



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Hemofilie

MUDr.D.Procházková
Dětská klinika
Masarykova nemocnice
Ústí nad Labem

Nejčastější vrozená koagulopatie

postihuje všechny etnické skupiny

Hemofilie A 85 %, Hemofilie B 10-12% všech krvácivých chorob

Incidence : Hemofilie A 1: 5000 narozených chlapců

Hemofilie B 1: 50 000 narozených chlapců

- 1. popis hemofilie se objevuje již v 5.ém století n.l. v **Talmudu**.
- Moderní znalosti a výzkum se datují od 19. století
 - v r. 1803 americký lékař J.C. Otto popisuje krvácivé onemocnění,
které postihuje pouze muže a přenáší ho ženy.
 - v r. 1828 označení hemofilie - švýcarský specialista Hopff
 - v r. 1937 objev antihemofilického globulinu
 - v r. 1945 rozlišení HA a HB

Etiopatogeneze

příčinou hemofie je nedostatečná syntéza F VIII či IX

Klíčovou roli v koagulačním řetězci hraje F X

je aktivován

zevně cestou faktorem VIIa a

vnitřní cestou **aktivačním komplexem** .

Ten je složen z aktivovaných faktorů IX a VIII, Ca iontů
a destičkových fosfolipidů .

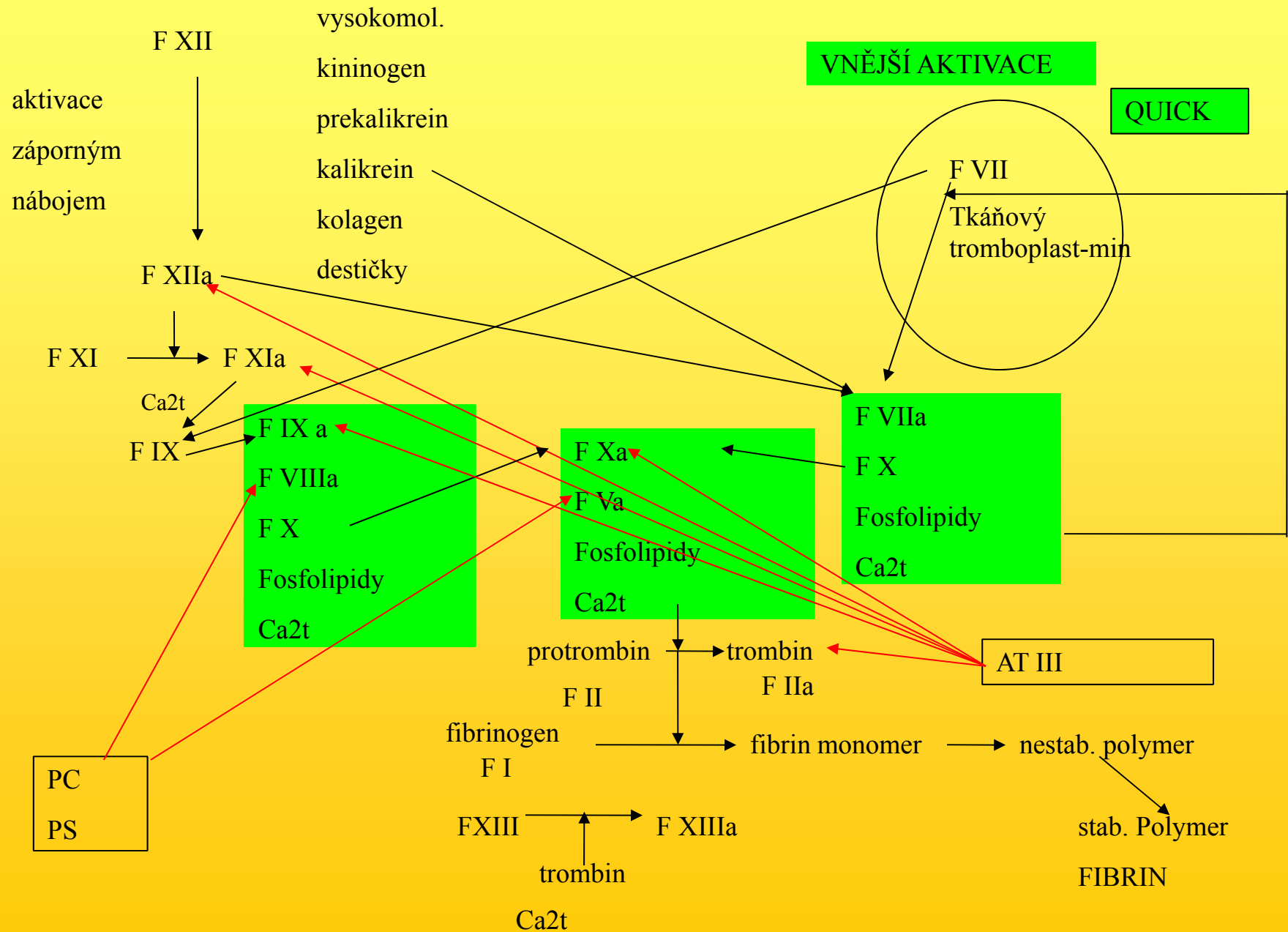
Faktor VIII je kofaktorem F IX

APTT

VNITŘNÍ AKTIVACE

VNĚJŠÍ AKTIVACE

QUICK

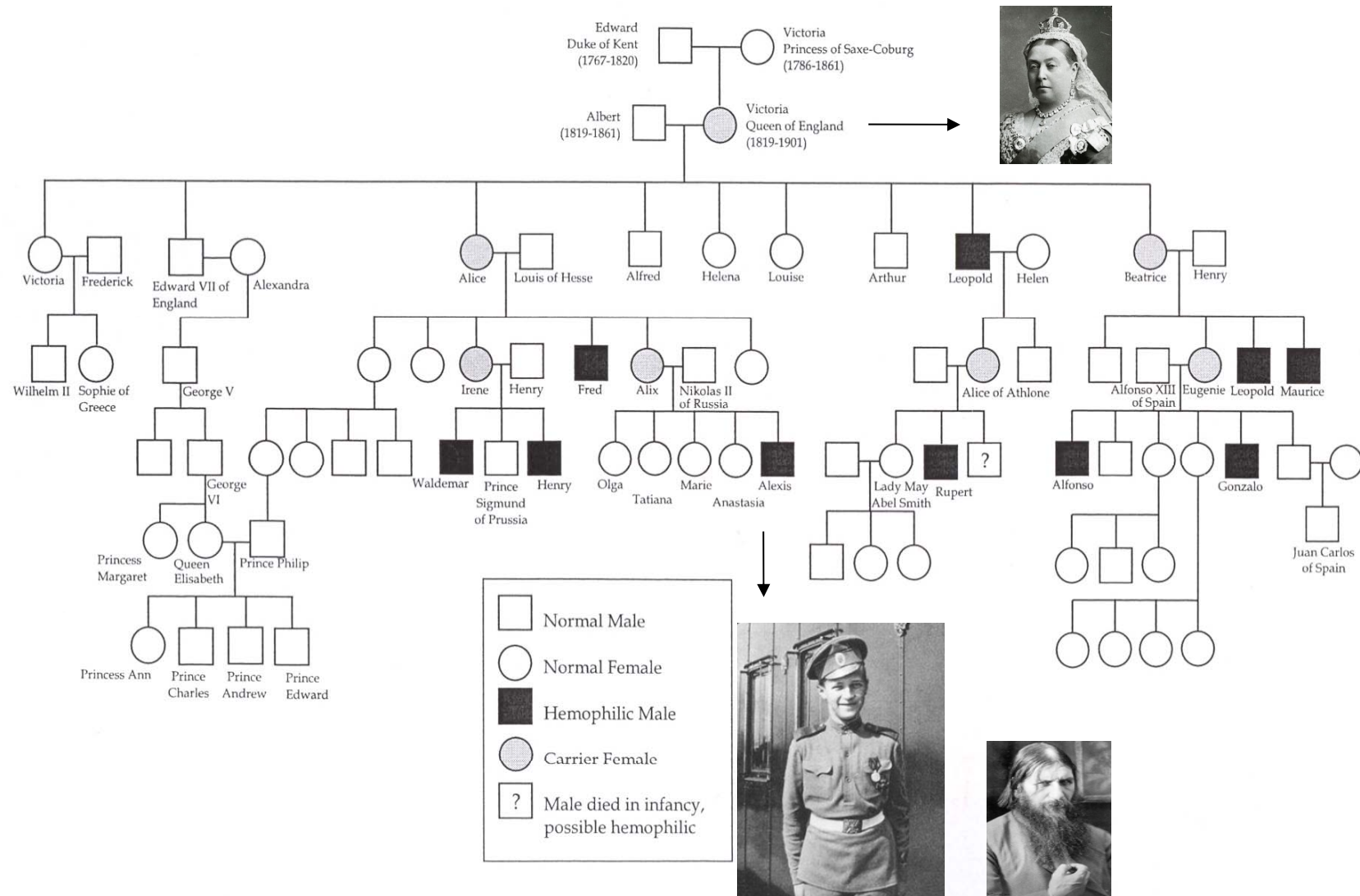


Genetika

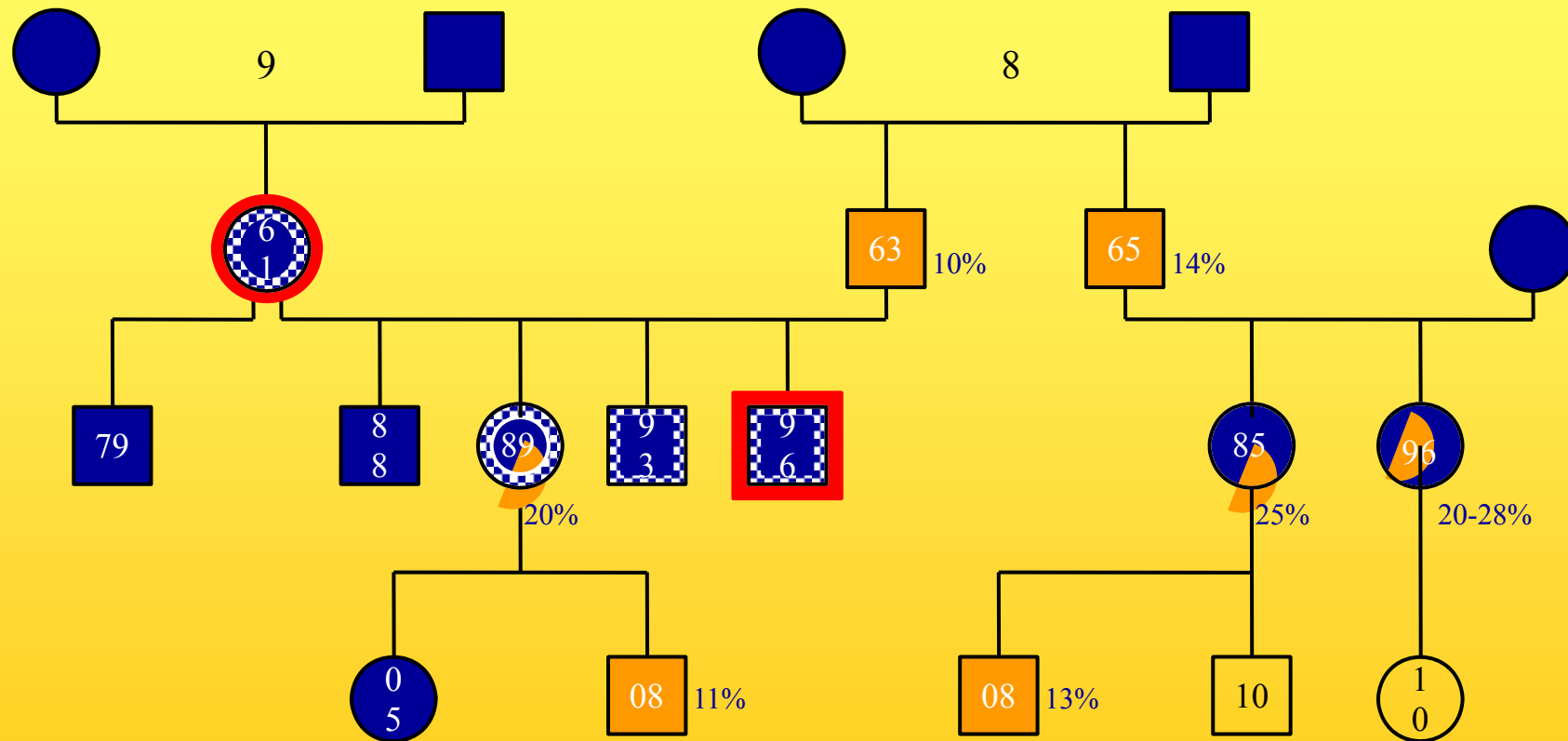
geny pro syntézu F VIII či IX je na distální části raménka chr.X

