS a AT. Mimo toto doporučení je pak na zvážení biochemické vyšetření hladin homocysteinu a Lp(a) a u symptomatických jedinců i vyšetření směřující k vyloučení APS (antifosfolipidového syndromu).

Jak je uvedeno výše v obou doporučeních, děti, které již TEN prodělaly, jsou k vyšetření trombofilních rizik indikovány jednoznačně. Kromě pacientů s klasickým průběhem TEN do této skupiny patří jistě i děti s purpura fulminans (typický projev závažného hereditárního deficitu PC a/nebo PS). Tato vyšetření by měla být provedena co nejdříve po stanovení diagnózy TEN, neboť mohou ovlivnit léčebný postup (substituce PC, AT při jeho deficitu, délka a intenzita antikoagulační léčby u závažných forem trombofilních mutací a podobně). Tam, kde to není možné, je doporučeno vyšetření provést tehdy, kdy jeho výsledek není ovlivněn léčbou (např. stanovení hladin PC, PS nelze provést při léčbě antagonisty vitaminu K). Genetická vyšetření léčbou pochopitelně ovlivněna nejsou.

Proč u malých dětí bez osobní anamnézy VTE nevyšetřovat hereditární trombofilní rizika?

U asymptomatických dětí, které dosud samy neprodělaly žádnou epizodu VTE není dle platných doporučení (5) indikována primární profylaxe VTE. Výjimkou jsou katetrizační výkony na srdci, zejména je-li katétr zaváděn cestou femorální žíly, neboť tento přístup je spojen i u dětí se signifikantním rizikem trombózy. Hepariny toto riziko snižují o alespoň 75 %.

Všechny ostatní výkony, včetně ortopedických, však u dětí není třeba pomocí primární profylaxe VTE zajišťovat a to dokonce ani u těch asymptomatických jedinců, kteří mají známé hereditární trombofilní riziko. (I zde jsou samozřejmě výjimky např. při známém závažném deficitu AT, PC, homozygotní mutaci FV Leiden či FII G20210A a podobně, které jsou však velmi vzácné). Z tohoto pohledu je tedy logické, že asymptomatické děti není třeba vyšetřovat, neboť to pro ně nemá klinický přínos a nevede to ke změně léčebných ani preventivních postupů. Například 5leté dítě s heterozygotní formou mutace FV Leiden, které podstoupí chirurgický zákrok, není indikováno k primární profylaxi VTE po tomto zákroku.

Nabízí se pochopitelně otázka, do kdy je dítě dítětem? V odborné literatuře však jednoznačnou odpověď nenajdeme. Různá doporučení (včetně výše citovaných) hovoří o hranici pohybující se v rozmezí 12–18 let věku. Budeme li se držet doporučení českých, je dostatečné v indikovaných případech dítě vyšeřit po 12 roku věku. S ohledem na to, že k zásadním hormonálním změnám, které jsou pravděpodobně spojeny i se zvýšením trombofilního potenciálu, dochází v období kolem 14. roku věku, je zřejmě vhodné k dětem po 14. roku věku přistupovat již jako k dospělým. Tato úvaha ale není podložena žádnými publikovanými daty a vychází spíše ze zkuše-

ností pracoviště autora. Platná mezinárodní doporučení pouze neuvádí, že by primární prevence TEN u asymptomatických dětí byla indikována. Dle doporučení ACCP konsenzu z roku 2008 by si každé pracoviště mělo vypracovat vlastní klinická doporučení, založená na co nejvyšším stupni evidence, a těmi se při indikaci prevence a léčby VTE řídit. To jistě platí i pro pediatrii.

HAK a rizika TEN

Absolutní kontraindikací HAK (hormonální kombinované antikoncepce) v souvislosti s hereditárními riziky je z hematologického hlediska pouze osobní anamnéza TEN, hereditární deficit PC, PS a AT, případně homozygotní mutace FV Leiden, nebo genu pro FII, nebo kombinace dvou takových heterozygotních forem mutací. Ostatní nálezy, včetně nejčastěji diagnostikované heterozygotní mutace FV Leiden, jsou kontraindikací relativní. Zdá se, že daleko závažnějším rizikem může být např. kombinace HAK s kouřením (zejména u žen nad 30 let), obezitou (BMI nad 30) a/nebo s nálezem pozitivní rodinné anamnézy TEN, bez ohledu na její příčinu či provedená vyšetření. Z toho vyplývá, že u dosud zdravé dívky s negativní rodinnou a osobní anamnézou TEN není důvod indikovat vyšetření trombofilních rizik před nasazením HAK. U zdravé dívky s pozitivní rodinnou anamnézou je naopak takové vyšetření dle českých doporučení indikováno, ale pozitivní nález nemusí nutně znamenat kontraindikaci HAK. Je třeba zhodnotit klinický i laboratorní nález, probrat s dívkou a její rodinou možnosti různých typů a generací HAK a stanovit míru rizika VTE pro danou pacientku. Dívce i rodičům se musí dostat co nejpřesnějších informací, ale rozhodnutí zda jsou ochotni dané riziko podstoupit, je a vždy bude na nich. Výjimkou jsou samozřejmě stavy, kdy se jedná o kontraindikaci absolutní (viz výše). Je totiž třeba si uvědomit, že žebříček hodnot dospívající dívky se může zásadně lišit od žebříčku hodnot ošetřujícího lékaře, a rovněž je vhodné přihlédnout k faktu, že sama gravidita, které má užití HAK zabránit, je stavem významně trombofilním. Není tedy třeba démonizovat hormonální antikoncepci. Je naopak třeba, aby dívka a její rodina našla v lékaři odborníka, který je schopen podat přesnou a vyčerpávající informaci a v rámci současných znalostí pomoci rodině a mladé dívce učinit správné a pro ni co možná nejvíce bezpečné rozhodnutí.

Závěr

Hereditární trombofilní rizika hrají u dětí a mladistvých zřejmě mnohem menší roli, než se dříve zdálo. Není vhodné je podceňovat, ale ani přeceňovat. Získaná trombofilní rizika jsou v pediatrii spojena s daleko vyším rizikem VTE a jsou ve své většině předvídatelná a ovlivnitelná. Role lékaře není v tom, aby rozhodoval za pacienta, ale aby mu/jí poskytl co možná nejpřesnější informace a pomohl tak rozhodnout se správně při respektování hodnot důležitých pro toho kterého jedince.

Literatura

1. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic (VTE) complications in children: first analyses of the Canadian registry of VTE. Blood 1994; 83: 1251-1257.
2. Yang J, Paredes N, Chan AK. Antithrombotic therapy in children with venous thromboembolism. Hamostaseologie 2009; 29: 80-87
3. Vu LT, Nobuhara KK, Lee H, et al. Determination of risk factors for deep venous thrombosis in hospitalized children. J Pediatr Surg 2008; 43: 1095-1099.
4. Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia registry. Pediatr Res 2000; 47:763-766.
5. Antithrombotic and thrombolytic therapy, 8th Ed: ACCP Guidelines. Chest 2008; 133: Suppl. 67S- 968 S.

MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
Oddělení dětské hematologie, Fakultní nemocnice Brno
Černopolní 9
664 34 Brno
email: jblatny@med.muni.cz

Doručeno do redakce: 22. 3. 2011
Přijato po recenzi: 29. 4. 2011

3.2 Léčba a prevence trombózy u dětí

V rámci dětského věku jsou patrny dva vrcholy na křivce incidence VTE: první v období novorozeneckém a kojeneckém, druhý pak v období dospívání. Pro první je důvodem nejčastěji nezralost případně perinatální patologie, s ní spojené léčebné intervence a zavádění CŽK. Druhý vrchol v období dospívání je dán tím, že z dítěte se stává dospělý; roli hrají zejména hormonální změny, které jsou spojeny i se změnami krevního srážení. U dívek pak přispívá HAK, která je sama o sobě, bez ohledu na další faktory, trombofilním rizikem. Relativní riziko (RR) spojené s užíváním kombinované HAK se pohybuje od 3-7; 7 v prvním roce užívání, 3 po 5 letech užívání HAK (Cameron et al. Pediatrics. 2011; 127(2); 347-357.) Toto RR je tedy vyšší, než u většiny vrozených trombofilních rizik, nicméně s ohledem na absolutní incidenci VTE v populaci dětí a dospívajících nepředstavuje epidemiologický významnou hrozbu.

Léčba dětí, u nichž už k VTE došlo, má svá specifika. V posledních letech u dospělých široce zaváděná tzv. „nová perorální antikoagulancia“ – (NOAC – New Oral AntiCoagulants) zatím nejsou registrována pro děti, byť potřebné klinické studie probíhají (i na pracovišti uchazeče). Pro léčbu VTE u dětí se tedy stále používají nejčastěji klasické preparáty: hepariny (UFH – unfractionated heparins, LMWH – low molecular-weight heparins) a kumariny. Nejkomplexnějším doporučením pro léčbu a prevenci VTE u dětí je tzv. „ ACCP – consensus“, doporučení American College of Chest Physicians. Je proto ctí, že publikace pracoviště uchazeče o léčbě dětí s VTE pomocí kontinuální infuze LMWH byla ve vydání ACCP konsensu z roku 2012 citována.

Léčba VTE u dětí bývá vždy zahajována hepariny. LMWH byly vyvinuty proto, aby je bylo možno podávat podkožně (s.c.) bez nutnosti monitorace. Mají delší poločas, než UFH. Později se ukázalo, že jsou spojeny i s nižším rizikem krvácení, než klasické nefrakcionované hepariny. LMWH se tak staly léčbou volby dětské VTE. Pracoviště uchazeče se již déle než 15 let zabývá možnostmi alternativního použití LMWH. Zaměřili jsme se zejména na možnost jeho podávání ve formě kontinuální infuze. Jakkoli se tato změna může zdát triviální, otevírá pro léčbu (zejména malých) dětí další možnosti.

S.c. aplikace léků je pro děti bolestivá a u malých dětí navíc limitovaná velmi omezeným tělesným povrchem. Podávat s.c. léčbu LMWH po dobu několika týdnů např. u nedonošeného novorozence se sinovenózní trombózou (CSVT – Cerebral SinoVenous Thrombosis) není v podstatě možné. Ředění velmi malých dávek LMWH pro s.c. podávání u dětí s malou hmotností s sebou nese nezanedbatelné riziko pochybení a předávkování. U kriticky nemocných dětí navíc nelze spoléhat na ideální vstřebávání z podkoží, jehož tloušťka je často alterována, a dítě tak může být vystaveno zbytečně vysokým maximálním hladinám LMWH (a s tím spojenému zvýšenému riziku krvácení), ale i zkrácení poločasu léku (a s tím spojenému zvýšenému riziku recidivy VTE).

U většiny kriticky nemocných dětí navíc existuje nějaká forma permanentního žilního vstupu. Kontinuální infuze se tak nabízí jako ideální varianta, která zvyšuje bezpečí i komfort dítěte. Neplatí to jen u dětí na novorozenecké JIP. Podobně na tom jsou např. onkologičtí pacienti. Každý vpich, kterého mohou být v průběhu dlouhé a náročné léčby ušetřeni, se „počítá“. Stabilní hladina antikoagulačního léku (LMWH) bez výkyvů oběma směry navíc dle názoru uchazeče významně zvyšuje bezpečnost antikoagulace u dětí, které často během léčby základního onemocnění provází trombocytopenie, či musí podstupovat náročné chirurgické, nebo neurochirurgické výkony.

Na základě pilotních projektů (jejichž výstupy jsou i publikace v přílohách této práce) jsme ve spolupráci s Klinikou dětské onkologie FN Brno připravili specifická doporučení pro diagnostiku a léčbu VTE u onkologických pacientů. Podobná doporučení byla vypracována i pro neonkologické dětské pacienty na zbývajících odděleních Dětské nemocnice FN Brno. Uvedená doporučení jsou k dispozici ve sdílených databázích FN Brno a na vyžádání mohou být a byla poskytnuta i jiným pracovištím.

Léčba kumariny může být u dětí problematická. U kojenců a malých dětí hladina léku a s ní i hodnoty INR (Inernational Normalized Ratio) protrombinového času často kolísají v závislosti na stravě. Opakované a frekventní kontroly nestabilních hladin léku spojené s nutností žilních odběrů jsou pro dítě i rodinu velkou zátěží. U malých dětí proto často bývá nejen vlastní léčba VTE, ale i sekundární prevence recidivy řešena s pomocí LMWH. U větších dětí, kde je možno bez potíží kumariny použít, je perorální léčba jistě výhodou. Jakmile budou dokončeny potřebné klinické studie s použitím NOAC, bude nejspíše i u dětí počet jejich indikací narůstat.

Jak bylo uvedeno výše, především raný dětský věk je spojen se specifickými lokalizacemi VTE. Stejně jako již zmíněná CSVT, je zejména u nedonošených a rizikových novorozenců a kojenců relativně častá i trombóza renálních žil. Podle některých prací tvoří až 10% všech trombóz v dané věkové kategorii. Absolutní počty případů jsou však s ohledem na incidenci VTE u dětí, nízké. U obou zmíněných závažných trombotických příhod je třeba jejich včasné odhalení a správná léčba, jinak mohou dítě ohrozit na životě. Tomu mají pomoci specifická doporučení. Jedno z nich je i přílohou této práce.

Jak bylo opakovaně zmiňováno, trombóza u dětí se od trombózy od dospělých liší. Poslední zásadní odlišnost, kterou je vhodné uvést, je odlišný přístup k primární prevenci. LMWH se staly jedním z nejčastěji předepisovaných léků, protože velká většina hospitalizovaných chirurgických i interních dospělých pacientů je užívá právě z důvodů primární prevence TEN. U dětí je tento stav zásadně odlišný. V podstatě jediným důvodem k primární prevenci VTE u asymptomatického dítěte je arteriální katetrizace v kardiologii. Ani rozsáhlé ortopedické výkony u dětí nejsou, na rozdíl od dospělých, indikací k primární prevenci TEN. Nabízí se samozřejmě otázka, do kdy je člověk dítětem a zda je tato hranice

u všech stejná. Na tuto otázku zatím nikdo nedal odpověď. Ve své praxi se proto řídíme tím, že rozdíly mezi koagulací dětí a dospělých jsou dány především rozdíly hormonálními. Proto k dětem s projevy pohlavního zrání resp. zralosti již přistupujeme jako k dospělým. U děvčat se tato hranice pohybuje kolem 12-14 roku věku, u chlapců o cca o 2 roky později. Je to však klinické rozhodnutí víceméně na základě empirie a nepodporují ho žádná jednoznačná EBM data. Specifická opatření pak platí pro děti s deficitem AT (antitrombinu) a PC (proteinu C) a pro děti s homozygotní či dvojitě heterozygotní formou mutace FV a FII. Tyto děti však často projeví symptomy VTE již v první či druhé dekádě života a bývá u nich pozitivní rodinná anamnéza.

Sekundární prevence recidivy je u dětí ošetřena podobně, jako u dospělých. Doporučení pro sekundární prevenci, která pracoviště uchazeče používá a která byla zmíněna výše v komentářích, či v jednotlivých přílohách, jsou vždy v souladu s aktuálním vydáním ACCP konsensu.

3.2.1 PŘÍLOHA 26

Blatný J, Fiamoli V.

Treatment of deep vein thrombosis with continuous intravenous infusion of LMWH in children – an alternative to subcutaneous application when needed.

Vnitřní lékařství. 2009; 55(3):227–232.

Význam a stěžejní body práce:

- srovnání efektu a bezpečnosti léčby VTE u dětí pomocí LMWH podávaného subkutánně (s.c.) a ve formě kontinuální infuze (CI). Nejednalo se o randomizovanou studii
- před zahájením léčby VTE byla provedena vyšetření trombofilních rizik.
- žádné z dětí v souboru nebylo zcela prosté trombofilních rizik, ať už získaných či vrozených. VTE je u dětí jen zřídka idiopatická
- léčba dětí CI LMWH byla kratší a účinnější, než u dětí léčených s.c. LMWH;

Pilotní projekt podpořil hypotézu, že léčba VTE u dětí pomocí CI LMWH je minimálně stejně bezpečná a účinná, jako standardní léčba s.c. Existují skupiny dětí, pro něž to může být benefitem. Práce byla citována v ACCP konsensu 2012.

ANNEX 26

Blatný J, Fiamoli V.

Treatment of deep vein thrombosis with continuous intravenous infusion of LMWH in children – an alternative to subcutaneous application when needed.

Vnitřní lékařství. 2009; 55(3):227–232.

Main points/highlights of the publication:

- LMWH treatment of DVT in children compared between those, who had s.c. and who had CI (continuous infusion) administration of LMWH
- thrombophilia risk factors assessed in all children prior to the treatment
- all children had at least one risk factor (either acquired, or inherited)
- when LMWH administered via CI, the treatment was shorted and more effective

Pilot project results supported hypothesis, that CI administration of LMWH is safe and non-inferior to standard s.c. administration. There are certain groups of patients, who may benefit from same. Publication was cited in ACCP consensus 2012.

Treatment of deep vein thrombosis with continuous intravenous infusion of LMWH in children – an alternative to subcutaneous application when needed

J. Blatný, V. Fiamoli

Department of Clinical Haematology, Children's University Hospital Brno, head prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Summary: Incidence of thrombosis is age dependent with the lowest risk in the childhood. Children mostly suffer from vein thrombosis. Incidence of thrombosis in children is only 0.07/10 000, but it increases among hospitalized children (3.5/10 000). Subcutaneous administration of low molecular weight heparin (LMWH) is preferred treatment of deep vein thrombosis in children. In this study we present group of 33 children with deep vein thrombosis, who were treated with LMWH for their first thrombosis from 2003 till 2006. Twenty-one (63.6%) patients were treated with LMWH by continuous infusion and 12 (36.3%) patients by subcutaneous injection. Duration of the treatment with LMWH was modified in accordance with the course of thrombosis (monitored by Doppler ultrasound with compression) with median of 15 days in patients treated by continuous infusion and 18.5 days when treated subcutaneously. Median dose of LMWH for intravenous and subcutaneous application was 240 IU/kg/24 h and 215 IU/kg/24 h respectively. The administered dose of LMWH was modified to achieve and maintain required therapeutic antiXa level within the range of 0.5–1 IU/ml. The treatment with continuous infusion led to total recanalisation of the occluded vein in 3 cases (14.3%), partial recanalisation was achieved in 15 (71.4%) patients. Three (14.3%) patients were without any recanalisation. The treatment by subcutaneous injection led to total recanalisation of the vein in 4 cases (33.3%), partial recanalisation was seen in 4 (33.3%) patients. Four (33.3%) patients were without any recanalisation. The difference in the outcomes of the therapy between both groups appears to be statistically significant (p = 0.041, nonparametric Mann-Whitney test). We have not noticed any severe adverse event of the treatment in any of our patients. Our results support the hypothesis that the treatment of DVT with continuous infusion of LMWH might be efficient and safe alternative to subcutaneous application in those children in whom we want to avoid subcutaneous administration from certain reasons.