- Dědičnost gonosomálně X vázaná, recesivní
- Nemoc se vyskytuje u chlapců s defektním genem získaným od matky přenašečky. (delece, inverze, bodová mutace)
Ve 30% sporadické případy - mutace de novo
- Genetické postižení a tíže onemocnění jsou u všech nemocných členů rodiny stejné
- Ženy přenašečky jsou většinou heterozygoti, nejsou obvykle postižené faktoru mají většinou kolem 50% normálu, ale díky lyonizaci, kdy exprese jednoho ze dvou X chromozomů je náhodně potlačena, může být i méně

Figure 2: The family tree of Queen Victoria of England, in which obligatory and possible carriers are clearly shown



Genealogické schéma



-  Hemofilie B
-  Hereditární nefritis
-  Beta thalassemia minor

Prenatální diagnostika hemofilie

- odběr choriových klků v 10.-12.týdnu těhotenství
 - amniocenzéta ve 14.-16.týdnu těhotenství, vyš. fetálních buněk
 - fetoskopie v 18.-20.týdnu s odběrem pupečnickové krve
- když ostatní nemožné

DNA analýza

přímý průkaz genových změn

nepřímý průkaz genových změn využitím DNA polymorfismu

Klinické projevy

Tíže onemocnění odpovídá koagulační aktivitě faktorů (v % či UI/dl)

formy:

lehká : nad 5%

středně těžká : 1-5%

těžká: pod 1%

Krvácení u těžké hemofie i spontánní

snadná tvorba modřin , krvácení podkožní,

svalové a kloubní (i spontánní) 90% krvácivých epizod

pozdní krvácení po poranění a chirurgických zákrocích ,extrakci zubů

méně často hematurie a krvácení do GIT či CNS **i život ohrožující**

slizniční krvácení není typické

postižení kloubů hlavní příčinou morbidity
opakované krvácení do kloubu-cílový kloub
chronická synovitida –**hemofilická arthropatie**
hlavně velké klouby-
postižení synovie, chrupavky, kosti
již po 6 ti krváceních! může být irreversibilní
poškození kloubu