Key words: deep vein thrombosis – LMWH – thrombosis – antiXa

Léčba trombózy u dětí pomocí kontinuální intravenózní infuze – možná alternativa k subkutánnímu podání tam, kde je třeba

Souhrn: Incidence trombózy je věkově závislá, s nejnižším rizikem v dětství. Děti většinou trpí trombózou žilní. Její výskyt je v běžné dětské populaci 0,07/10 000, mezi hospitalizovanými dětmi pak ve vyšším počtu 3,5/10 000. Při léčbě hluboké žilní trombózy u dětí je preferován nízkomolekulární heparin (LMWH). Nejčastější formou podání LMWH je subkutánní aplikace. V naší práci prezentujeme soubor 33 dětí s hlubokou žilní trombózou, které byly v letech 2003–2006 léčeny pomocí LMWH pro první žilní trombózu. Dvacet jedna (63,6%) pacientů bylo léčeno nízkomolekulárním heparinem kontinuální infuzí. Dvanáct (36,3%) pacientů bylo léčeno LMWH subkutánní aplikací. Délka léčby LMWH byla modifikována dle vývoje trombu (monitorace Doppler sono s kompresí). Průměrná délka léčby u pacientů, kterým byl LMWH podáván kontinuální infuzí, byla 18,7 dní, medián 15 dní. U pacientů léčených LMWH subkutánní aplikací byla průměrná délka terapie 28,2 dní, medián 18,5 dne. Průměrná podávaná dávka LMWH na kg a den u pacientů léčených kontinuální infuzí byla 250,7 IU/kg/24 hod, medián 240 IU/kg/24 hod, u pacientů léčených LMWH subkutánní aplikací potom průměrná dávka 223,1 IU/kg/24 hod, medián byl 215 IU/kg/24 hod. Dávka LMWH byla v průběhu terapie upravována dle hodnot antiXa k udržení požadované terapeutické hladiny 0,5–1 IU/ml. Během podávání LMWH kontinuální infuzí byla hluboká žilní trombóza kompletně odstraněna u 3 (14,3%) pacientů a alespoň částečně odstraněna u 15 (71,4%) pacientů. U 3 (14,3%) pacientů nebyla odstraněna vůbec. U pacientů léčených subkutánně byla trombóza kompletně odstraněna ve 4 (33,3%) případech, u 4 (33,3%) pacientů jen částečně a u 4 (33,3%) pacientů odstranění trombózy nedošlo. Rozdíl ve výsledku léčby se vzhledem ke způsobu podání LMWH jeví jako statisticky významný (p = 0,041, test Mann-Whitney). Krvácení jako nežádoucí účinek léčby LMWH jsme v našem souboru nezaznamenali. Tato práce má upozornit na fakt, že intravenózní léčba hluboké žilní trombózy u dětí formou kontinuální infuze LMWH může být bezpečnou a efektivní alternativou léčby subkutánní tam, kde je to zapotřebí. Je spojená s kratším poločasem LMWH, může být využita zejména u hospitalizovaných dětí s permanentním intravenózním přístupem a u těch, které jsou ohroženy rizikem krvácivých komplikací.

Klíčová slova: hluboká žilní trombóza – LMWH – trombóza – antiXa

Introduction

The incidence of VTE – venous trombembolic event (deep vein thrombosis, pulmonary embolism) is age dependent with the lowest risk occurring in children [1–3]. The estimated incidence of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) in the general pediatric population is 0.07/10 000 and 5.3/10 000 among hospital admissions [4–6].

DVT/PE develops in children often as a secondary complication of other

underlying disorders or in children with hereditary prothrombotic risks [7]. Idiopathic VTE occurs in less than 1% of newborns and in less than 5% of children compared to approximately 40% of adults [7–10]. Children less than one year of age and teenagers are at higher risk for VTE [7,8,10].

Patients with hereditary prothrombotic risk factors in heterozygous form and without any other acquired prothrombotic risk factors, which might potentiate each other, have very seldom their first thrombosis during childhood. Whereas patients with risk factors in homozygous form or with combination of same in heterozygous form have thrombosis during early childhood frequently [11].

The most frequent acquired prothrombotic risk factors in children are malignancy, indwelling central venous lines (CVL), prematurity in neonates, sepsis, surgery – especially orthopaedic, injury or trauma including burns, hormonal therapy, vascular anomalies, autoimmune diseases, endocrine diseases and nephrotic syndrome.

Low molecular weight heparin (LMWH) is currently the standard treatment of DVT in children for its more predictable pharmacokinetics and better bioavailability than unfractionated heparin [12]. It is also associated with lower risk of heparin induced thrombocytopenia (HIT), bleeding and/or osteoporosis [13]. Another alternatives include unfractionated heparin, coumarins, pentasacharides and under specific circumstances also thrombolytics.

Patients and Methods

In The Children's University Hospital Brno there were 45 children treated for venous thrombosis with LMWH from 2004 till 2006. We excluded 3 children with superficial vein thrombosis, 5 children who died because of their underlying disease during the treatment, 1 patient who has not had thrombophilia screening done, 1 patient who was transferred to another hospital with no sufficient feedback regarding his treatment outcome, 1 patient who was referred from regional hospital and his medical records were not complete and 1 patient who was treated by local thrombolysis. We assessed 33 patients treated by LMWH for deep vein thrombosis. Twenty one of them were treated by continuous infusion (CI). Twelve (57.1%) of them were boys and 9 (42.9%) were girls. Twelve patients were treated by subcutaneous (SC) application, 8 (66.7%) girls and 4 (33.3%) boys. The age range varied from newborns to 18 years and was comparable in both groups (Fig. 1).

Low molecular weight heparin was administered to patients by intravenous (IV) pump Infusomat (Braun, Firana, Ivac) at the dose of 80 IU/kg/8 h diluted in normal saline. Rate of infusion was 1 ml per hour. Continuous infusion was interrupted maximally for 2 hours and only in exceptional situations such as Doppler ultrasonography. Second group was treated with s.c. injection standard way. The chosen starting dose (240 IU/kg/24 h) was the recommended therapeutic dose for dalteparin, which we have used in all of our patients. In patients younger 5 months we used the same initial dose. Further dosing was tailored individually for each patient to reach the required antiXa level. The study, including genetic investigation for inherited thrombophilia risks was authorized by local ethical committee.

Before starting the treatment our aim was to perform full thrombophilia work-up in all patients. Blood samples were taken by qualified nurses into the Sarstaedt tube as requested by Standard operational procedures valid in University Hospital Brno at the time of the investigation. (University Hospital Brno is certified in accord with the norm ISO 9000:2001.)

These tests were performed: antithrombin plasmatic level assessment (Accucolor AT III Kit, Trinity Biotech, Ireland); assessment of mutation F V Leiden by PCR method (East-Port Praha, The Czech Republic); assessment of mutation FII G20210A by PCR method (East-Port Praha, The Czech Republic); assessment of polymorphisms of methylentetrahydrofolate reductase by PCR method (East-Port Praha, The Czech Republic); protein C plasmatic level assessment (Sta Staclot protein C, Diagnostika Stago, France); protein S plasmatic level assessment (Asserachrom Total protein S, Sta Staclot Protein S, Diagnostika Stago, France); homocystein plasmatic level assessment (Homocystein Bio-Rad, Bio-Rad Laboratories, USA); lipoprotein a plasmatic level assessment (Lpa Roche, Roche, Switzerland).

Deep vein thrombosis was diagnosed with Doppler ultrasonography (Siemens, type Antarez, linear probe VFX 15–3, 10MHZ), increased D-dimmer level (STA Liatest D-Di, Diagnostica STAGO, France) and by clinical examination: tenderness, pain and swelling at the site of thrombosis, positivity „plantar" sign and/or positive Hommans sign when applicable.

Efficiency of the treatment was monitored by the regression of clinical symptoms which were assessed and recorded during regular ward rounds, as well as by repeated Doppler ultrasonography (week 1, week 2 and week 6 after the diagnosis of the thrombosis) together with D-dimmers testing. AntiXa levels (Coamatic Heparin, Chromogenix, Italy) were monitored daily at least during first five days of the treatment, but majority of the patients had longer monitoring of antiXa levels.

In patients treated by continuous infusion samples for antiXa level measurements were taken twelve hours after dose adjustment and/or change and in patients treated by subcutaneous injection 3–4 hours after application following such a change. In accord with those levels the dose of LMWH was modified to keep antiXa within required intervals. The aim was to achieve as stable as possible antiXa level.

Platelet levels were monitored during the whole time of the treatment to

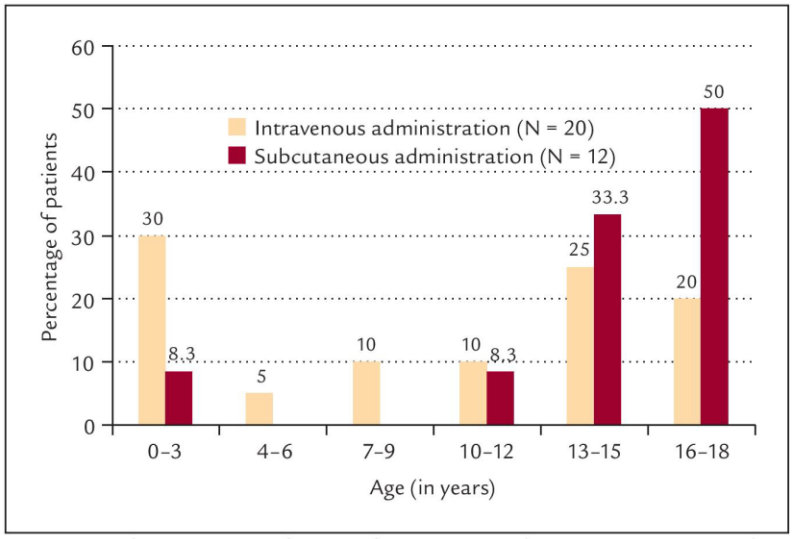


Fig. 1. Age of patients according to administration of LMWH (percentage of patients).

	N	Average	Median	Minimum	Maximum	p – level
intraveous administration	21	18.7	15.0	5.0	444.0	0.726
subcutaneous administration	12	28.2	18.5	6.0	94.0	

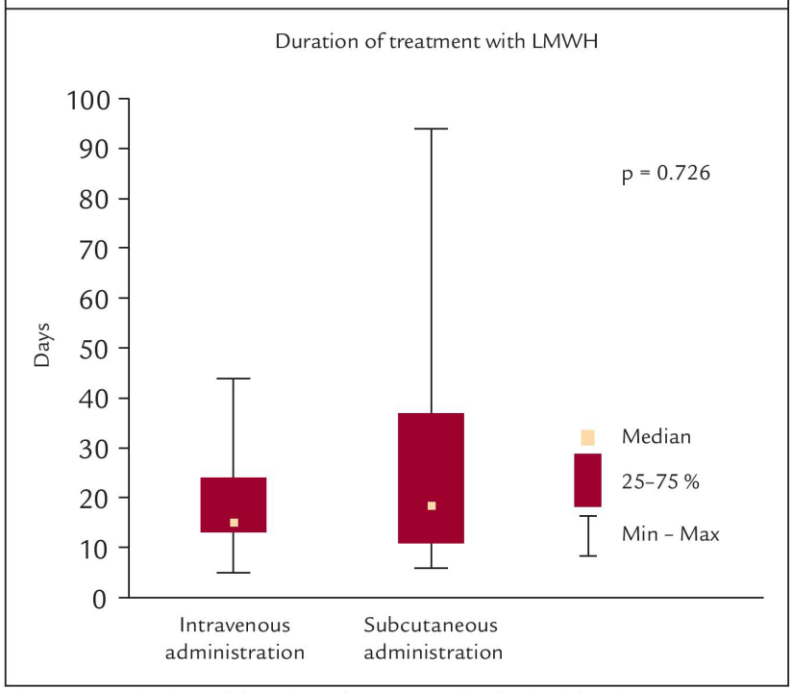


Fig. 2. Sumarization of duration of treatment (in days) with LMWH.

avoid possible bleeding complications in patients with low platelets treated with heparins. None of the patients in both groups had a kidney disorder therefore there were no supposed differences in antiXa clearance. Liver tests were not monitored regularly and/or intentionally in our patients. The treatment with LMWH was stopped when recanalisation of the vein was achieved or the thrombus has been organised and unchanged during two consecutive Doppler ultrasound examinations. Patients were then switched to prophylactic treatment for at least 3 months to prevent re-occurrence of the thrombus. The safety of the treatment was clinically assessed by nurses who recorded possible bleeding or other adverse events related to the LMWH into patients charts.

No patients were treated with thrombolytics or other anticoagulants than those, mentioned above.

Statistics – methods and data processing

Descriptive statistics such as mean, median, minimum and maximum values were used for comparison of duration of treatment, dose of LMWH and level of antiXa. Differences between continuous variables were tested using nonparametric Mann-Whitney test whereas for assessment of associations between categorical variables Spearman test for frequency tables was used. As a level of statistical significance $\alpha = 0.05$ was adopted. Graphical visualization was performed using box-plots generated by software STATISTICA for Windows 7.1.

Results

None of the patients in both groups was free of any prothrombotic risk. Those, who had no acquired risk had at least one inherited and vice versa. Detailed analysis of acquired and inherited thrombophilia risks in our patients goes beyond the scope of this manuscript which is focused on efficacy and safety of the treatment with LMWH when administered by continuous infusion. However no significant difference neither in acquired nor inherited risk factors was found between two groups of our patients.

Average duration of the treatment in patients with CI of LMWH was 18.7 days, median was 15 days (range

	N	Average	Median	Minimum	Maximum	p – level
intraveous administration	21	250.7	240.0	200.0	300.0	0.024*
subcutaneous administration	12	223.1	215.0	200.0	282.5	

*statistically significant result

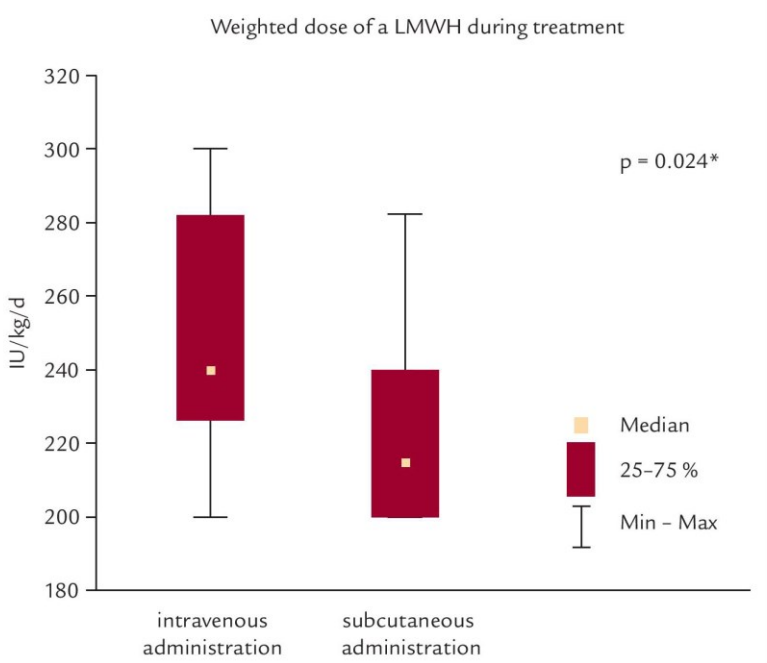


Fig. 3. Weighted dose of LMWH (in IU/kg/d) during the treatment.

5 to 44 days). In patients treated with LMWH by SC application the average duration was 28.2 days, median 18.5 days (range 6 to 94 days). **The difference in the duration of the treatment between those two groups was not statistically significant** (Fig. 2).

Average dose administered per kg per day to reach required antiXa level in the group treated with LMWH by CI was 250.7 IU/kg/24 h, median 240 IU/kg/24 h. In patients treated with LMWH by SC average dose was 223.1 IU/kg/24 h with median 215 IU/kg/24 h.

We found statistically significant difference in the average weighted daily dose of LMWH between patients treated with LMWH by continual infusion and patients treated with LMWH by subcutaneous injections (p = 0,024) (Fig. 3).

The LMWH dose was adjusted to achieve and maintain required antiXa levels during the treatment. Required therapeutic range of antiXa level was 0.5–1 IU/ml. In group of patients treated with LMWH by CI average antiXa level achieved by the treatment described above was 0.53 IU/ml, median 0.52 IU/ml. In patients treated with LMWH by SC application average antiXa level was 0.66 IU/ml, median 0.71 IU/ml. **The difference between summarized level of antiXa in patients with CI and SC administration of LMWH was statistically significant (p = 0,044)** (Fig. 4).

In the group treated with LMWH by CI the treatment with therapeutic dose led to complete recanalisation of the affected vein in 3 (14.3%) patients and to partial recanalisation in 15 (71.4%) patients. Only in 3 (14.3%) patients the treatment with therapeutic dose of LMWH did not lead to recanalisation. In patients treated by subcutaneous application the complete recanalisation appeared in 4 (33.3%) children. In 4 (33.3%) patients treatment led only to partial recanalisation and in 4 (33.3%) patients did not lead to any recanalisation at all. Above mentioned **results of the therapy seem to be significantly different between patients treated with IV and SC LMWH** (p = 0,041) (Fig. 5).

In patients treated by CI we have not recorded any adverse event neither any bleeding complication nor decreased platelet counts which could be related to heparin treatment. Patients treated by SC application had bruises after application recorded.

Discussion

The aim of this pilot project was to point out alternative way of thrombosis treatment in children. In these days the standard treatment of DVT is subcutaneous application of LMWH. These well-established recommendations result especially from REVIVE study, which has proven LMWH to be as effective and even more safe compared to unfractionated heparin.

We compared the efficacy and safety of DVT treatment with LMWH by CI and SC application in two groups of patients with similar age ranges and types of primary diagnoses. In those treated with LMWH by CI the initial treatment with full therapeutic dose of LMWH led to at least partial recanalisation of thrombosis in 85.7% of children. In patients treated with SC application we were not able to recanalize the thrombosis in 33.3% of our patients. The difference in the outcomes of the therapy between both groups appears to be statistically significant (p = 0.041).

We can speculate that the reason for better results with CI could be lower median dose of LMWH (IU/kg/day) and/or wider range of antiXa levels and thereby less stable antiXa levels in

	N	Average	Median	Minimum	Maximum	p – level
intraveous administration	21	0.53	0.52	0.26	0.87	0.044*
subcutaneous administration	12	0.66	0.71	0.20	0.93	

*statistically significant result

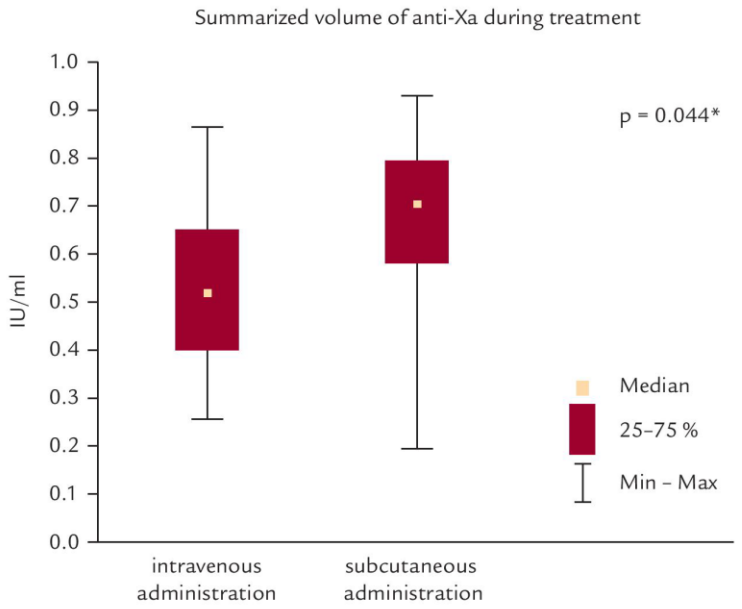


Fig. 4. Summarized level of antiXa (in IU/ml) during treatment.

Fig. 5. Result of the treatment with LMWH.

	Complete recanalisation	Partial recanalisation	No recanalisation	p – level
intraveous administration (N = 21)	14.3 %	71.4 %	14.3 %	0.024*
subcutaneous administration (N = 12)	33.3 %	33.3 %	33.3 %	

*statistically significant result

This table shows percentage of patients in whom the treatment of LMWH in therapeutic doses led to complete recanalisation, partial recanalisation or no recanalisation respectively.

plasma of patients treated with LMWH via SC application. On the other hand median of antiXa levels measured after LMWH application was higher in the group of patients treated by SC application. However we have to bear in mind, that assessment of antiXa during SC treatment reflects only the maximal peaks of antiXa activity reached in vivo after bolus SC injection. In contrary, monitoring of antiXa during CI aims to reflect the stable steady state of antiXa activity in patients' plasma. Thus information provided is not fully comparable. It seems, that being guided by antiXa levels during treatment with LMWH via CI, we were able to reach better clinical results. To achieve the same or similar levels of antiXa we had to use different dosage for different ways of application of LMWH. Therefore it is probably not correct just to extrapolate the dose of LMWH for CI from the dose of LMWH administered subcutaneously. In other words we should further assess what is more important for the successful treatment: if more stable levels or higher peaks of antiXa levels. Further and more detailed study of the pharmacodynamics of LMWH during CI administration might put more light on that issue. Based on currently available results of this particular study, it however seems, that stability of antiXa levels in patients' plasma might be probably more important for favourable outcome of the treatment. The duration of treatment – average, minimal as well as maximal – was shorter in group of patients treated by CI, what might be considered an advantage for the patients, but the difference was not statistically significant.

In contrast to REVIVE study we have not recorded any severe adverse events in none of our patients. That finding, in certain way, also corresponds with results of U. Hoffman showing that even i.v. bolus application of LMWH is as safe as SC administration and it is not associated with higher risk of adverse events [14].

We understand that the results of this study do not enable us to draw any firm conclusions, mainly due to small number of patients and that it will be necessary to prove these results on larger cohort. In spite of that we have shown that the treatment of DVT with LMWH by CI in our group of patients was at least as effective and safe as SC application.

Conclusion

Based on results mentioned above and according to facts coming up in the discussion we believe that in our patients the treatment of DVT with LMWH by continuous infusion was non-inferior and in some aspects even more pro-

mising compared to the treatment by subcutaneous injection.

The treatment by CI might be advantageous especially in children admitted to the hospital, who have permanent intravenous access. By means of this treatment we can avoid repeated painful SC injections and thus increase child's quality of life. In children with very low weight, it might be difficult to dose LMWH subcutaneously precisely enough due to very small amount of the medication injected. Moreover in small children and neonates SC injections might be limited by body surface available for application. When administered by continuous infusion, LMWH has shorter half-life and this could be useful especially in patients with considerable risk of bleeding, for example patients with thrombocytopenia as shown in our patients with low platelet counts after chemotherapy, who had no bleeding complications related to LMWH administration. Moreover their parents appreciated the possibility to avoid painful SC applications. Based on our results guidelines for the treatment of deep vein thrombosis for both Department of Internal Medicine and Department of Paediatric Oncology were updated.

Abbrevations

LMWH – low molecular weight heparin, DVT – deep vein thrombosis, SC – subcutaneous, CI – continuous infusion, PE – pulmonary embolism, VTE – venous trombembolic event, TED – trombembolic disease, CVL – central venous line, IV – intravenous

References

1. Hirsh J. Heparin. N Eng J Med 1991; 324: 1565–1574.
2. Collins R, Serimgeour A, Yusuf S et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedics and urologic surgery. N Eng J Med 1988; 318: 1162–1173.
3. Clagett GP, Reisch JS. Prevention in trombembolism in surgical patiens. Ann Surg 1988; 208: 227–240.
4. Castaman C, Roderghiero F, Dini E. Thrombotic complication during L-asparaginase treatement for acute lymfoblastic leukemia. Haematologica 1990; 75: 567–569.
5. Wise RC, Todd JK. Spontaneous lower-extremity venous thrombosis in children. Am J Dis Child 1973; 126: 766–769.
6. Bernstein D, Coupy S, Schouberg SK. Pulmonary embolism in adolescent. Am J Dis Child 1986; 140: 667–671.
7. Andrew M, David M, Adams M et al. Venous trombembolic (VTE) complication in children: first analyse of the Canadian registry of TVE. Blood 1994; 83: 1251–1257.
8. Schmidt B, Andrew M. Neonathal thrombosis: report of a prospectiv Canadian and Internetional registry. Paediatrics 1995; 96: 939–943.
9. Monagle P, Adams M, Mahoney M et al. Long-term outcome of pediatric thromboembolic disease: a repor from the canadian Chilhood Thrombophilia registry. Pediatr Res 2000; 47: 763–766.
10. David M, Andrew M. Venous trombembolism complications in children: a critical review of the literature. J Pediatr 1993; 123: 337–346.
11. Andrew M, Monagle P, Brooker L. Thrombembolic complications during infancy and childhood. B. C. Decker, Hamilton, Ontario, Canada 2000.
12. Monagle P, Chalmers E, Chan A et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: American College of Chest Physicians Evidence.Based Clinical Praktice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133: 887–968.
13. Massicotte P et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thrombembolic events in children: the REVIVE trial. Thromb Res 2003; 109: 85–92.
14. Hoffman U, Harenberg J, Bauer K et al. Bioequivalence of subcutaneous and intravenous body-weight-independent high-dose low- molecular-weight heparin Certoparin on anti-Xa, Geotest, and tissue factor pathway inhibitor activity in volunteers. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2002; 13: 289–296.

MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
www.med.muni.cz
e-mail: jblatny@med.muni.cz

Doručeno do redakce: 3. 2. 2009

www.mhwa.cz

3.2.2 PŘÍLOHA 27

Fiamoli V et **Blatný J**, Zapletal O, Kohlerova S, Janousova E.

Treatment of Deep Vein Thrombosis with Continuous IV Infusion of LMWH: A Retrospective Study in 32 Children.

Thrombosis. 2011:981497.

Význam a stěžejní body publikace:

- hodnoceny jen děti léčené CI LMWH; soubor čítal 32 dětí, část z nich se mohla překrývat se skupinou popisovanou v příloze č.25. Obě práce sdílejí podobnou metodiku a navazují na sebe
- výsledky potvrdily na větším souboru pacientů, že k rekanaliazci VTE při léčbě CI LMWH dochází u téměř 85% dětí. Medián délky podávání LMWH CI byl 13,5 dne. Medián dávky LMWH byl 240 IU/kg/den s antiXa v terapeutickém rozmezí s mediánem 0,54 IU/ml
- po dobu 6 měsíců následného sledování nedošlo k žádné recidivě

Práce potvrdila na větším souboru pacientů, že podávání LMWH formou CI u dětí je bezpečné a účinné. Daný přístup se stal běžnou praxí na pracovišti uchazeče.

Práce má dva hlavní autory, kteří přispěli rovným dílem.

ANNEX 27

Fiamoli V et **Blatný J**, Zapletal O, Kohlerova S, Janousova E.

Treatment of Deep Vein Thrombosis with Continuous IV Infusion of LMWH: A Retrospective Study in 32 Children.

Thrombosis. 2011:981497.

Mail points and highlights of the publication:

- further expanding the pilot project. Only children treated CI LMWH evaluated (there may be partial overlaps with previous cohort)
- same methods used in both studies
- outcomes of the pilot project confirmed on higher number of patients; almost 85% of VTE successfully and safely recanalized within 13,5 days (median)

Based on both studies (Annexes 26,27) this approach is now widely used in candidate's home centre.

Publication has two main authors, who contributed equally to the manuscript.

Hindawi Publishing Corporation
Thrombosis
Volume 2011, Article ID 981497, 4 pages
doi:10.1155/2011/981497

Clinical Study

Treatment of Deep Vein Thrombosis with Continuous IV Infusion of LMWH: A Retrospective Study in 32 Children

Veronika Fiamoli,[1] Jan Blatny,[1] Ondrej Zapletal,[1] Svetlana Kohlerova,[1] and Eva Janousova[2]

[1] *Department of Clinical Haematology, Centre for Thrombosis and Haemostasis. Children's University Hospital, Masaryk University, 62500 Brno, Czech Republic*
[2] *Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, 62500 Brno, Czech Republic*

Correspondence should be addressed to Veronika Fiamoli, v.fiamoli@gmail.com

Received 21 July 2010; Revised 14 January 2011; Accepted 12 February 2011

Academic Editor: Domenico Prisco

Copyright © 2011 Veronika Fiamoli et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Thirty-two consecutive children aged 0–18 years with VTE treated with LMWH administered as a continuous infusion (CI) were identified at the Children's University Hospital Brno. The treatment led to at least partial resolution of the thrombus within two weeks in 85% of patients. There were no adverse events or increased bleeding reported in any patients. No recurrences were observed during a followup period of 6 months. Although continuous infusion should not replace subcutaneous (SC) administration of LMWH, CI appeared to be safe and efficient and may provide an alternate method of administering LMWH in a subset of the paediatric population where SC administration may not be feasible. Further prospective studies are needed to support the promising findings of our pilot clinical observation.

1. Introduction

The incidence of VTE-venous thromboembolism (deep vein thrombosis, pulmonary embolism) is age dependent with the lowest risk occurring in children [1–3]. The estimated incidence of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) in the general paediatric population is 0.07/10 000 and 5.3/10 000 among hospital admissions, respectively [4–7]. In the last decade, however, the incidence of VTE in children appears to be increasing probably because of increased awareness of the problem and improved diagnostic methods [8, 9]. DVT/PE develops in children often as a secondary complication of other underlying disorders. These prothrombotic risk factors can be either inherited or acquired. Inherited prothrombotic risk factors are responsible for only 5–7% of VTE in children [6, 7]. Idiopathic VTE occurs in less than 1% of newborns, and in less than 5% of children compared to approximately 40% of adults [6, 7, 10, 11]. Children less than one year of age and teenagers appear to be at a higher risk for developing secondary VTE [6, 10–12].

Low molecular weight heparins (LMWHs) are currently the standard of treatment for DVT in children for its more predictable pharmacokinetics and better bioavailability than unfractionated heparin [13]. It is also associated with lower risk of heparin-induced thrombocytopenia (HIT), bleeding, and osteoporosis [14]. Other alternatives include, coumarins, pentasaccharides, and under specific circumstances, thrombolytics. The standard method of LMWH administration is via the subcutaneous (SC) route. It enables home treatment, and in the vast majority of patients, it does not need frequent monitoring once a therapeutic and safe level has been achieved. However, there may be a subset of children, in whom the benefits of SC administration may be outweighed by the potential risks and difficulties related to repeated SC injections. The aim of this pilot project was to evaluate the safety and efficacy of continuous infusion (CI) of LMWH in those children with a DVT who already had a central venous access device in place for other reasons.

2. Methods

Between January 2003 and June 2009, 32 consecutive children with a DVT who were treated with LMWH administered as a CI were identified at the Children's University

Hospital, Brno. Deep vein thrombosis was diagnosed with Doppler ultrasound (Siemens, type Antarez, linear probe VFX 15-3, 10 MHZ), increased D-dimer levels (STA Liatest D-Di, Diagnostica STAGO, France) and by clinical symptoms and signs that included: tenderness, pain, and swelling at the site of thrombosis, where applicable.

Based on our previous preliminary study, the starting dose of LMWH in all our patients was 240 IU/kg/24 hrs regardless of age and/or thrombosis site [15]. Nadroparin and Dalteparin were the two routinely used LMWHs at the Children's University Hospital. LMWH was administered by continuous infusion through an intravenous pump, and the infusion set was changed every 8 hours, with doses being administered as 80 IU/kg/8 h diluted in normal saline. Rate of the infusion was 1 mL/hr. Further dosing was tailored individually for each patient to reach the required therapeutic anti-Xa level. Blood samples for anti-Xa level measurements were taken twelve hours after initiation of infusion and after any dose adjustments or change in infusion rates. The dose of LMWH was adjusted to keep anti-Xa levels between (0.5–1.0 IU/mL). Continuous infusion was not interrupted for more than 2 hours at any one time, and only in exceptional situations, such as Doppler ultrasonography evaluation when the patient had to be transported to the radiology suite from the inpatient ward.

The efficacy of treatment was assessed by the improvement in clinical symptoms as evaluated during regular ward rounds, as well as by repeated Doppler ultrasonography (week 1, week 2 and week 6 after the diagnosis of the thrombosis) along with quantitative D dimer testing. Anti-Xa levels (Coamatic Heparin, Chromogenix, Italy) were monitored daily at least during the first five days of treatment, and then at frequent intervals depending on the individual subject. The aim was to achieve a stable anti-Xa level.

Platelet counts were monitored daily, especially in patients with low platelets. None of the patients had any renal disorders. Liver function tests were not monitored routinely in our patients. Therapy with CI of LMWH was stopped when recanalization of the vein had been achieved or the thrombus had organized and unchanged on two consecutive Doppler ultrasound examinations. Patients were than continued on therapy with either SC LMWH or switched to vitamin K antagonists (VKA) treatment for at least 3 months, and then were followed for at least six months to monitor for any recurrence. The safety of the treatment was clinically assessed by nurses who recorded any bleeding or other possible adverse events related to the CI of LMWH.

Descriptive statistics, such as mean, median, minimum and maximum values and interquartile range (IQR), were used for description and comparison of duration of treatment, dose of LMWH. and level of anti-Xa.

The study was approved by the local Ethics Committee.

3. Results

There were 18 (56%) males and 14 (44%) females. Their ages at the time of treatment varied from newborns to 18 years, with median of 14 years (IQR 7–16 years). (Figure 1). Site of thrombosis included CVL-related thrombosis ($n = 9$), DVT of lower extremity veins ($n = 11$), DVT of upper extremity veins ($n = 3$), lower vena cava thrombosis ($n = 3$), sino-venous thrombosis ($n = 4$), and pulmonary embolism ($n = 2$). CI of LMWH was tolerated well by our patients. There were no adverse events or increased bleeding reported in any of these patients during CI of LMWH. This therapy led to complete, recanalization of the affected vein in 11 (34.4%) patients and partial recanalization in 16 (50%) patients. In 5 (15.6%) patients recanalization was not evident despite therapeutic levels of anti-Xa (Figure 2).

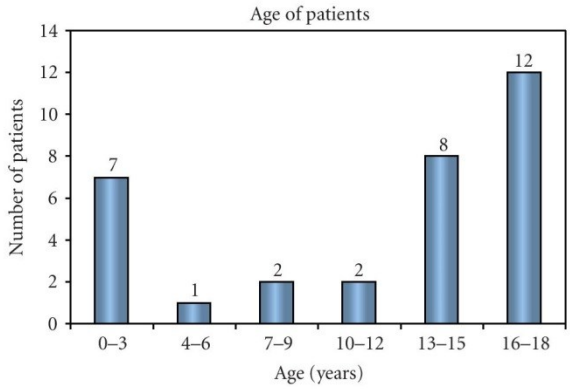


Figure 1: Number of patients according to age.

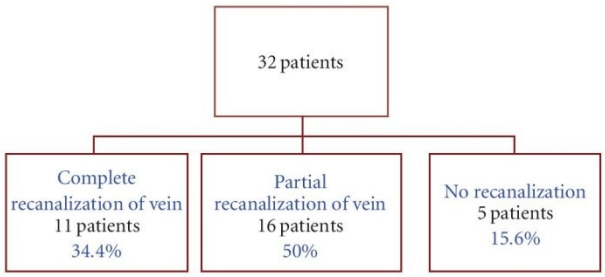


Figure 2: Thrombus resolution.

The median of duration of treatment with CI LMWH was 13.5 days (IQR 9.5–22.0 days). The median dose of LMWH administered by continuous infusion to reach required therapeutic anti-Xa levels was 240 IU/kg/24 h (IQR 220–250 IU/kg/24 h). The median anti-Xa level achieved on this protocol was 0.54 IU/mL (IQR 0.43–0.69 IU/mL) (Table 1). During the 6 months of followup, no recurrences were observed in this cohort of patients.

4. Discussion

The aim of this pilot retrospective clinical observational study was to evaluate an alternate strategy of administering anticoagulant therapy in the treatment of thrombosis in children. The standard treatment for DVT is by SC administration of LMWH. These recommendations are derived from the REVIVE study, which has shown that LMWH when

Table 1: Treatment with continuous infusion of LMWH.

	N	Mean	Median	IQR	Min-max
Duration of the treatment with continuous infusion of LMWH (in days).	32	16.5	13.5	9.5–22.0	5.0–44.0
Weighted dose of LMWH during the treatment with CI LMWH (in IU/kg/d).	58	244.5	240.0	220.0–250.0	200.0–330.0
Summarized level of anti-Xa during treatment with CI LMWH (in IU/mL).	103	0.58	0.54	0.43–0.69	0.13–1.41

*IQR indicates interquartile range.

administered SC appeared to be safe and effective for use in children with DVT [13, 14].

Based on our own previously published clinical data [15], we used a dose that was found to be safe and efficacious in initiating the CI. This study corroborates our early findings about the efficacy and safety of treatment with CI of LMWH. CI with LMWH resulted in at least partial to complete resolution of the thrombus in 84.6% of children. This compares favourably with that of SC administration as published in the literature [16, 17]. Anti-Xa levels achieved with CI were similar to those achieved with SC administration. It is to be noted that the level of anti-Xa assessed during SC treatment reflects the maximal peak anti-Xa activity after bolus SC injection. On the other hand, levels of anti-Xa during CI aim to reflect the stable steady state of anti-Xa activity in patients' plasma. Thus, information about anti-Xa gained during CI of LMWH may not be comparable to that of SC administration. Further studies to delineate the pharmacokinetics of LMWH during CI administration will be needed to help understand the significance of these levels and tailor them with that of efficacy. In contrast to the REVIVE study, we have not observed any adverse events in our patients. This finding is similar to the finding by Hoffmann et al. who showed that intravenous (IV) bolus administration of LMWH is as safe as SC administration and is not associated with any higher risk of adverse events [18].