Léčba hemofilie

základem je substituční léčba chybějícího faktoru

4/5 ze 400 tis.hemofiliků na světě nemá přístup k žádné substituci

- 1840 snížení krvácení po podání čerstvé krve
- 1929 plasma
- od 60 .let kryoprotein
- od poloviny 70 let první plasmatické koncentráty
(velké pooly plasmy z USA a Afriky protivirově neošetřené
epidemie HIV a HCV v 80.letech)
- od konce 80.let vysoce čištěné plasmatické přípravky
- 1.a 2.generace
- od začátku 90.let rekombinantní přípravky

▪Hlavní atributy:

▪Účinnost

1 IU/kg F VIII zvýší hladinu v plasmě o 1,5-2% (IU/dl)

1 IU/kg F IX o 0,8-1% (IU/dl)

potřebná dávka = váha (kg) x požadovaný vzestup FVIII (v %) x 0,5
F IX (v %) x 1,0

▪ Je třeba dosáhnout hladiny

HA HB

minimálně 30% 20%

klouby 60% 40%

těžká krvácení 80% - 100%

▪ Interval podání

8-12 12-24 hodin

Způsob léčby

cílem je prevence a léčba krvácení, předcházení a léčba komplikací

- **on demand** -bezprostředně po krvácení (na „požádání“)
- **profylaxe** -předejít a zabránit krvácení,(Švédsko 76)nyní
zlatý standard

jednorázová ,časově omezená

dlouhodobá -cíl: zamezit vzniku hemofilických athropatií

(3 násobná spotřeba)

dávkování: 20-40j /kg 3 x týdně u HA

30-40 j/kg 2-3 x týdně u HB

krvácení bez profylaxe- cca 15 x ročně,s profylaxí 4 x ročně.