CI of LMWH may be advantageous especially in children who cannot be treated at home, are admitted to the hospital, and already have central venous access for other reasons (ICU patients, oncology patients, or patients with burns of a significant percentage of their body surface). CI avoids repeated painful SC injections, and thus, may improve a child's quality of life. In children with very low weight, malnourished or those who lack subcutaneous fat, it may be difficult to give a precise dose via the SC route due to the very small amount of medication injected. Furthermore, in very small children and neonates, repeated SC injections may be limited by body surface available for administration. When administered by CI, LMWH has a shorter half-life and this would be beneficial in patients with considerable risk of bleeding, for example, patients with chemotherapy induced-thrombocytopenia. In addition, these oncology patients have increased burdens and hassles associated with the treatment of their disease and minimizing invasive interventions could perhaps increase their quality of life.

5. Conclusion

In our patients, the treatment of VTE with LMWH by continuous infusion was estimated to be safe and efficient and may provide an alternate method of administering anti-coagulation in the paediatric population. Further prospective studies are needed to support the promising findings of our pilot clinical observation.

Acknowledgment

Dr. Fiamoli and Dr. Blatny have contributed equally in the manuscript.

References

[1] J. Hirsh, "Drug therapy: heparin," *The New England Journal of Medicine*, vol. 324, no. 22, pp. 1565–1574, 1991.

[2] R. Collins, A. Scrimgeour, S. Yusuf, and R. Peto, "Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery," *The New England Journal of Medicine*, vol. 318, no. 18, pp. 1162–1173, 1988.

[3] G. P. Clagett and J. S. Reisch, "Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis," *Annals of Surgery*, vol. 208, no. 2, pp. 227–240, 1988.

[4] G. Castaman, F. Rodeghiero, and E. Dini, "Thrombotic complications during L-asparaginase treatment for acute lymphocytic leukemia," *Haematologica*, vol. 75, no. 6, pp. 567–569, 1990.

[5] D. Bernstein, S. Coupey, and S. K. Schoenberg, "Pulmonary embolism in adolescents," *American Journal of Diseases of Children*, vol. 140, no. 7, pp. 667–671, 1986.

[6] M. Andrew, M. David, M. Adams et al., "Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian registry of VTE," *Blood*, vol. 83, no. 5, pp. 1251–1257, 1994.

[7] P. Monagle, M. Adams, M. Mahoney et al., "Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian childhood thrombophilia registry," *Pediatric Research*, vol. 47, no. 6, pp. 763–766, 2000.

[8] J. Yang, N. Paredes, and A. K. C. Chan, "Antithrombotic therapy in children with venous thromboembolism," *Hamostaseologie*, vol. 29, no. 1, pp. 80–87, 2009.
[9] L. T. Vu, K. K. Nobuhara, H. Lee, and D. L. Farmer, "Determination of risk factors for deep venous thrombosis in hospitalized children," *Journal of Pediatric Surgery*, vol. 43, no. 6, pp. 1095–1099, 2008.
[10] B. Schmidt and M. Andrew, "Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry," *Pediatrics*, vol. 96, no. 5 I, pp. 939–943, 1995.
[11] M. David and M. Andrew, "Venous thromboembolism complications in children: a critical review of the literature," *Journal of Pediatrics*, vol. 123, pp. 337–346, 1993.
[12] B. Schmidt and M. Andrew, "Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry," *Pediatrics*, vol. 96, no. 5 I, pp. 939–943, 1995.
[13] P. Monagle, E. Chalmers, A. Chan et al., "Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)," *Chest*, vol. 133, no. 6, pp. 887–968, 2008.
[14] P. Massicotte, J. A. Julian, M. Gent et al., "An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial," *Thrombosis Research*, vol. 109, no. 2-3, pp. 85–92, 2003.
[15] J. Blatný and V. Fiamoli, "Treatment of deep vein thrombosis with continuous intravenous infusion of LMWH in children—an alternative to subcutaneous application when needed," *Vnitrni Lekarství*, vol. 55, no. 3, pp. 227–232, 2009.
[16] R. C. Punzalan, C. A. Hillery, R. R. Montgomery, J. P. Scott, and J. C. Gill, "Low-molecular-weight heparin in thrombotic disease in children and adolescents," *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, vol. 22, no. 2, pp. 137–142, 2000.
[17] P. Massicotte, M. Adams, V. Marzinotto, L. A. Brooker, and M. Andrew, "Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study," *Journal of Pediatrics*, vol. 128, no. 3, pp. 313–318, 1996.
[18] U. Hoffmann, J. Harenberg, K. Bauer et al., "Bioequivalence of subcutaneous and intravenous body-weight-independent high-dose low-molecular-weight heparin Certoparin on anti-Xa, Heptest, and tissue factor pathway inhibitor activity in volunteers," *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, vol. 13, no. 4, pp. 289–296, 2002.

3.2.3 PŘÍLOHA 28

Chan HHW, Chan AKC, **Blatny J**, Lau KK.

Current guidelines and strategies in management of renal vein thrombosis.

Current Pediatric Reviews. 2013;9(3):240-249.

Impact factor v roce 2013 - 0,6

Význam a stěžejní body publikace:

Edukační text zaměřený na léčbu renální trombózy u dětí vypracovaný renomovaným centrem pro dětskou trombózu a hemostázu (McMaster University, Hamilton, Kanada) na němž měl uchazeč možnost se podílet díky spolupráci v rámci Perinatal/Pediatric SSC ISTH.

ANNEX 28

Chan HHW, Chan AKC, **Blatny J**, Lau KK.

Current guidelines and strategies in management of renal vein thrombosis.

Current Pediatric Reviews. 2013;9(3):240-249.

Impact factor in 2013 - 0,6

Main points/highlights of the publication:

Educational text focused on management of rare, though severe thrombotic event in children. Candidate was invited to participate due to his collaboration with Perintal/Paediatric SSC ISTH.

Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.net

 Current Pediatric Reviews, 2013, *9*, 240-249

Current Guidelines and Strategies in Management of Renal Vein Thrombosis

Howard H.W. Chan*[1, 2], Anthony K.C. Chan[1, 3], Jan Blatny[4] and Keith K. Lau[3]

[1]*Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute;* [2]*Department of Medicine;* [3]*Department of Pediatrics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada;* [4]*Department of Pediatrics Hematology, Children's University Hospital Brno, Masaryk University, Brno, Czech Republic*

Abstract: Renal vein thrombosis (RVT) is a common type of venous thrombosis in neonates. The reported incidence in literature is 2.2 per 100,000 live births in Germany [1]. In Canada, the number of live births is an estimated 350,000 per year [2]; a 10-year review reports an annual incidence of 2.3 cases of RVT [3]. RVT in children and adults is so rare that the exact incidence is unknown. However, physicians managing such patients need to be aware that both the risk factors and their clinical courses may be different among patients of different age groups. For a comprehensive review of the epidemiology, pathophysiology, etiology, presentation, and diagnosis of RVT, readers are referred to other chapters in this special issue. The present chapter focuses on the management of this disease.

Keywords: Renal vein, thrombosis, thromboembolism.

ETIOLOGY

Renal vein thrombosis (RVT) in early neonates probably begins in utero [4-8]. Neonatal RVT has been associated with maternal diabetes [9-11], prematurity [9], dehydration [12-15], hypoxia [9, 12-14], sepsis [9, 12], trauma [16, 17], renal or paranephric mass lesions [18], indwelling umbilical venous catheter [9, 12-14], and possibly, thrombophilia [9]. The presence of one or more procoagulant factors listed above was identified in about half of neonates with RVT in several retrospective case series [19-21], although a larger Swedish epidemiological study in adult population showed contradicting results [22]. Therefore, the information in current literature does not support universal screening for inheritable prothrombotic factors in adult patients with renal vein thrombosis. In older children and adults, RVT is often associated with conditions such as nephrotic syndrome [23-25], post-renal transplantation [26], antiphospholipid syndrome [27], systemic lupus erythematosus [28], retroperitoneal disease [23] and renal tumor [29-32]. Among which, nephrotic syndrome is one of the most significant predisposing factor for renal vein thrombosis outside of the neonatal period.

The factors that lead to a prothrombotic state in children related to nephrotic syndrome are briefly discussed here. Readers are referred to chapter 1 for a comprehensive review of this topic. The prothrombotic risk factors of nephrotic syndrome include thrombocytosis; elevated levels of factor V, VIII, IX and fibrinogen [33, 34] (Fig. **1**); and reduced levels of antithrombin and free protein S levels [33, 35-37]. The fibrinolytic activity is generally decreased because of increased levels of fibrinolysis inhibitors and plasminogen activators [33, 38].

Pulmonary embolism (PE) has been associated with both renal vein thrombosis and deep vein thrombosis (DVT) in pediatric and adult patients with nephrotic syndrome [24, 25, 39-43]. A recent retrospective analysis involving 925,000 adult patients with nephrotic syndrome and pulmonary embolism strengthens the association between PE and DVT, but not RVT [44]. In this study, the incidence of RVT was less than 0.5%, while the incidences of lower limb DVT and PE were 1.5% and 0.5% respectively. The authors conclude that PE in patients with nephrotic syndrome is most likely a complication of DVT rather than of the RVT [44].

PRESENTATION

Clinical presentations of RVT depend on the degree of venous obstruction, the acuteness of the thrombosis and the age at presentation [23, 45]. In neonatal RVT, the complete classic triad of macroscopic hematuria, thrombocytopenia and abdominal mass only occurs in about 13- 22% of cases [46, 47]. Renal insufficiency, hypertension, generalized edema, left varicocele [48], renal mass [10] and pulmonary embolism [23] have been reported. In older children and adults, hematuria and enlarged kidney remained the common presenting features of acute RVT. Additionally, these patient groups are able to complain of flank pain [45, 49]. From various cohort studies, the presenting symptoms of RVT are variable, but hematuria and acute flank pain in older patients are the most prominent presenting symptoms among the case reports published in the past 10 years (Table **1**). Irrespective of the age groups, acute renal failure tends to develop in those with bilateral RVT [50].

DIAGNOSTIC METHODS

Laboratory abnormalities may include hematuria, proteinuria, renal impairment, and tubular dysfunction [51], but none of these findings alone or in combination are specific

*Address correspondence to this author at the Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, 237 Barton St. E, Hamilton, Ontario, Canada L8L 2X2; Tel: 1-905-574-8550; Fax: 1-905-770-4913;
E-mail: chanh@mcmaster.ca

1875-6336/13 $58.00+.00 © 2014 Bentham Science Publishers

enough to diagnose RVT. Given the current advancement of the technology and its wide availability, color Doppler ultrasonography is the most common modality of radiological imaging study whereas selective renal venography remains the gold standard of diagnosis. Detailed discussion of radiological diagnosis of renal vein thrombosis is outside the scope of this chapter. Readers are referred to the chapter, "Radiological Diagnosis of Renal Vein Thrombosis" within this issue for more details.

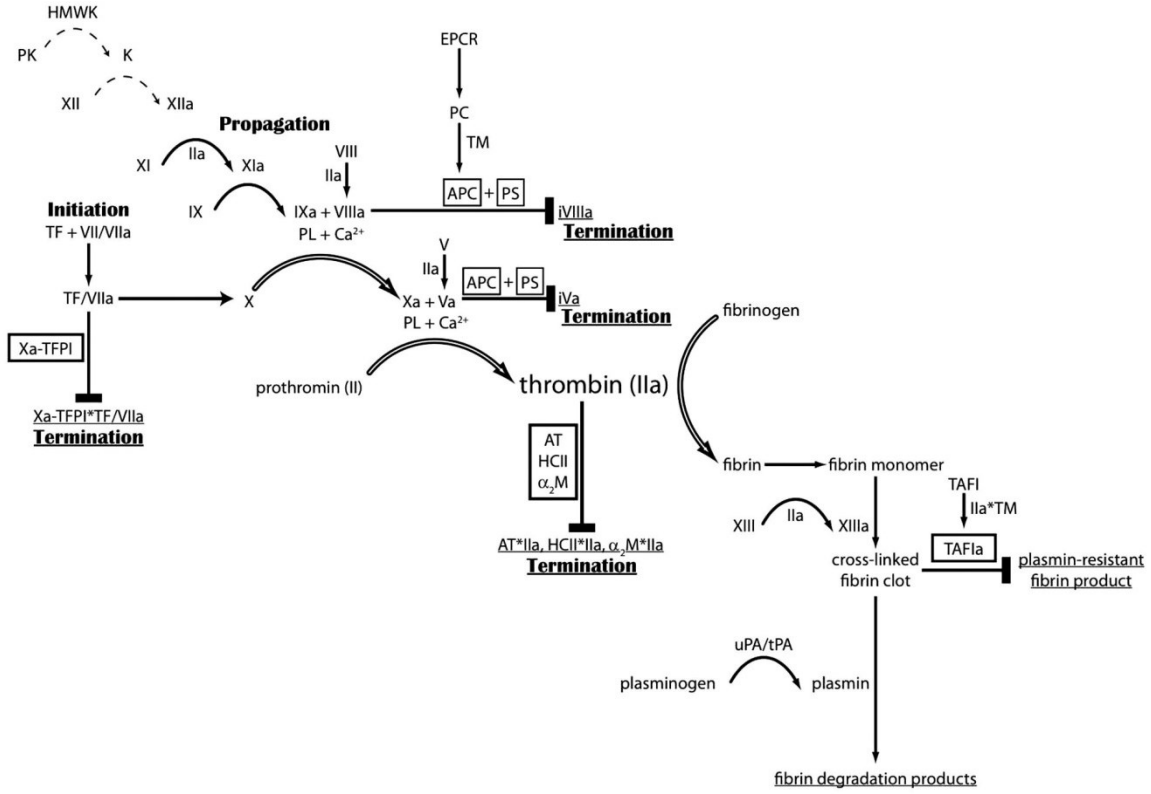


Fig. (1). The Coagulation Cascade. Initiation of coagulation occurs through TF/VIIa complex (also called extrinsic pathway), which converts factor X → factor Xa (and factor IX → factor IXa) and is responsible for generation of small quantities of thrombin. Propagation of the cascade mostly occurs through the intrinsic tenase (factors VIIIa + IXa + X + lipid membrane + Ca^{2+} ions) and prothrombinase (factors Va + Xa + II + lipid membrane + Ca^{2+} ions) complexes to generate additional thrombin required to convert soluble fibrinogen to the insoluble fibrin clot.

Table 1. Case reports of renal vein thrombosis published from 2001 to 2010

Age (years)	Presenting symptoms	Known risk factor	Treatment	Outcome	Reference
Neonate	Acute scrotal edema	NA	Surgical exploration of scrotal mass	NA	Maas *et al.* [75]
Neonate	Failure of thrive, hematuria, bilateral RVT, IVC extension	None	Anticoagulation (LMWH, warfarin for 6m), localized thrombolysis (2 attempts), ASA	Lost function from one of the kidneys	Jaako *et al.* [76]
Neonate	Renal mass,	Dehydration, heterozygous FV Leiden, heterozygous platelet GPIIa polymorphism, homozygous MTHFR	Systemic thrombolysis	Complete restoration of renal vein	Giordano *et al.* [77]
Neonate	Decompensated, hematuria, renal failure, IVC extension	Prematurity	Anticoagulation, systemic thrombolysis (3 attempts)	Extension of renal and IVC thrombus, died of intracerebral hemorrhage	Weinschenk *et al.* [70]
Neonate	Bilateral renal mass	Maternal DM, dehydration	Conservative	Renal mass remained same size	Anochie *et al.* [78]

(Table 1) contd…..

Age (years)	Presenting symptoms	Known risk factor	Treatment	Outcome	Reference
Neonate	Hematuria, acute azotemia,	None	Anticoagulation	Chronic renal failure (19 months)	Prelog *et al.* [79]
7	Flank pain, hematuria	Anti-thrombin III deficiency	Anticoagulation for 10 days, thrombectomy, nephrectomy	NA	Mehta *et al.* [80]
13	Abdominal pain, IVC extension	Nephrotic syndrome	Anticoagulation (LMWH and warfarin) for 6 months	Complete resolution of IVC thrombus (3 weeks)	Suto *et al.* [81]
18	Flank pain, hypertension,	Nephrotic syndrome, pregnancy	Anticoagulation (LMWH), systemic thrombolysis for 9 days	Complete resolution of clot (day 9)	Song *et al.* [82]
19	Flank pain, bilateral RVT, IVC extension, PE	Nephrotic syndrome	Anticoagulant (life-long), localized thrombolysis	Stable, renal function improves	Janda *et al.* [83]
21	Flank pain, hematuria	Hyperhomocysteinemia, birth control pills	Anticoagulation for 2 years	Loss of unilateral renal function	Chan *et al.* [84]
23	Flank pain, hematuria	Trauma	Anticoagulation	Resolution of hematuria	Kau *et al.* [85]
24	Flank pain, fever	None	Anticoagulation for 6 months	Normal Cr and urinalysis (6 months)	Seupaul *et al.* [86]
24	Flank pain	Nephrotic syndrome	Anticoagulation (LMWH, warfarin) for 2 months, localized thrombolysis, immune suppressive therapy	Persistent renal thrombus after thrombolysis, complete restoration of renal vein (2 months)	Yang *et al.* [58]
24	Testicular varicocele, abdominal distension, flank pain	Nephrotic syndrome	NA	NA	Abduljaleel *et al.* [48]
26	Flank pain, hematuria, IVC extension	Nephrotic syndrome, post-BMT (possibly graft versus host disease)	Supra-renal IVC filter, localized thrombolysis, anticoagulation for 6 months	NA	Decoster *et al.* [87]
27	Flank pain, microscopic hematuria	Homozygous MTHFR gene deficiency, factor V Leiden	Anticoagulation for 3 months	Partial restoration of renal vein and function	Wolak *et al.* [88]
27		MTHFR-1298, PAI-1 4G gene mutation	Anticoagulant	Stable at 1m	Cinemre *et al.* [89]
28	Flank pian,	Crohn's disease	Anticoagulation, localized thrombolysis	Complete restoration of renal vein (1 day)	Nachnani *et al.* [90]
31	Flank pain, hematuria, recurrent	Nephrotic syndrome	Anticoagulation (discontinued due to bleeding), steroid, cyclophosphamide, cyclosporine, tacrolimus	Complete resolution of symptoms	Chang *et al.* [91]
33	IVC extension	Inflammatory bowel disease	Anticoagulation, suprarenal IVC filter, localized thrombolysis	Partial restoration of renal vein	Tabibian *et al.* [92]
34	Flank pain, pulmonary emboli	None	Anticoagulant	Stable at 6 months	Adler *et al.* [93]
35	Flank pain,	None (birth control pills in the past 10y)	Anticoagulant	NA	Ajmera *et al.* [94]
35	Flank pain, PE, ovarian vein thrombosis	Nephrotic syndrome	Anticoagulation (LMWH, warfarin) for 3 months	Minimal residual thrombus in renal vein (3 months)	Wang *et al.* [56]
42	Bilateral RVT	Kimura disease	NA	NA	Danis *et al.* [95]
40	Flank pain,	None	Anticoagulation,	Stable	Bashir *et al.* [96]
40	IVC thrombus, PE	Nephrotic syndrome	Anticoagulation for 6 months	Complete restoration of IVC and renal veins (1 month)	Elinav *et al.* [97]
41	Flank pain, microscopic hematuria	Trauma	Anticoagulation for 3 months	Complete restoration of renal vein (10 months), recurrent RVT 6w after discontinuation of warfarin	Berkovich *et al.* [98]

(Table 1) contd…..