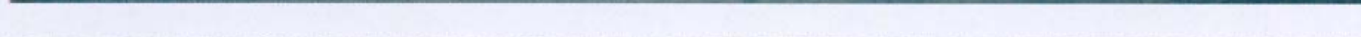
- **Primární profylaxe**

před rozvojem kloubního postižení

- **Sekundární profylaxe**

jakákoli profylaxe započatá po opakovaném krvácení

u dětí s „cílovým“ kloubem – profylaxe na různě dlouhou dobu



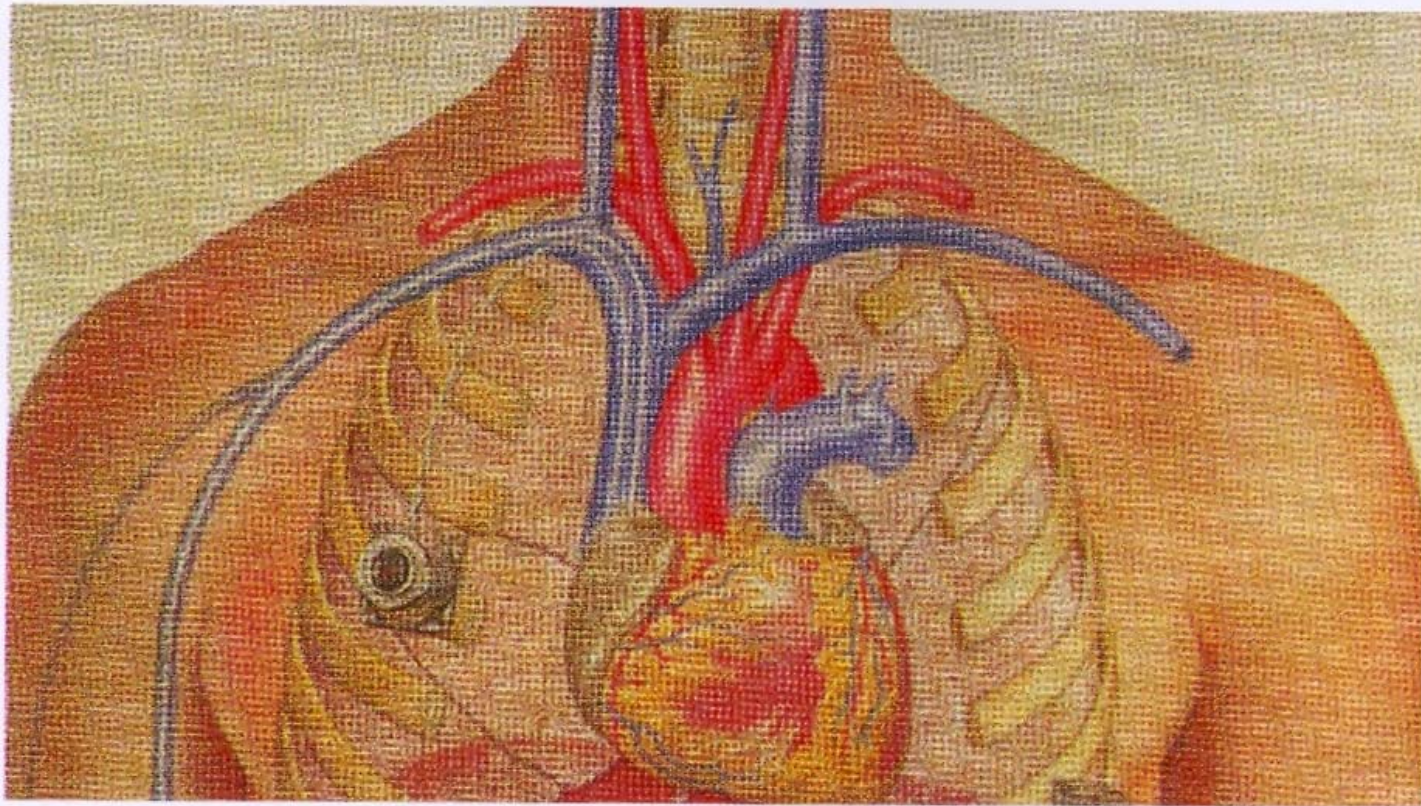
HEMOPHILIA
PREVENT

GESUNDHEIT ORD

ORD

Prof. Dr. Rüdiger G. Gierke

Position of a Port-A-Cath system in hemophilia



bezpečnost

- **mikrobiologická bezpečnost**

vysoce čištěné plasmatické deriváty ošetřeny virucidními metodami
(suché teplo, horká pára, pasteurizace, solventi, detergenty)

**lidská a zvířecí plasma zůstává dále potenciálně nebezpečným
materiálem:**

viry bez lipidového obalu (Parvovirus B19, virus hepatitidy A)

hypotetická rizika: coronavirus, v. ptačí chřipky, západonilský

virus, priony – JCD

nepoznaná infekční agens (nová či mutace známých)

- **imunogenicitá**

Rekombinantní faktory VIII a IX

výhody:

- 100% mikrobiologická bezpečnost
spotřeba v západní Evropě a USA stoupá, v některých zemích se jiné neužívají
ve 100% v Irsku a Dánsku
91% ve Velké Británii
70-80% ostatní vyspělé země
- Vyšší koncentrace faktoru v menším objemu
- Ušetření zdrojové suroviny (z 1 litru plasmy-150 j F VIII)

nevýhody:

▪ Cena

2 x vyšší, u nás hrazena jen cena plasmat. derivátů

Ceny derivátů (v Kč)

Immunate (Baxter) 500 j 4 900 Kč Octanate (Octapharma)

Fanhdí (Grifols)

Haemoctin (Biotest)

Rekombinate, Kogenate, Advate (3.gen) (Baxter)

500 j 10 500

od 3/10 500 j 7 810

Immunine (Baxter) 600 j 5 980 Octanine (Octapharma)

• inhibitor?