Age (years)	Presenting symptoms	Known risk factor	Treatment	Outcome	Reference
45	Flank pain, bilateral RVT	Nephrotic syndrome	Anticoagulation,	Preserved renal function (18 months)	Weger *et al.* [99]
51	Portal & splenic vein thrombosis		Anticoagulation	Complete resolution of clots	Etoh *et al.* [100]
51	Flank pain, oligo-anuric, acute azotemia	Nephrotic syndrome, post-renal transplant	Anticoagulation for 12 days	Complete recovery of renal function (12 days)	Carrasco *et al.* [101]
58	Acute azotaemia	Nephrotic syndrome	Anticoagulation, percutaneous thrombectomy	Complete restoration of renal function (2 days)	Jaar *et al.* [102]
61	Hematuria, bilateral RVT	Nephrotic syndrome	Anticoagulation for 12 months, supra-renal IVC filter	Complete restoration of renal vein (12 months)	Qian *et al.* [103]
Adult (age not specified)	Flank pain, hematuria	Nephrotic syndrome, autoimmune disorder	Anticoagulation, nephrectomy, immune suppressive therapy	Stable	Makino *et al.* [104]

TREATMENT

The management goals of RVT are to (1) restore the circulation to the affected kidney; (2) preserve the function of the affected kidney, (3) arrest the progression of thrombus and (4) prevent embolism to the pulmonary vasculature. Because the provoking factors, presentation and treatment modality of RVT are different in different age groups, the management strategy needs to be tailored to the individual patient. In neonates, the provoking factors may be more transient than in adults. Correction of the underlying conditions such as dehydration or sepsis may impede the progression of thrombosis. Since catheter-directed thrombolysis and mechanical thrombectomy are technically difficult to perform in neonates, and since all other treatment modalities, such as systemic anticoagulation and/or thrombolysis are not without side effects, caregivers need to balance the risks and benefits of treatment.

In a recent systematic review of 271 neonates from 13 case series, irreversible renal damage occurred in about 70% of cases [52]. The outcomes of affected kidneys did not show any significant differences between the patients who received anticoagulation and those managed with supportive care only. Unfortunately, the paucity of information in older children and adults does not allow a similar analysis. As a result, evidence-based recommendations for the optimal management of RVT in older children and adults cannot be established. The strategies for management outlined in this review (Chart 1) are mainly based on the results from published case series and from extrapolation of the lessons we have learned in managing other types of venous thromboembolism.

Treatment options of RVT may include anticoagulation, thrombolytic therapy or surgical thrombectomy. However, regardless of whether or not the patients need to receive anticoagulation or other types of interventions, patients with RVT should receive supportive therapies including blood pressure control, correction of fluid and electrolyte imbalance, and management of any underlying provoking factors such as infection.

Anticoagulation may potentially reduce the rate of pulmonary embolism [45, 53] and arrests the growth of thrombus, thus encouraging natural thrombolysis and improving renal function [23], but its use in patients with RVT is controversial. At least in neonates, anticoagulation therapy has not been proven superior to supportive therapy in reversing renal dysfunction [52]. The lack of benefits in this study may be due to insufficient anticoagulation or the delay in establishing the diagnosis of RVT thus leading to the delay in initiating the treatment. In older patients, the effects of anticoagulant therapy on the long-term renal outcomes are also conflicting, [10, 54]. On the contrary, in a cohort study of 218 patients, life-long warfarin use improves survival rate [55] favoring warfarin as a treatment option of anticoagulation. Therefore, in our center, in the absence of a contraindication for anticoagulation, we usually recommend anticoagulation therapy in patients with unilateral renal vein thrombosis. However, it is also an acceptable option to provide only conservative therapy / supportive care in the case of unilateral renal vein thrombosis, especially if the physician feels that the risk of complications secondary to interventions outweighs the risk of developing end stage renal disease. In the cases managed conservatively, serial weekly imaging studies should be done to monitor the progress of RVT. Also, in neonates, it is advisable to obtain a complete blood count and a head ultrasound to rule out an intracranial hemorrhage before the initiation of anticoagulant therapy. It is generally advisable to consult a pediatric hematologist to assist in the care of these patients. If a pediatric hematologist is not readily available, a free consultation service can be obtained through the 1-800-NOCLOTS hotline. This hotline was established by the late Dr. Maureen Andrew as a service to the community worldwide, and is supported by an unrestricted education grant from Baxter.

On the other hand, in the presence of propagation of thrombus, concurrent IVC thrombosis or bilateral RVT, anticoagulation therapy is highly recommended. Anticoagulation is usually initiated with unfractionated heparin, overlapped and then switched to warfarin with a target international normalized ratio (INR) of 2.0 to 3.0. For those with creatinine clearance > 30 ml/min, low molecular weight heparin (LMWH) may be used instead of unfractionated heparin and LMWH can be continued for the whole treatment period. There is no consensus regarding the duration of anticoagulant therapy. Anticoagulant therapy has been used for 4 to 24

months in the published case series [24]. As most of the RVT in children and neonates are associated with transient risk factors, we suggest the duration of therapy to be 3-6 months. However, secondary prophylaxis should be resumed whenever prothrombotic situation, such as nephrotic syndrome, recurs.

The information on the recurrence rate of RVT, even in adult patient groups, is very limited. In a recent inception cohort, comparing adult patients with RVT to those with DVT, the recurrence rate of RVT is 1 per 100 patient year, which is lower than that for patients with DVT, albeit the survival rate of patients with RVT is lower than those with DVT [55]. If optimal duration of treatment for secondary DVT is three months, similar or shorter duration of treatment may be adequate for patients with RVT Table **2**. In those with preserved renal function, low molecular weight heparin (LMWH) may be considered as a treatment alternative [56-58]. There are a number of LMWHs on the market, but enoxaparin is most commonly used in neonates and pediatric patients in many countries. The dosing information of unfractionated heparin and LMWH are provided in Tables **3** and **4**. Single daily dosing of LMWH may achieve higher peak level, but twice daily dosing is generally recommended for patients with high bleeding risk. The major complication of anticoagulant use is bleeding. There is between 1-2% risk of clinically significant bleeding requiring re-hospitalization in an adult case series [59]. Depending on the definition of hemorrhage, the bleeding risk of LMWH can be as high as 5% [60] Table **5**.

Table 2. Cohorts of Patients with RVT

Study design	Total No. of patients with RVT	No. of patients had known risk factors	Treatment	Outcome	Reference
Retrospective	21, pediatrics necropsies with RVT	8 (34%) had nephrotic syndrome			Tinaztepe *et al.* [105]
Retrospective, 1990s, follow-up period: 42 m (mean)	23, pediatrics	20 (87%)		Renal impairment: 100% without anticoagulation, 33% with anticoagulation	Zigman *et al.* [106]
Retrospective, inception cohort, 1980-2000, Mayo clinic, follow-up period: 42 m (mean)	218, adults	144 (66%) had malignancy, 44 (20%) had nephrotic syndrome	74 (46%) had life-long anticoagulation	8 had recurrent VTE (1 patient/100 patient year), warfarin improves survival	Wysokinski *et al.* [55]
Retrospective, 1970-1980's, follow-up period: 6m-19 y	27, adults	24 (89%) had nephrotic syndrome, 15 (56%) had renal impairment, 18 (67%) had bilateral RVT, 7 (26%) had IVC thrombosis	10 (37%) had anticoagulation alone, 9 (33%) had thrombectomy, 7 (26%) had thrombolysis, 2 (7%) supportive care only	Mortality (41%, 6 months), renal function did not deteriorate in survivors, thrombectomy or thrombolysis did not improve survival	Laville *et al.* [69]
Retrospective,	8, adults (4 was diagnosed in autopsy)	4 (50%) had malignancy, 2 (25%) had nephrotic syndrome	4 (50%) had anticoagulation alone	3/4 (75%) live patients had stable renal function	Kiruluta *et al.* [107]
Retrospective, 2000-2004	6, adults, 7 thrombosis events, I IVC thrombosis	2 (33%) post renal transplant, 3 (50%) glomerulonephritis	7 (100%) thrombectomy, 5 (71%) had localized thrombolysis	Complete restoration of venous flow, improvement in renal function, no hemorrhage or PE	Kim *et al.* [68]
Retrospective	3, adults	3 (100%) had nephrotic syndrome	3 (100%) anticoagulation (LMWH)	Preserved renal function (mean: 74d)	Wu *et al.* [57]

Table 3. Unfractionated Heparin or LMWH for Patients with Renal Vein Thrombosis

Anticoagulant (Trade name, Category)	Onset of action	Half-life	Site of elimination	Pediatric doses	Adult doses	Monitoring
Unfractionated Heparin	20-30 min	60-120 min	Reticuloendothelial system	**Infusion dosing** IV loading: 75 u/kg over 10 min, IV maintenance: 20 u/kg/hr **Intermittent IV dosing** 50-100 u/kg every 4 h (generally not recommended)	**Infusion dosing** IV loading: 80 u/kg, IV maintenance: 18 U/kg/hr **Monitored SC dosing** SC loading: 250 u/kg SC maintenance: 250 u/kg BID **Unmonitored SC dosing** SC loading: 333 u/kg SC maintenance: 250 u/kg	aPTT (4 h after initial loading dose or every dose change) 60-85 sec anti-Xa level 0.3 - 0.7 u/mL

(Table 3) contd…….

Anticoagulant (Trade name, Category)	Onset of action	Half-life	Site of elimination	Pediatric doses	Adult doses	Monitoring
Tinzaparin, (Innohep®, LMWH)	2-3 h	3-4 h	Mainly renal excretion, Avoid if CrCl < 30 mL/min	> 10 y: use adult dosing [108]	SC 175 anti-Xa u/kg OD	Anti-Xa level 4 h post dose 0.5 - 1.0 u/mL
Dalteparin (Fragmin®, LMWH)	1-2 h	2-5 h	Renal excretion, Avoid if CrCl < 30 mL/min	Not available	SC 200 u/kg OD (max 18,000 U)	Anti-Xa level 4 h post dose 0.5 – 1.0 u/mL
Enoxaparin (Lovenox®, LMWH)	3-5 h	4-7 h	Renal excretion, Avoid if CrCl < 30 mL/min	**Regular dosing** Infants < 2 m: SC 1.5 mg/kg BID Infants ≥ 2 m: 1 mg/kg BID **Higher dosing regimen†** Premature neonates: SC 2 mg/kg BID Full-term neonates: SC 1.75 mg/kg BID Infants < 3m: SC 1.8 mg/kg BID 3-12 m: SC 1.5 mg/kg BID 1-5 y: SC 1.2 mg/kg BID 6-18 y: SC 1.1 mg/kg BID	SC 1 mg/kg BID Or SC 1.5 mg/kg OD	Anti-Xa level 4 h post dose 0.5 – 1.0 u/mL * once daily dosing may cause higher anti-Xa level at 0.6-1.2

* abbreviation: aPTT, activated partial thromboplastin time; CrCl, creatinine clearance; h, hour; LMWH, low molecular weight heparin; m, month; min, minute; sec, second; u, unit; Xa, factor-Xa; y, year
The information is modified from the American College of Chest Physicians consensus conference and Chest supplements [109].
† The alternate dosing regimen of enoxaparin is suggested by studies showing higher doses are required for preterm neonates to young infants [110;111].

Table 4. Dose Adjustment for Low Molecular Weight Heparin

Anti-Xa level (4 h post-dose)	Adjustment in doses	Time to repeat monitoring
< 0.35 u/mL	Increase dose by 25%	4 h later
0.35 – 0.49 u/mL	Increase dose by 10%	4 h later
0.5 – 1 u/mL	No adjustment	Before next dose (optional)
1.1 – 1.5 u/mL	Decrease dose by 20%	Before next dose
1.6 – 2.0 u/mL	Hold current dose for 3 h, then decrease dose by 30%	Before next dose, then 4 h later
> 2 u/mL	Hold dose until anti-Xa level ≤ 0.5 u/mL, then decrease dose by 40%	Before next dose, then every 12 h until anti-Xa level ≤ 0.5 u/mL

The information is modified from the American College of Chest Physicians consensus conference and Chest supplement [109]

In adult patients who have contraindications for anticoagulation and/or develop recurrent pulmonary embolism despite adequate anticoagulation, a supra-renal inferior vena cava (IVC) filter placement *via* jugular vein approach may be considered; however, this option is not feasible and cannot be advised for neonates as their IVCs are too small for the filters [61, 62]. Other contraindications may include extensive caval thrombosis or double IVC system [62]. Filter migration, IVC perforation and downstream thrombotic occlusion are the potential complications [63-65]. Use of retrievable filter may reduce some of these complications; therefore, should be the preferred option [66].

Successful treatment of acute RVT with catheter-directed thrombolytic therapy has been reported in adult patients [67]. A retrospective review of seven RVTs in six adult patients showed prompt improvement in renal function with low incidence of morbidity [68]. This procedure is feasible for both native and allograft renal venous thrombosis [68]. However,

Table 5. Dose Adjustment for Unfractionated Heparin

aPTT (Seconds)	Adjustment in doses	Time to repeat monitoring
< 50	Additional bolus with 50 u/kg and then increase infusion rate by 10%	4 h later
50-59	Increased infusion rate by 10%	4 h later
60-85	No adjustment	24 h later
86-95	Decrease infusion rate by 10%	4 h later
96-120	Hold infusion for 30 min and then decrease infusion rate by 10%	4 h later
> 120	Hold infusion for 30 min and then decrease infusion rate by 15%	4 h later

The information is modified from the American College of Chest Physicians consensus conference and Chest supplement [109,112]. It is based on a laboratory where the therapeutic level of aPTT is between 60 and 85 seconds.

the benefits of thrombolytic therapy is not present in a French retrospective study [69]. This study evaluated the long term prognosis of 27 adults with RVT secondary to nephrotic syndrome and showed that thrombectomy or medical thrombolysis do not offer any benefits in terms of survival rate or renal recovery rate over anticoagulation alone [69]. Also, due to the risks of bleeding [70], thrombolytic therapy is usually reserved for those patients with the most severe disease or the more grave prognosis such as bilateral RVT [71] with acute renal failure, massive clot size, or recurrent pulmonary emboli [72]. Primary indications for surgical thrombectomy may include (1) failure of medical therapy to control the thrombus growth, (2) contraindications of medical therapy, (3) imminent renal failure either due to bilateral RVT or thrombosis in a solitary kidney [23, 73]. In patients with RVT after kidney transplant, urgent exploration should be considered if the allograft is deemed salvageable [74]. The need for nephrectomy has been decreased significantly because of the availability of anticoagulation and thrombolytic therapy; therefore, nephrectomy is rarely indicated nowadays.

CONCLUSION

RVT is a rare disease in neonatal, pediatric and adult patients. In the absence of prospective, unbiased clinical studies, the optimal therapeutic approach of this disease should be individualized. The decision of anticoagulation and thrombolytic therapy often requires careful assessment and a balance between the risks of thrombosis and bleeding.

CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge Baxter Corporation for its unrestricted grant to support 1-800-NOCLOTS service.

ABBREVIATIONS

α_2M = alpha-2-macroglobulin

APC = activated protein C

AT = antithrombin

EPCR = endothelial cell protein C receptor

HC II = heparin cofactor II

HMWK = high molecular weight kininogen

iVa = inactivated Va

iVIIIa = inactivated VIIIa

K = kallikrein

PC = protein C

PL = phospholipids

PK = prekallikrein

PS = protein S

TAFI = thrombin activatable fibrinolysis inhibitor

TAFIa = activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor

TF = tissue factor

TFPI = issue factor pathway inhibitor

TM = thrombomodulin

u/tPA = urokinase/tissue plasminogen activator

The asterisk denotes complex formation. The underlined label represents inactive protein/complex. Arrows with dashed line signify pathways with uncertain physiological significance.

REFERENCES

[1] Bokenkamp A, von KR, Nowak-Gottl U, Gobel U, Hoyer PF. Neonatal renal venous thrombosis in Germany between 1992 and 1994: epidemiology, treatment and outcome. Eur J Pediatr 2000; 159(1-2): 44-8.

[2] Statistics Canada, births, estimates, by provicne and territory. www.statcan.gc.ca 2011.

[3] Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nguyen L. Renal vein thrombosis: a 10-year review. J Pediatr Surg 2000; 35(11): 1540-2.

[4] Fishman JE, Joseph RC. Renal vein thrombosis in utero: duplex sonography in diagnosis and follow-up. Pediatr Radiol 1994; 24(2): 135-6.

[5] Keidan I, Lotan D, Gazit G, *et al*. Early neonatal renal venous thrombosis: long-term outcome. Acta Paediatr 1994; 83(11): 1225-7.

[6] Lalmand B, Avni EF, Nasr A, Ketelbant P, Struyven J. Perinatal renal vein thrombosis. Sonographic demonstration. J Ultrasound Med 1990; 9(8): 437-42.
[7] Patel RB, Connors JJ. In utero sonographic findings in fetal renal vein thrombosis with calcifications. J Ultrasound Med 1988; 7(6): 349-52.
[8] Smorgick N, Herman A, Wiener Y, Halperin R, Sherman D. Prenatal thrombosis of the inferior vena cava and the renal veins. Prenat Diagn 2007; 27(7): 603-7.
[9] Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Mitchell L. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. Thromb Haemost 2004; 92(4): 729-33.
[10] Duncan RE, Evans AT, Martin LW. Natural history and treatment of renal vein thrombosis in children. J Pediatr Surg 1977; 12(5): 639-45.
[11] Rosenkranz A, Esch W. [Renal vein thrombosis in childhood (author's transl]. Padiatr Padol 1976; 11(1): 108-17.
[12] Belman AB. Renal vein thrombosis in infancy and childhood: a contemporary survey. Clin Pediatr (Phila) 1976; 15(11): 1033-44.
[13] Gonzalez R, Schwartz S, Sheldon CA, Fraley EE. Bilateral renal vein thrombosis in infancy and childhood. Urol Clin North Am 1982; 9(2): 279-83.
[14] Verhagen AD, Hamilton JP, Genel M. Renal vein thrombosis in infants. Arch Dis Child 1965; 40: 214-7.
[15] Murphy A. Proceedings: Renal venous thrombosis in hypertonic dehydration. Arch Dis Child 1974; 49(10): 823-4.
[16] Waymack JP, Tweddell JS, Warden GD. Renal vein thrombosis in burned children. J Burn Care Rehabil 1988; 9(5): 472-3.
[17] Ozyurek E, Besbas N, Aslan D, Gurgey A. Trauma as a risk factor for thrombosis in children: a report of three cases. Turk J Pediatr 2003; 45(2): 167-9.
[18] Ritchey ML, Othersen HB, Jr., de Lorimier AA, *et al.* Renal vein involvement with nephroblastoma: a report of the National Wilms' Tumor Study-3. Eur Urol 1990; 17(2): 139-44.
[19] Heller C, Schobess R, Kurnik K, *et al.* Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors - a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. Br J Haematol 2000; 111(2): 534-9.
[20] Kosch A, Kuwertz-Broking E, Heller C, *et al.* Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term follow-up. Blood 2004; 104(5): 1356-60.
[21] Marks SD, Massicotte MP, Steele BT, *et al.* Neonatal renal venous thrombosis: clinical outcomes and prevalence of prothrombotic disorders. J Pediatr 2005; 146(6): 811-6.
[22] Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial risks of unusual forms of venous thrombosis: a nationwide epidemiological study in Sweden. J Intern Med 2010.
[23] Theodorescu D, Witchell S, Connolly J. Chronic adult renal vein thrombosis: two unusual cases and a review of the literature. Int Urol Nephrol 1991; 23(5): 429-35.
[24] Llach F, Arieff AI, Massry SG. Renal vein thrombosis and nephrotic syndrome. A prospective study of 36 adult patients. Ann Intern Med 1975; 83(1): 8-14.
[25] Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. Thromb Res 2006; 118(3): 397-407.
[26] Dimitroulis D, Bokos J, Zavos G, *et al.* Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature. Transplant Proc 2009; 41(5): 1609-14.
[27] Tektonidou MG. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. Clin Rev Allergy Immunol 2009; 36(2-3): 131-40.
[28] Shahin AA, Mostafa H, Sami H, Shahin HA. Symptomatic thrombotic events among Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: special consideration for renal vein thrombosis. Z Rheumatol 2003; 62(3): 246-50.
[29] Wagner B, Patard JJ, Mejean A, *et al.* Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. Eur Urol 2009; 55(2): 452-9.
[30] Xu G, Chen J, Zhang Z. Primary small cell carcinoma of the kidney with tumour thrombus extension into the inferior vena cava and pulmonary artery: a case report and review of the literature. J Int Med Res 2009; 37(2): 587-93.
[31] Zhang L, Wang T, Zheng L, Wu G. Primitive neuroectodermal tumor of the kidney with inferior vena cava tumor thrombus. J Natl Med Assoc 2009; 101(12): 1291-4.
[32] Zhao X, Zhang J, Zhong Z, *et al.* Large renal cavernous hemangioma with renal vein thrombosis: case report and review of literature. Urology 2009; 73(2): 443.
[33] Kanfer A. Coagulation factors in nephrotic syndrome. Am J Nephrol 1990; 10 (Suppl 1): 63-8.
[34] Kendall AG, Lohmann RC, Dossetor JB. Nephrotic syndrome. A hypercoagulable state. Arch Intern Med 1971; 127(6): 1021-7.
[35] Jorgensen KA, Stoffersen E. Antithrombin III and the nephrotic syndrome. Scand J Haematol 1979; 22(5): 442-8.
[36] Rosenberg RD. Actions and interactions of antithrombin and heparin. N Engl J Med 1975; 292(3): 146-51.
[37] Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Van Tilburg NH, Van Es LA. Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. Am J Med 1978; 65(4): 607-13.
[38] Wardle EN, Menon IS, Rastogi SP. Study of proteins and fibrinolysis in patients with glomerulonephritis. Br Med J 1970; 2(5704): 260-3.
[39] Llach F, Koffler A, Finck E, Massry SG. On the incidence of renal vein thrombosis in the nephrotic syndrome. Arch Intern Med 1977; 137(3):333-6.
[40] Velasquez FF, Garcia PN, Ruiz MN. Idiopathic nephrotic syndrome of the adult with asymptomatic thrombosis of the renal vein. Am J Nephrol 1988; 8(6): 457-62.
[41] Wagoner RD, Stanson AW, Holley KE, Winter CS. Renal vein thrombosis in idiopathic membranous glomerulopathy and nephrotic syndrome: incidence and significance. Kidney Int 1983; 23(2): 368-74.
[42] Chugh KS, Malik N, Uberoi HS, *et al.* Renal vein thrombosis in nephrotic syndrome--a prospective study and review. Postgrad Med J 1981; 57(671): 566-70.
[43] Deshpande PV, Griffiths M. Pulmonary thrombosis in steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2005; 20(5): 665-9.
[44] Kayali F, Najjar R, Aswad F, Matta F, Stein PD. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. Am J Med 2008; 121(3): 226-30.
[45] Llach F, Papper S, Massry SG. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic. Am J Med 1980; 69(6): 819-27.
[46] Winyard PJ, Bharucha T, De BR, *et al.* Perinatal renal venous thrombosis: presenting renal length predicts outcome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91(4): F273-F278.
[47] Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nguyen L. Renal vein thrombosis: a 10-year review. J Pediatr Surg 2000; 35(11): 1540-2.
[48] Abduljaleel PM, Al-Mulhim F, Nouman A, Kharouby A, Das SC. Intratesticular varicocele and extratesticular varicocele in a patient with nephrotic syndrome complicated by left renal vein thrombosis. Ann Saudi Med 2006; 26(3): 228-30.
[49] Theiss M, Wirth MP, Dolken W, Frohmuller HG. Spontaneous thrombosis of the renal vessels. Rare entities to be considered in differential diagnosis of patients presenting with lumbar flank pain and hematuria. Urol Int 1992; 48(4): 441-5.
[50] Rasoulpour M, McLean RH. Renal venous thrombosis in neonates. Initial and follow-up abnormalities. Am J Dis Child 1980; 134(3): 276-9.
[51] Cade R, Spooner G, Juncos L, *et al.* Chronic renal vein thrombosis. Am J Med 1977; 63(3): 387-97.
[52] Lau KK, Stoffman JM, Williams S, *et al.* Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. Pediatrics 2007; 120(5): e1278-e1284.
[53] Ross DL, Lubowitz H. Anticoagulation in renal vein thrombosis. Arch Intern Med 1978; 138(9): 1349-51.
[54] Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nguyen L. Renal vein thrombosis: a 10-year review. J Pediatr Surg 2000; 35(11): 1540-2.
[55] Wysokinski WE, Gosk-Bierska I, Greene EL, *et al.* Clinical characteristics and long-term follow-up of patients with renal vein thrombosis. Am J Kidney Dis 2008; 51(2): 224-32.
[56] Wang IK, Lee CH, Yang BY, *et al.* Low-molecular-weight heparin successfully treating a nephrotic patient complicated by renal and ovarian vein thrombosis and pulmonary embolism. Int J Clin Pract Suppl 2005; 59(147): 72-5.
[57] Wu CH, Ko SF, Lee CH, *et al.* Successful outpatient treatment of renal vein thrombosis by low-molecular weight heparins in 3 patients with nephrotic syndrome. Clin Nephrol 2006; 65(6): 433-40.

[58] Yang SH, Lee CH, Ko SF, *et al.* The successful treatment of renal-vein thrombosis by low-molecular-weight heparin in a steroid-sensitive nephrotic patient. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(11): 2017-9.
[59] White RH, Beyth RJ, Zhou H, Romano PS. Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. Am J Med 1999; 107(5): 414-24.
[60] Massicotte P, Julian JA, Gent M, *et al.* An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial. Thromb Res 2003; 109(2-3): 85-92.
[61] O'Brien AA, O'Donnell JP, Keogh JA. Renal vein thrombosis with recurrent pulmonary emboli in the nephrotic syndrome: use of the Greenfield filter. Postgrad Med J 1986; 62(725): 223-5.
[62] Marine L, Mertens R, Kramer SA, *et al.* [Suprarenal inferior vena cava filters. Retrospective review of 30 cases]. Rev Med Chil 2008; 136(12): 1535-41.
[63] Arnold TE, Karabinis VD, Mehta V, *et al.* Potential of overuse of the inferior vena cava filter. Surg Gynecol Obstet 1993; 177(5): 463-7.
[64] Greenfield LJ, Cho KJ, Tauscher JR. Limitations of percutaneous insertion of Greenfield filters. J Cardiovasc Surg (Torino) 1990; 31(3): 344-50.
[65] Matchett WJ, Jones MP, McFarland DR, Ferris EJ. Suprarenal vena caval filter placement: follow-up of four filter types in 22 patients. J Vasc Interv Radiol 1998; 9(4): 588-93.
[66] Imberti D, Bianchi M, Farina A, *et al.* Clinical experience with retrievable vena cava filters: results of a prospective observational multicenter study. J Thromb Haemost 2005; 3(7): 1370-5.
[67] Lam KK, Lui CC. Successful treatment of acute inferior vena cava and unilateral renal vein thrombosis by local infusion of recombinant tissue plasminogen activator. Am J Kidney Dis 1998; 32(6): 1075-9.
[68] Kim HS, Fine DM, Atta MG. Catheter-directed thrombectomy and thrombolysis for acute renal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol 2006; 17(5): 815-22.
[69] Laville M, Aguilera D, Maillet PJ, *et al.* The prognosis of renal vein thrombosis: a re-evaluation of 27 cases. Nephrol Dial Transplant 1988; 3(3): 247-56.
[70] Weinschenk N, Pelidis M, Fiascone J. Combination thrombolytic and anticoagulant therapy for bilateral renal vein thrombosis in a premature infant. Am J Perinatol 2001; 18(5): 293-7.
[71] Sutherland RD, Anthony WA, Martinez HE, Guynes WA. Bilateral renal vein and inferior vena cava thrombosis with nephrotic syndrome treated by thrombectomy: case report with 3-year followup. J Urol 1976; 116(4): 510-1.
[72] Markowitz GS, Brignol F, Burns ER, Koenigsberg M, Folkert VW. Renal vein thrombosis treated with thrombolytic therapy: case report and brief review. Am J Kidney Dis 1995; 25(5): 801-6.
[73] Cohn LH, Najarian J. Operative treatment of bilateral renal vein thrombosis and nephrotic syndrome. Rev Surg 1968; 25(5): 373-4.
[74] Fathi T, Samhan M, Gawish A, Donia F, Al-Mousawi M. Renal allograft venous thrombosis is salvageable. Transplant Proc 2007; 39(4): 1120-1.
[75] Maas C, Muller-Hansen I, Flechsig H, Poets CF. Acute scrotum in a neonate caused by renal vein thrombosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010.
[76] Jaako D, V, Bekassy ZD, Ljung R, *et al.* Successful thrombolysis of neonatal bilateral renal vein thrombosis originating in the IVC. Pediatr Nephrol 2009; 24(10): 2069-71.
[77] Giordano P, Laforgia N, Di GG, *et al.* Renal vein thrombosis in a newborn with prothrombotic genetic risk factors. J Perinat Med 2001; 29(2): 163-6.
[78] Anochie IC, Eke F. Renal vein thrombosis in the neonate: a case report and review of the literature. J Natl Med Assoc 2004; 96(12): 1648-52.
[79] Prelog M, Fischer H, Gassner I, *et al.* Bilateral renal vein thrombosis in a twin newborn without known risk factors. Clin Nephrol 2006; 66(2): 135-9.
[80] Mehta S, Vijayakumar M. Spontaneous Renal Vein Thrombosis with anti-thrombin III deficiency. Indian J Pediatr 2009; 76(9): 964-5.
[81] Suto M, Aviles DH. Treatment of inferior vena cava and renal vein thrombosis with low-molecular-weight heparin in a child with idiopathic membranous nephropathy. Clin Pediatr (Phila) 2004; 43(9): 851-3.
[82] Song JY, Valentino L. A pregnant patient with renal vein thrombosis successfully treated with low-dose thrombolytic therapy: a case report. Am J Obstet Gynecol 2005; 192(6): 2073-5.
[83] Janda SP. Bilateral renal vein thrombosis and pulmonary embolism secondary to membranous glomerulonephritis treated with percutaneous catheter thrombectomy and localized thrombolytic therapy. Indian J Nephrol 2010; 20(3): 152-5.
[84] Chan HH, Douketis JD, Nowaczyk MJ. Acute renal vein thrombosis, oral contraceptive use, and hyperhomocysteinemia. Mayo Clin Proc 2001; 76(2): 212-4.
[85] Kau E, Patel R, Fiske J, Shah O. Isolated renal vein thrombosis after blunt trauma. Urology 2004; 64(4): 807-8.
[86] Seupaul RA, Stepsis TM, Doehring MC. Idiopathic renal vein thrombosis in a healthy young woman with flank pain and fever. Am J Emerg Med 2005; 23(3): 417-9.
[87] Decoster T, Schwagten V, Hendriks J, Beaucourt L. Renal colic as the first symptom of acute renal vein thrombosis, resulting in the diagnosis of nephrotic syndrome. Eur J Emerg Med 2009; 16(4): 170-1.
[88] Wolak T, Rogachev B, Tovbin D, *et al.* Renal vein thrombosis as a presenting symptom of multiple genetic pro-coagulant defects. Nephrol Dial Transplant 2005; 20(4): 827-9.
[89] Cinemre H, Bilir C, Akdemir N. Isolated renal vein thrombosis associated with MTHFR-1298 and PAI-1 4G gene mutations. Clin Appl Thromb Hemost 2010; 16(6): 708-10.
[90] Nachnani JS, Bhat R, Allen MJ. Renal vein thrombosis in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 2006; 40(7): 651.
[91] Chang CT, Wu MS. Successful treatment of idiopathic membranous glomerulonephritis complicated with renal vein thrombosis with FK506. Ren Fail 2002; 24(4): 523-8.
[92] Tabibian JH, Lada SJ, Tabibian N. Combined inferior vena cava & renal vein thromboses: case and synopsis of thromboembolism in inflammatory bowel disease. Medscape J Med 2008; 10(1): 6.
[93] Adler AC, Adler L. Renal vein thrombosis and asymptomatic massive pulmonary embolism: case presentation and diagnostic recommendations. Clin Imaging 2010; 34(1): 69-72.
[94] Ajmera A, Joshi A, Kamat B, Germaine P, Weisberg L. Idiopathic acute renal vein thrombosis in a young healthy woman with no hypercoagulable state taking oral contraceptives. Am J Med Sci 2010; 339(4): 380-2.
[95] Danis R, Ozmen S, Akin D, *et al.* Thrombosis of temporal artery and renal vein in Kimura-disease-related nephrotic syndrome. J Thromb Thrombolysis 2009; 27(1): 115-8.
[96] Bashir R, Tinkel J, Malhotra D. Renal vein thrombosis: a case report. Angiology 2007; 58(5): 640-3.
[97] Elinav E, Rubinger D, Hiller N, *et al.* Renal vein thrombosis and membranous glomerulopathy in a patient homozygote for factor V Leiden mutation: a mere coincidence? Thromb Haemost 2006; 95(4): 740-3.
[98] Berkovich GY, Ramchandani P, Preate DL Jr, *et al.* Renal vein thrombosis after martial arts trauma. J Trauma 2001; 50(1): 144-5.
[99] Weger N, Stawicki SP, Roll G, Hoddinott KM, Lukaszczyk JJ. Bilateral renal vein thrombosis secondary to membraneous glomerulonephritis: successful treatment with thrombolytic therapy. Ann Vasc Surg 2006; 20(3): 411-4.
[100] Etoh Y, Ohsawa I, Fujita T, *et al.* Nephrotic syndrome with portal, splenic and renal vein thrombosis. A case report. Nephron 2002; 92(3): 680-4.
[101] Carrasco A, Diaz C, Flores JC, Briones E, Otipka N. Late renal vein thrombosis associated with recurrence of membranous nephropathy in a renal allograft: a case report. Transplant Proc 2008; 40(9): 3259-60.
[102] Jaar BG, Kim HS, Samaniego MD, Lund GB, Atta MG. Percutaneous mechanical thrombectomy: a new approach in the treatment of acute renal-vein thrombosis. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(6): 1122-5.
[103] Qian Q, Saucier NA, King BF. Acute bilateral renal vein thrombosis. Am J Kidney Dis 2009; 54(5): 975-8.
[104] Makino M, Honda H, Miyoshi F, *et al.* A fulminant case of renal vein thrombosis in a patient with autoimmune disorder and membranous nephropathy. Intern Med 2008; 47(10): 969-73.
[105] Tinaztepe K, Buyan N, Tinaztepe B, Akkok N. The association of nephrotic syndrome and renal vein thrombosis: a clinicopathologi-

cal analysis of eight pediatric patients. Turk J Pediatr 1989; 31(1): 1-18.

[106] Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nguyen L. Renal vein thrombosis: a 10-year review. J Pediatr Surg 2000; 35(11): 1540-2.

[107] Kiruluta HG, Bruce AW, Jarzylo SV, Morrin PA. The protean manifestations of renal vein thrombosis in the adult. J Urol 1976; 115(6): 634-8.

[108] Kuhle S, Massicotte P, Dinyari M, *et al*. Dose-finding and pharmacokinetics of therapeutic doses of tinzaparin in pediatric patients with thromboembolic events. Thromb Haemost 2005; 94(6): 1164-71.

[109] Monagle P, Chalmers E, Chan A, *et al*. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6 Suppl): 887S-968S.

[110] Bauman ME, Belletrutti MJ, Bajzar L, *et al*. Evaluation of enoxaparin dosing requirements in infants and children. Better dosing to achieve therapeutic levels. Thromb Haemost 2009; 101(1): 86-92.

[111] Malowany JI, Monagle P, Knoppert DC, *et al*. Enoxaparin for neonatal thrombosis: a call for a higher dose for neonates. Thromb Res 2008; 122(6): 826-30.

[112] Dix D, Andrew M, Marzinotto V, *et al*. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. J Pediatr 2000; 136(4): 439-45.

Received: April 10, 2011 Revised: July 09, 2011 Accepted: September 20, 2012

3.2.4 PŘÍLOHA 29

Blatný J.

Prevence žilní tromboembolické nemoci v pediatrii.

Vnitřní lékařství. 2006;52(suppl 1):68-72.

Význam a stěžejní body publikace:

Edukační text popisující nejen vrozená a získaná trombofilní rizika u dětí, ale i případné možnosti a ojedinělé indikace primární prevence VTE v dětském věku.

ANNEX 29

Blatný J.

Prevention of VTE in paeditrics.

Vnitřní lékařství. 2006;52(suppl 1):68-72.

Main points/highlights of the publication:

Educational post-graduate text focused not only on respective acquired and inherited thrombophilia risks in children, but mainly on very rare indications of primary VTE prevention in children.

Prevence žilní tromboembolické nemoci v pediatrii

J. Blatný

Oddělení klinické hematologie, Centrum pro trombózu a hemostázu, FN Brno, pracoviště dětská nemocnice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Souhrn: Podle údajů kanadského registru žilních tromboembolizmů u dětí je incidence žilní tromboembolie (VTE) v obecné dětské populaci 0,07/10 000. Tento stav je zcela odlišný od dospělé populace, kde se incidence žilní trombózy pohybuje kolem 37/10 000. Pouze 5 % těchto VTE je idiopatických a za méně než 10 % ze všech VTE u dětí mohou pouze vrozená trombofilní rizika. Obecně se dá říci, že více než 80 % všech VTE u dětí jsou trombózy vyvolané jedním či více získanými trombofilními riziky. Přesto s ohledem na tuto velmi nízkou incidenci VTE u dětí se zatím ukazuje, že žádný ze známých postupů primární prevence/profylaxe trombózy, které jsou často uplatňovány u dospělých, nevede k takovému dalšímu snížení rizika TEN u dětí, které by opravňovalo tento postup zavést do rutinní praxe.

Klíčová slova: tromboembolická nemoc – pediatrie – vrozená trombofilní rizika – primární prevence trombózy

Prevention of Venous Thromboembolism in Paediatry

Abstract: Data in Canadian registry for VTE in children show, that incidence of VTE in children is 0.07/10 000. The situation in adults – with incidence of VTE 37/10 000 – is however completely different. Only 5 % of VTE in children are idiopathic and less then 10 % are related to hereditary prothrombotic risk factors only. In other words, more than 80 % of VTE in children are somehow related to acquired prothrombotic risk factors. Despite of this, there have not been found any measures, that would be able to further decrease significantly this very low incidence of VTE in children. This is probably the reason, why to date there are no evidence based recommendations for primary prophylaxis of VTE in children and also there is no valid reason for non-selective screening for hereditary prothrombotic risk factors in population of children, who have not suffered VTE.

Key words: venous thrombembolism – hereditary prothrombotic risk factors – primary prophylaxis of VTE

Úvod

Hemokoagulace v dětském věku má svá známá specifika. Obecně se dá říci, že schopnost plazmy generovat trombin je u dětí snížená a zpožděná oproti plazmě dospělých. U novorozenců je toto snížení až o asi 50 %, u kojenců a starších dětí hovoříme o rozdílu kolem 25 % oproti plazmě dospělých lidí. Navíc je u dětí pozorována i zvýšená inhibice trombinu α-2 makroglobulinem [1] a snad i vyšší antitrombotický potenciál cévní stěny v dětství [2]. Tyto fyziologické mechanizmy jsou pak zřejmě podkladem pro obecně velmi nízkou incidenci trombózy u dětí. Je však potřeba si uvědomit, že i v rámci dětského věku lze najít období s vyšším a nižším rizikem tromboembolických událostí. Za rizikové bývá považováno zejména období novorozenecké a adolescence [3].

Podle údajů kanadského registru žilních tromboembolizmů u dětí (Canadian registry of VTE in children) je incidence žilní trombembolie (VTE) v obecné dětské populaci 0,07/10 000. U hospitalizovaných dětí již stoupá na 5,3/10 000. Pouze 5 % těchto VTE je idiopatických a za méně než 10 % ze všech VTE u dětí mohou pouze vrozená trombofilní rizika [4]. Obecně se tedy dá říci, že více než 80 % všech VTE u dětí jsou trombózy vyvolané jedním či více získanými trombofilními riziky. Arteriální trombóza je u dětí ještě daleko vzácnější a nejčastěji bývá spojena s katetrizačními výkony. Jedná se tedy o stav zcela odlišný od dospělé populace, kde se incidence žilní trombózy pohybuje kolem 37/10 000 [5].

Nejen incidence, ale i lokalizace trombóz je v dětské populaci odlišná oproti populaci dospělých. Až 80 % všech VTE u novorozenců a asi 40 % všech VTE u dětí obecně je lokalizovaných v povodí horní duté žíly. Nejčastěji se jedná o trombózy související se zavedeným centrálním žilním katétrem (CŽK). Tato lokalizace mimo jiné komplikuje i diagnostiku VTE u dětí, neboť tato oblast není dobře přístupná ultrazvukovému vyšetření a není také možná komprese

Tab. 1. Nejčastější a klinicky významná trombofilní rizika.

Rizikové faktory žilní trombózy v dětském věku

Získané	**Vrozené**
nezralost (novorozenci)	F V Leiden (G1691A)
onkologické onemocnění a jeho léčba	F II (G20210A)
trauma, chirurgický výkon	hyperhomocysteinemie
cizí povrchy (zejména CŽK)	deficit AT III (typ I, II)
autoimunitní choroby, přítomnost APA, LA	deficit PC (typ I, II)
cévní anomálie	deficit PS
těžké infekce, sepse	hyper Lp(a)
medikace vč. hormonální antikoncepce	

postižené cévy při vyšetření. Podle některých údajů tak může pouze ultrazvukové vyšetření minout až 75 až 80 % VTE v této lokalizaci. Právě z tohoto důvodu je stále zlatým standardem pro diagnostiku VTE u dětí v této oblasti venografie. Používá se především tehdy, když ultrazvukové vyšetření v kombinaci s pozitivním nálezem při vyšetření D-dimerů neumožňuje spolehlivě potvrdit či vyloučit VTE. Pro diagnostiku plicních embolií (PE) u dětí se doporučuje vyšetření spirálním CT a/nebo ventilačně perfuzní (V/P) scan.

Hovoříme-li o trombofilních rizicích, je vhodné je rozdělit na rizika vrozená (hereditární) a získaná. Výčet všech možných rizikových faktorů, které mohou nějakým způsobem přispívat ke vzniku VTE, by přesahoval rámec tohoto sdělení, avšak nejčastější a klinicky nejvýznamnější trombofilní rizika jsou shrnuta v tab. 1. Získaná rizika mohou maskovat rizika vrozená!

Tématem této práce je prevence a primární profylaxe trombózy u dětí. Již bylo řečeno, že arteriální trombóza je u dětí velmi vzácná, a proto se soustředíme na trombózy žilní. U dospělých je vyvinuto několik různých skórovacích systémů, která mají objektivizovat riziko VTE a na jejich základě je doporučován konkrétní typ preventivní/profylaktické antikoagulační léčby. U dětí není třeba podobné skórovací systémy vytvářet s ohledem na již citovanou velmi nízkou incidenci VTE. Můžeme se však zamyslet nad tím, jak postupovat u dětí s jednotlivými, výše zmíněnými rizikovými faktory.

Vrozená trombofilní rizika

Deficit antitrombinu (AT)

Prevalence heterozygotní formy deficitu AT se pohybuje kolem 1 : 250. Až 50 % těchto jedinců pak prodělá nějakou formu tromboembolické choroby (TEN) do doby středního dospělého věku. V 67 % k této události dojde do 35 let věku pacienta. U homozygotní formy deficitu AT je riziko TEN pochopitelně ještě vyšší a k prvním projevům dochází většinou před 10. rokem života. Homozygotní forma je však velmi vzácná. I přesto je však hereditární deficit AT nejzávažnějším známým vrozeným trombofilním rizikem.

Hereditární deficit AT je rovněž jedinou jednoznačnou, nezpochybnitelnou a jasnou indikací substituční léčby koncentráty AT. Právě substituce AT bývá v rizikových situacích používána jako profylaxe TEN u pacientů s deficitem. Postup u dětí v tomto smyslu není odlišný od postupů u dospělých pacientů. V indikovaných případech, např. po vážných tromboembolických událostech u dospívajících pacientů, bývá substituční léčba AT používána i jako sekundární profylaxe recidivy TEN u těchto pacientů.

F V Leiden

Incidence heterozygotní formy Leidenské mutace F V (G1691A), která je nejčastější mutací F V, se v kavkazské populaci pohybuje kolem 5 %. Její incidence pochopitelně stoupá v populaci s prodělanou TEN a nese ji 40–60 % pacientů odesílaných do center specializovaných na léčbu trombózy. Jedná se o nejčastější známé trombofilní riziko.

Přesto, že právě u dětí s F V Leiden se nejčastěji uvažuje o primární profylaxi VTE v rizikových situacích, jako je operační výkon, imobilizace, sádrová fixace apod, není dostatek důvodů, které by s ohledem na princip *evidence based medicine* opravňovaly k doporučení profylaxe TEN u těchto dětí, pakliže dosud žádnou trombózou netrpěly.

F II G2010A

Incidence heterozygotní formy této mutace je v kavkazské populaci asi 2%. Mezi jedinci téže populace, kteří však již prodělali TEN, se incidence zvyšuje na 6 % a dosahuje dokonce 20 % mezi pacienty odeslanými do center specializovaných na léčbu trombózy. Pravděpodobným vysvětlením patofyziologického principu, který vede k vyššímu riziku TEN u pacientů s touto mutací, je statisticky signifikantně vyšší hladina protrombinu (F II). Někteří autoři však tuto hypotézu zpochybňují. Je pravda, že zejména malé děti, u nichž je fyziologicky hladina F II nižší, není přítomnost mutace F II G2010A sama o sobě spojována s nadměrným rizikem TEN. Tato mutace se naopak jako riziková projevuje především u adolescentů. Tento trend tedy domněnku o vlivu hladiny F II v plazmě jedinců s mutací F II G20210A na výši rizika TEN spíše potvrzuje. Ani u těchto pacientů není v současné době dostatek důkazů proto, aby bylo možno u dosud zdravých jedinců jednoznačně doporučit primární profylaxi LMWH v rizikových situacích. Přesto je mutace F II G20210A spolu s F V Leiden nejčastějším známým hereditárním rizikem, u něhož se klinik k případné

primární profylaxi trombózy pomocí LMWH uchyluje.

Deficit proteinu C (PC)

Prevalence deficitu PC typ I v heterozygotní formě je v naší populaci 1 : 200 – 1 : 300. Tento deficit zvyšuje riziko TEN asi 10krát. Alespoň 50 % jedinců s tímto deficitem prodělá TEN alespoň jednou do věku svých 40 let. Různé typy mutací vedoucích k deficitu PC však vedou k rozdílné výši relativního rizika.

U dětí je hladina PC nízká fyziologicky. Platí to především pro kojence do věku 6 měsíců. I později zůstávají hladiny C u dětí nižší (kolem 40 % normy dospělých). Proto v dětském věku není prokazatelná souvislost mezi deficitem PC a vyšším rizikem TEN. U valné většiny jedinců s deficitem PC se toto riziko ve formě TEN projeví až po 15. roce života. Nahlížíme-li ale na problém z opačného pohledu, je třeba konstatovat, že prevalence deficitu PC u dětí s TEN je signifikantně vyšší než u dětí, které TEN neprodělaly. Možným vysvětlením je kombinace více rizikových faktorů u těch jedinců, kteří TEN v dětství prodělají. Jedním z nich pak může být právě deficit PC.

Deficit PC v homozygotní formě je velmi vzácným, avšak život ohrožujícím onemocněním. Má vážné klinické důsledky již v novorozeneckém věku a jeho klinický obraz bývá nejčastěji spojován s projevy purpura fulminans. Hladiny PC u takto postižených jedinců jsou téměř nedetekovatelné. Lékem volby a případně i primární prevencí v rizikových stavech u jedinců s deficitem PC je podání koncentrátů PC. Tato léčba je nezbytná u jedinců s deficitem homozygotním a bývá u nich život zachraňující. K dispozici je jak preparát rekombinantní (obsahující aktivovaný protein C – aPC), tak preparát vyrobený z lidské plazmy (s obsahem neaktivovaného PC). Léčba koncentráty PC bývá často kombinována s léčbou LMWH.

Deficit PS

Dětští pacienti s deficitem PS v heterozygotní formě většinou TEN netrpí. U novorozenců je dokonce PS přítomen v podstatě pouze ve své volné formě, neboť vazebný protein C4B není v novorozenecké plazmě přítomen. Tímto mechanizmem je pak kompenzována relativně nižší plazmatická hladina celkového PS u novorozenců a malých dětí. Stejně jako u heterozygotní formy deficitu PC však mohou děti s kumulací trombofilních rizik (jedním z nich je deficit PC) tromboembolickou nemocí onemocnět. Deficit PS sám o sobě není jednoznačnou indikací k primární prevenci TEN podáváním LMWH u těchto pacientů.

Vrozená trombofilní rizika sama o sobě tedy způsobují u dětí méně než 10 % všech VTE. Uplatňují se spíše v kombinaci s riziky získanými. Není tedy správné je přeceňovat, ale ani podceňovat. Je třeba mít vždy na paměti, že získané trombofilní riziko může maskovat riziko vrozené! Na základě výše uvedených znalostí je možno s největší pravděpodobností říci, že neselektivní screening hereditárních rizik TEN v populaci dětí, které zatím neprodělaly TEN, nelze považovat za „cost effective“ a není ani medicínsky opodstatněný.

Neexistují jednoznačná doporučení, která by vedla k nutnosti primární profylaxe TEN u dětí s vrozeným rizikem TEN. Přesto ve vysoce rizikových situacích (ortopedické operace, léčba L-asparaginázou a kortikoidy u pacientů se zavedeným centrálním žilním katétrem, arteriální katetrizace apod) u dětí nesoucích zejména mutaci F V Leiden někteří klinici k profylaxi TEN pomocí LMWH sahají. V těchto indikacích pak bývá podávána dávka LMWH 100–150 IU/kg/den nejčastěji formou jedné s.c. injekce. Specifická doporučení pak platí pro prevenci a léčbu TEN u dětí s deficitem AT a PC.

Získaná trombofilní rizika

Centrální žilní katétr (CŽK)

Centrální žilní katétr je nejčastějším získaným rizikovým faktorem žilní trombózy v dětské populaci. Tato data pocházejí zejména z oblasti dětské onkologie [6], velkou roli však CŽK hraje i u trombóz např. v novorozeneckém věku. Studie PROTEKT [7] prokázala, že typ ani tloušťka CŽK neovlivňuje vznik s ním asociované trombózy. Někteří autoři však upozorňují na vyšší riziko VTE u dětí do 10 kg hmotnosti se zavedeným CŽK o šířce nad 6 Fr! Z již citovaných prací kanadských autorů [18] vyplývá, že riziko vzniku asymptomatické trombózy související s CVK se pohybuje kolem 40 %, práce německé skupiny kolem profesorky Nowak-Gottl pak hovoří asi o 18 % symptomatických s CŽK asociovaných trombóz v populaci dětí se zavedeným CŽK. Ve snaze předejít tomuto riziku byla v rámci studie PARKAA [8] testována hypotéza, zda u dětí s akutní lymfoblastovou leukemií (ALL) lze preventivním podávání AT riziko trombózy snížit. Nebyl však nalezen statisticky signifikantní rozdíl v incidenci trombóz mezi jednotlivými skupinami (27 % AT+, 37 % AT–, NS). V současné době není publikována žádná studie, která by jednoznačně potvrdila účinnost prevence trombózy asociované s CŽK u dětí pomocí profylaktické léčby LMWH, UFH či jinou medikací.

Co tedy ovlivňuje pravděpodobnost vzniku trombózy asociované s katétrem? Jednoznačně je to místo a technika/způsob zavedení CŽK [9,10]. S nejmenším rizikem trombózy je spojeno zavedení CŽK do v. jugularis interna dextra, nejvyšší riziko pak lze očekávat při zavedení katétru do pravé podklíčkové žíly. Punkční technika vede k vyššímu riziku než tzv. „cut-down“ technika. S nejvyšším rizikem vzniku trombózy pak spojujeme zavedení katétru do femorálních žil. Tento fakt je platný nejen pro dospělé, ale i pro děti (srovnání

s rizikem při zavedení do podklíčkové žíly). U onkologických pacientů pak riziko trombózy asociované s CŽK pochopitelně ovlivňuje i vlastní malignita a zvolený léčebný protokol. Je třeba se také zmínit, že např. na pozadí existujících vrozených trombofilních rizik (nejčastěji patologie cesty proteinu C a/nebo mutace F V Leiden) se riziko trombózy nadále zvyšuje [11–13]. Vzájemnou souvislost mezi CŽK, trombotickými a septickými komplikacemi u onkologických pacientů pak potvrdila i data projektu STON (Sledování trombofilních rizik u onkologicky nemocných) [14]. Přesto v současné době neexistuje jednoznačné doporučení pro primární prevenci TEN u dětí se zavedeným CŽK.

Prematurita

Schopnost generace trombinu je u plazmy novorozenců snížená a opožděná. U nezralých novorozenců je tento fakt ještě více akcentován. Novorozenci (zejména narození před 37. týdnem gestace) mají spíše sklon ke krvácení. Rizikové je pak především krvácení intrakraniální s možností propagace do mozkových komor. Trombózy bývají u novorozenců spojené nejčastěji se zavedením CŽK, a to jak do pupečníku, tak do oblasti povodí horní duté žíly. Na druhém místě co do frekvence výskytu VTE u novorozenců stojí sinusy CNS. Léčba trombózy u novorozence může být komplikovaná a dlouhodobá. Jedná se vždy o nalezení rovnováhy mezi snahou o léčbu trombózy a rizikem krvácení, zejména v oblasti CNS. Stav je rovněž komplikován v podstatě chybějícím fibrinolytickým systémem u těchto dětí (nejen díky fyziologicky nízkým hodnotám TAFI).

Pouze prematurita, či novorozenecký věk ale nejsou dostatečným důvodem k primární prevenci TEN. Výjimkou je známý hereditární deficit AT či PC. V takových případech je někdy volena substituční léčba chybějícím inhibitorem, případně kombinovaná s profylaktickou léčbou LMWH či UFH.

Na neonatalogických pracovištích bývá často zavedený CŽK proplachován malou dávkou UFH (nejčastěji 1 IU UFH/kg/hod). Jedná se však spíše o empirickou zkušenost daných pracovišť, která v žádném případě nemá charakter doporučení.

Malignita

Vzájemné vztahy maligního onemocnění a trombózy jsou velmi složité a samy by vydaly na nejedno sdělení. Obecně lze říci, že malignita je jedním z nejvážnějších získaných rizik vzniku VTE. Tato problematika také často souvisí se zavedeným CŽK (viz výše) [15].

Trauma, sepse, chirurgický výkon

Patofyziologické mechanizmy, které v těchto situacích zvyšují riziko TEN, jsou u dětí obdobné jako u dospělých. U adolescentů bývá proto zejména při ortopedických výkonech postupováno dle doporučení pro dospělé (doporučení shrnuta v materiálech z „The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy"). U malých dětí však ani ortopedická operace či jiný rozsáhlý chirurgický výkon per se není důvodem k primární profylaktické léčbě TEN.

Mezi septickými stavy má pak zvláštní místo meningokoková sepse, u níž se v poslední době s úspěchem uplatňuje nejen léčebné podání heparinů, ale i koncentrátu PC [16,17].

Získaná trombofilní rizika jsou u dětí hlavním důvodem vzniku a často i rekurence TEN. Sama nebo v kombinaci s riziky vrozenými zřejmě zodpovídají za alespoň 85 % všech trombotických událostí u dětí. Je třeba si však uvědomit, že se jedná o 85 % z celkové incidence trombóz, která je o několik řádů nižší než v dospělé populaci. Proto v současné době neexistuje žádné jednoznačné doporučení pro primární prevenci resp. profylaktickou léčbu TEN u dětí se získanými trombofilními riziky.

Léčba a sekundární profylaxe TEN u dětí

V léčbě a sekundární profylaxi u dětí je v současné době preferován LMWH před UFH a v některých případech i před warfarinem. Detailní popis léčebných algoritmů TEN u dětí by byl mimo rozsah tohoto sdělení. Za referenční doporučení v této oblasti lze považovat práci autorů Monagle et al v časopisu Chest z roku 2004 s názvem „Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy" [18].

Obecně lze uvést, že profylaktická dávka LMWH se pohybuje v rozmezí 100–150 IU/kg/24 hod nejčastěji v jedné s.c. injekci. Anti-Xa by se při této léčbě mělo pohybovat mezi 0,1 až 0,3 IU/ml, rozhodně by však nemělo přesáhnout 0,5 IU/ml. Při léčbě trombózy je podávána dávka 100 až 150 IU/kg/12 hod, opět nejčastěji formou s.c. injekce. Anti-Xa se při ní má pohybovat mezi 0,5 až 1 IU/ml. Vyšší dávky LMWH (kolem 150 IU/kg) jsou podávány u novorozenců a malých kojenců. Monitorace anti-Xa není podmínkou, umožňuje však přesnější vedení léčby. Některá pracoviště (včetně Centra pro trombózu a hemostázu při OKH Fakultní nemocnice Brno) v současné době získávají data o alternativním podání LMWH formou kontinuální infuze. Dávka LMWH zůstává i v tomto případě stejná. Zdá se, že kontinuální infuze LMWH může mít jisté výhody zejména u hospitalizovaných pacientů v počáteční fázi léčby trombózy (stabilnější hladina anti-Xa, minimální traumatizace dítěte opakovanými s.c. vpichy, možnost podání léku do blízkosti trombu). Za standardní způsob podání LMWH u dětí je nicméně třeba zatím stále označit podání subkutánní.

Závěr

Jak je uvedeno výše, jednoznačné doporučení primární prvence či profy-

laktické léčby VTE u dětí, které zatím trombózu neprodělaly, v současné době neexistuje. Správnější je možná říci, že žádný ze známých postupů, které jsou často uplatňovány u dospělých, nevede k takovému snížení rizika TEN u dětí, které by opravňovalo tento postup zavést do rutinní praxe. Důvodem je především velmi nízká incidence TEN u dětí.

Jak se tedy snažit trombóze u dětí předcházet? Velký význam má správně odebraná osobní a zejména rodinná anamnéza a především odhalení již existujících a/nebo hrozících získaných trombofilních rizik. V rizikových skupinách a zejména u dětí s již proběhlou trombotickou událostí je indikováno vyšetření AT, PC, PS, F V Leiden a F II G20210A. Některá centra provádějí i vyšetření homocysteinu a Lp(a). Jak již bylo uvedeno, jasné indikace primární profylaxe TEN u dětí nejsou známy. Indikovaná a správně vedená sekundární profylaxe však má naopak význam zásadní! Může totiž výrazně ovlivnit budoucí život dítěte, jehož předpokládaná délka je nesrovnatelně větší, než je tomu u pacientů dospělých.

Literatura

1. Xu L, Delorme M, Berry L et al. Alpha-2-macroglobulin remains as important as AT III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces. Pediatr Res 1995; 37: 1–6.
2. Xu L, Delorme M, Berry L et al. Thrombin generation in newborn and adult plasma in the presence of endothelial surface. Thromb Haemost 1991; 65: 12.
3. Andrew M, Monagle P, Brooker L. Thrombembolic complications during infancy and childhood. B.C. Decker Inc. 2000.
4. Andrew M, David M, Adams M et al. Venous thrombembolic complication (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood 1994; 83: 1251–1257.
5. Heit JA. Venous Thrombembolism: Disease Burden, Outcomes and Risk Factors. J Thromb Haemost 2005; 3: Suppl 1: SOA 15.
6. Chan AKC. Thrombosis in Paediatric Cancer Patients. J Thromb Haemost 2005; 3(Suppl 1): SYM 67.
7. Massicotte P, Julian JA, Gent M et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. Thromb Res 2003; 109: 101–108.
8. Mitchell L, Andrew M, Hanna K et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. Thromb Haemost 2003; 90: 235–244.
9. Male C, Chait P, Andrew H et al. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. Blood 2003; 101: 4273–4278.
10. Male C, Julian JA, Massicotte P et al. Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. Thromb Haemost 2005; 94: 516–521.
11. Nowak-Gottl U et al. Prospective evaluation of thrombotic risc in children with ALL carying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A and further prothrombotic risk factors. Blood 1999; 93: 1595–1599.
12. Nowak-Gottl U, Heinecke A et al. Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic leukemia. Impact of Concomitant Escherichia coli Asparaginase/Prednisone Administration. Thromb Res 2001; 103: 165–172.
13. Nowak-Gottl U, Junker R et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. Blood 2001; 97: 858–862.
14. Blatny J, Dušek L, Štěrba J et al. Risk Factors of Severe Complications Associated with Central Venous Lines in Children Treated for Malignant Disease – Prediction in Risk analysis. Skripta Medica (Brno) 2004; 77: 145–166.
15. Blatný J, Štěrba J, Penka M et al. Centrální žilní katétry (CŽK) a trombóza nejen u onkologicky nemocných dětí. Vox pediatriae 2004; 5: 33–36.
16. Veldman A, Fischer D, Schneider W et al. Human protein C concentrate in the treatment of septic children and neonates. Ellipse 2002; 18: 78–79.
17. Blatny J, Klimovic M, Sterba J et al. Non-activated protein C (Ceprotin®) – successful treatment of sepsis and multiorgan failure (MOF) not only in children with malignancy. Ellipse 2006; 22: 1–4.
18. Monagle P, Chan A, Massicotte P et al. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 645S–687S.

MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
www.fnbrno.cz
e-mail: jblatny@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 27. 1. 2006

Závěr

S prudkým a fascinujícím rozvojem hematologické onkologie se může zdát, že benigní hematologie ustupuje do pozadí zájmu odborné i laické veřejnosti. Počty osob, u nichž je diagnostikováno maligní onemocnění neustále vzrůstají. Úměrně tomu se zvyšuje množství léčiv a léčebných protokolů, které mají za cíl těmto lidem život zachránit, nebo alespoň prodloužit. Stále častěji se objevují nové možnosti biologické léčby, která je čím dál více cílená a individualizovaná.

Benigní hematologie však není soupeřem hematologie onkologické, spíše jejím sourozencem. Platí to i o její části, kterou si před cca 20 lety vybral jako hlavní cestu svého profesního zájmu uchazeč a která byla tématem této práce – pro hemostazeologii.

Lze nalézt mnoho paralel mezi vývojem onkologické a neonkologické hematologie. K těm zásadním patří personalizaci léčby, zvyšování její efektivity a bezpečnosti, nutnost dostupnosti dat umožňujících zpětnou vazbu (kromě „know how“ je velmi důležité být si vědom i toho „how no“) a šíření povědomí v odborné, laické i pacientské veřejnosti. Proto byly před lety stanoveny priority, zmíněné v úvodu této práce, jejímž cílem bylo přinést důkazy o tom, nakolik se je podařilo uchazeči do dnešního dne naplnit.

Priorita č. 1: zajištění péče o děti s hemofilií na úrovni vyspělých evropských zemí, včetně vybudování Komplexního hemofilického centra pro děti v rámci FN Brno

Od roku 1989, kdy se změnou politického režimu přišla i možnost léčby hemofilie a ostatních vrozených krvácivých stavů, se život osob s těmito chorobami v České republice zásadně změnil. Koncem 90. let minulého století byla poprvé umožněna sekundární profylaxe u osob s hemofilií a onemocnění, které dříve znamenalo nekončící pobyty v nemocnici a invalidizaci ve druhé dekádě života, se stalo stavem zvladatelným při domácí léčbě (příloha 3). V současné době patří Česká republika mezi země, kde je péče o vrozené krvácivé stavy na velmi vysoké úrovni a zejména výsledky léčby dětí s hemofilií jsou plně srovnatelné se zeměmi, které s moderním přístupem začaly o 20 až 30 let dříve (příloha 4). Ne ve všech zemích bývalého „socialistického tábora“ je situace stejná (příloha 5)! Moderní léčba je vysoce bezpečná, efektivní a stále více se daří prosazovat její personalizaci a individualizaci, jinými slovy „ušít ji na míru“ danému jedinci (přílohy 6 -7). I když se nepodařilo a zřejmě nikdy nepodaří zcela eliminovat všechny možné komplikace s hemofilií a její léčbou související, disponujeme nyní možnostmi, jak je významně ovlivnit (přílohy 8-11).

Primárně díky aktivitám Pracovní skupiny pro dětskou hematologii (PSDH) a následně Českého národního hemofilického programu (ČNHP) se podařilo vybudovat v naší zemi síť hemofilických center vysoké úrovně, která díky registru ČNHP mají trvalou a instantní zpětnou vazbu o léčbě, kterou poskytují. Byla vytvořena národní doporučení s cílem zajistit

srovnatelnou kvalitní léčbu napříč celou Českou republikou (přílohy 15-18). Adekvátní péče je věnována i ostatním vrozených poruchám krevního srážení (přílohy 12-14). Hemofilické centrum FN Brno se stalo jedním z předních hemofilických center v zemi a bylo certifikováno nejen MZd ČR, ale i organizací EUHANET jako Evropské komplexní hemofilické centrum (European Haemophilia Comprehensive Care Centre, viz . https://www.euhass.org/aspxpages/certcentres.aspx).

Priorita č. 2: rozšířit povědomí o hemofilii a ostatních vrozených poruchách krevního srážení mezi odbornou i laickou veřejností v České republice

Řada aktivit v tomto směru není uvedena v této práci, přece jsou nesmírně důležité. Bezpočet tiskových konferencí, popularizačních článků a osvětových aktivit nejen ve veřejných mediích, na nichž se uchazeč a jeho pracoviště podílelo, přispěly ke zvýšení povědomí o hemofilii a podobných onemocněních. Internetový portál www.hemofilie.cz nebo česká verze časopisu „Current opinions in haematology“, které uchazeč rediguje, četná vyzvaná sdělení na národních a mezinárodních odborných akcích jsou jedněmi z nich. Registr ČNHP a jeho výroční zprávy, které jsou ve formě splňující přísné normy pro ochranu osobních údajů, k dispozici na webovém portálu registru od roku 2011 (viz: http://cnhp.registry.cz/index.php?pg=registr--vysledky), jsou rovněž cenným zdrojem informací pro všechny, kdo se chtějí dozvědět více o léčbě hemofilie v ČR. Existence registru rovněž umožňuje komunikovat tato data směrem k zahraničním partnerům a organizacím. Jako ocenění práce věnované léčbě hemofilie v ČR vnímá uchazeč i možnost, být od roku 2015 členem výboru evropské odborné společnosti EAHAD (Executive Committee of European Association of Haemophilia and Allied Disorders).

Priorita č. 3: hematologie jako nedílná součást mezioborové péče nejen o kriticky nemocné děti

Kritické stavy jsou téměř vždy, dříve či později, spojeny s poruchou koagulace. Netýká se to jen traumat, ale i závažných septických stavů, onkologických onemocnění, včetně solidních tumorů. Poruchy krevního srážení mohu významně zkomplikovat i jakýkoli ortopedický či chirurgický výkon, o neuro a kardiochirurgii nemluvě. Specifické postavení pak má poporodní krvácení, kde jsou v jednu dobu ohroženy životy dva. Díky své praxi pediatra, ale i hematologa specialisty v traumacentrech ale i v několika porodnicích v různých zemích Evropy měl uchazeč možnost podílet se na péči o tyto pacienty. Je přesvědčen, že jedinou možnou a správnou cestou, je multidisciplinární přístup, v němž má i hematolog nezastupitelnou roli (přílohy19, 22, 24). V rámci FN Brno je tak 24 h denně 7 dní v týdnu k dispozici erudovaný dětský hematolog. Většina konzultací, které poskytujeme jsou právě pro děti v kritickém stavu, kde se hematologická porucha vyvinula jako komplikace základního onemocnění.

Stejně jako u vrozených, i u získaných krvácivých stavů je potřeba zpětné vazby. I zde hrají důležitou roli klinické registry (přílohy 20,21, 23).

Priorita č. 4: včasná, bezpečná a účinná léčba všech dětských tromboembolických příhod

Koncem minulého století byla trombóza u dětí považována za velmi vzácnou diagnózu a často byla podceňována a tudíž i nedostatečně diagnostikována a léčena. Za posledních 20 let však incidence vzrostla cca 10x. Recentní práce uvádí incidenci 35-55/10 000 dětí přijatých do nemocnice. Oproti dospělým jsou to stále počty mizivé, jedná se ale o stav, který byvše opomenut, nebo špatně/nedostatečně léčen, ovlivní celý další život dítěte. Proto má smysl existence dětských trombotických center, která budou tyto sice stále vzácné, přesto stále častější diagnózy soustřeďovat. K dětské trombóze je třeba přistupovat jinak, než k dospělé. Je třeba vyhnout se léčbě tam, kde není potřeba, ale zavčas a účinně zasahovat tam, kde riziko opravdu hrozí (přílohy 25, 28, 29) a hledat nové, bezpečné a efektivní možnosti léčby (přílohy 26,27).

Dětská hemostazeologie nebude nikdy oborem, v němž budou nové trendy určovat velké randomizované studie s tisíci subjekty. Málokdy se jednomu pracovišti, či jednomu autorovi podaří sesbírat data na samostatnou, stěžejní publikaci či samostatně realizovat smysluplnou klinickou studii. O to důležitější je systematické a zodpovědné sledování každého jedince, rozvoj klinických registrů, snaha o mezioborový přístup, spolupráce mezi jednotlivými centry na národní i mezinárodní úrovni, ale i individuální a lidský přístup k pacientům. Cílem této práce bylo dokázat, že tento přístup je možný, správný a proveditelný.

Summary and Conclusions

It might seem, that benign haematology is being outshined in these days by haematooncology with its rapid and fascinating development. Numbers of patients with malignant diseases are significantly increasing and so are the new ways of the treatment, new molecules and protocols. Personalized medicine, so called "biological therapy" and individualization of treatment are discussed among professionals as well as in general public. However, benign haematology is not and shall not be a "rival", but rather a sibling of haematooncology. This is true also for the field of study, which has been chosen by the candidate as the main professional interest of his carrier – for haemostaseology.

One can see many parallels between haematooncology and benign haematology.

Main ones are as follows: personalization and individualization of the treatment, increasing efficacy and safety, the need for feed-back through clinical data and its assessment (it is always important not only to "know how", but also to be aware of "how no"), increase awareness about respective, often rare diseases and its treatment among professionals, patients, authorities and general public. This was the reason for setting up previously mentioned priorities and asses their accomplishment over past 12 years through this thesis.

Priority No. 1: Implement high standard care for children with haemophilia in The Czech Republic; establish European Haemophilia Comprehensive Care Centre within CUH Brno

After political changes in 1989 the proper treatment of haemophilia and other inherited bleeding disorders finally became available in The Czech Republic. Late nineties of last century firstly brought the possibility of secondary prophylaxis to persons with haemophilia and changed never ending, painful repeated hospital stays leading to people being wheel-chaired in second decade of their life into convenient home treatment (annex 3). Currently, the care for haemophilia in The Czech Republic is (especially regarding children and young adults born after 1990) fully comparable with countries, which had the advantage of using concentrates since 60s or 70s. (annex 4). This is, however, not the case for all CEE countries (annex 5). Modern care is highly effective and safe and still more and more often "tailored" to the needs of respective individuals. Powerful tool to do so is for example pharmacokinetics (annexes 6-7). Though we probably will never be able to completely avoid all complications of haemophilia and its treatment, we have the possibilities and procedures how to minimize them and/or their sequelae (annexes 8-11).

Primarily based on activities of WGPH (Working Group of Paediatric Haematology) and later based on firm grounds of CNHP (Czech National Haemophilia Programme) it has been possible to build up a sophisticated and functional network of haemophilia centres in accord with European principles of haemophilia care. Through the CNHP registry, these centres

have continuous and instant feedback about the care, they provide. Similarly to i.e. UKHCDO (United Kingdom Haemophilia Doctors' Organization) CNHP sets up and oversees the standards of care for patients with haemophilia through formulating of national guidelines and recommendations (annexes 15-18) and regular auditing of haemophilia centres. Adequate care is provided also to patients with other inherited bleeding disorders (annexes 12-14). University Hospital Brno has become one of the major haemophilia centres in the country, being certified not only by Czech Ministry of Health, but also by EUHANET as European Haemophilia Comprehensive Care centre.

Priority No. 2: Increase awareness about haemophilia and allied disorders among professionals as well as general public in The Czech Republic

Though many activities toward accomplishing this goal are not specifically mentioned in this thesis, they are equally important. Endless numbers of press conferences, educational meetings and promotional activities the candidate participated in helped to increase the knowledge and awareness of haemophilia and allied disorders. They also helped to raise the voice of patients' organizations in CZ. Web portal www.hemofilie.cz, Czech mutation of Current opinions in haematology, both edited by the candidate, or numerous invited lectures on national and international conferences are just ones of many. CNHP registry and its annual reports available on the internet since 2011 (respecting, indeed, all Czech and EU regulations, including private data protection acts) are useful source of information for those, who want to know more about the care for haemophilia and allied disorders in The Czech Republic. (http://cnhp.registry.cz/index.php?pg=registr--vysledky). Registry also promotes further cooperation between centres in the country as well as internationally. With its help we are able to feed databases of different international organizations (i.e. EUHAS, EUHANET, WFH, EHC and others). As a token of appreciation of the work done in the field of haemophilia in The Czech Republic one can consider also the fact, that the candidate was elected a member of EC EAHAD (Executive Committee of European Association of Haemophilia and Allied Disorders) in 2015.

Priority No. 3: Haematology/haemostaseology as an integral part of multidisciplinary teams and decision making bodies caring for critically ill children

Almost all critically ill children face sooner or later certain coagulation disorders. This is the case not only in trauma patients, but also in those with severe sepsis, or in children with solid tumours, leukaemia, or in those who undergo surgical interventions. Specific is post-partum haemorrhage – condition threatening two lives at the same time. Thanks to candidate's practice of a paediatrician and haematologist in several trauma-centres and maternity houses in different European countries (including one of the oldest maternity hospitals in the world – Rotunda Hospital in Dublin, Ireland), he had the possibility to participate on the care of relevant patients and contribute to formulation of national and international recommendations (annexes 19,22,24). In Children's University Hospital Brno (CUH Brno) a 24/7 available "hot-line" with paediatric haematologist on-call has been

established under auspices of the candidate. It serves not only for CUH Brno itself, but also for clinicians from other centres as well as for patients and their families. Not only inherited, but also acquired bleeding disorders surely benefit from clinical registries and feedback they can provide (annexes 20,21,23).

Priority No. 4: Safe, effective and timely care for children with thrombotic events

In the end of last century the thrombosis in children was considered very rare thus often underestimated and under-diagnosed condition. As shown in literature, its incidence, however, increased 10 fold during last 20 years up to 35-55/10 000 hospital admissions. Though these numbers are still very low, compared to adults, this condition should be taken seriously and its diagnosis and management should be concentrated into dedicated paediatric thrombosis centres. Badly managed thrombosis in a child can negatively influence her/his whole further life, indeed. As the thrombosis in children is different to that in adults, it is important to formulate and apply relevant and proper recommendation for its diagnosis and management (annexes 25,28,29) and perhaps seek new, safe and effective ways of treatment of same (annexes 26,27).

Paediatric haemostaseology will never become a field of study driven by large clinical trials with thousands of subjects enrolled. It will be hardly possible for a single author and/or single centre to run and publish meaningful clinical trial. Thereby it is even more important to responsibly and systematically follow every single child with haemostasis disorder and through the multidisciplinary approach and cooperation on national and international levels improve our knowledge and understanding in this field. Individual, highly professional, cooperative and “human” approach to all patients and their families is a “must” to better our care for these patients. The aim of this thesis was to demonstrate, that this approach is possible, doable and meaningful.