Inhibitor

Protilátka proti exogennímu faktoru VIII či IX

závažnou komplikací léčby, zhoršení prognosy

obecně u 20-30% pacientů léčených plasmatickými deriváty

Diagnostika inhibitoru:

- častější krvácení a špatná odpověď na terapii
- lab.vyšetření Bethesda test-1 BU –množství protilátky v plasmě pacienta ,

které neutralizuje(inaktivuje)50% nabídnutého faktoru

low responderi (pod 10 BU)

high responderi(nad 10 BU)

Vznik inhibitoru

dg 30% do 4-5 ti let, 50% do 9 ti let, 75% do 30 ti let

největší riziko vzniku prvních 50 dní po aplikaci

po 100 ED již inhibitor málo pravděpodobný

Faktor IX méně často ,léčba vzácně úspěšná

- Vrozené dispozice

bratři, rasa-černoši více

typ mutace- velká delece

- Získané dispozice

léčba on demand (více než 5 dní) x profylaxe (o 60% nižší riziko)

dávková intenzita na začátku léčby (peak treatment) nad 50 IU/kg

typ podání-bolus iv či kontinuální

střídání derivátů

obsah vWF (studie Goudemanové)

imunologická stimulace (infekce, vakcinace)

léčba před ukončeným prvním rokem života (nejvyšší riziko do 1/2 roku)

(studie IPPET od r. 09, random. 300 dětí, 70-80 center. 24 zemí)

Therapie inhibitoru:

není optimální, cesty se stále hledají

- léčba krvácivých komplikací

vysoké dávky F VIII ,porcinní F VIII,

aPCC -Inhibitor by passing aktivita(FEIBA) ,rFVII a

- eliminace inhibitoru

imunosuprese (kortikoidy, IVIG, Cyklofosfamid, Imuran, Cyklosporin)

navození imunotolerance -megadávky F VIII či F IX

Bonnský protokol - velmi drahá varianta

25j/kg 1 x denně (low dose) 150 j/kg 2 x denně (high dose)

(tj. 10 kg pacient -3000j denně, cca 30 tis.Kč denně)

Situace v České republice

Registr Hemis

klinický registr pro průběžné a prediktivní hodnocení hemofilie

(zapojeno všech 8 dětských center a 7 center pro dospělé)

V ČR cca 800 všech hemofiliků ,

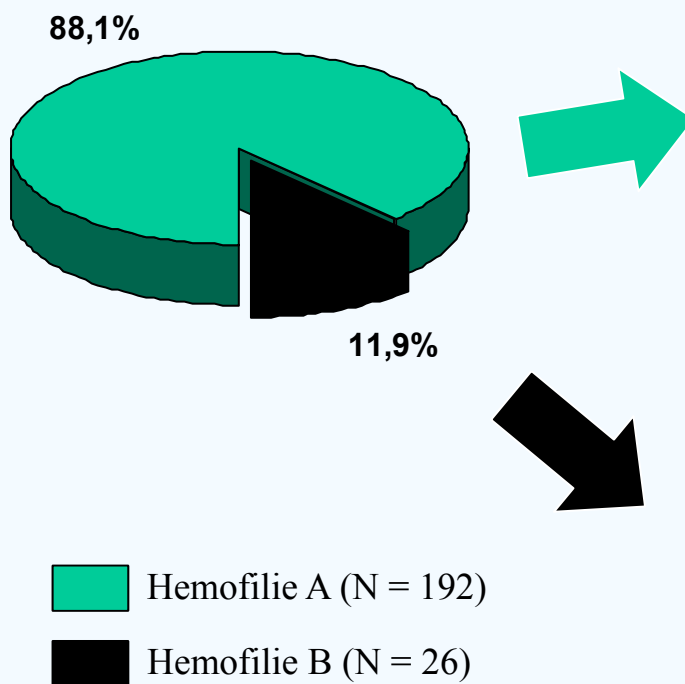
V registru Hemis- v březnu 09 v ČR 218 dětských hemofiliků do 19 ti let

Onemocnění dg časně,medián 1,1 roku.

Typ hemofilie a přítomnost inhibitoru: celkový přehled

Typ hemofilie

N = 218

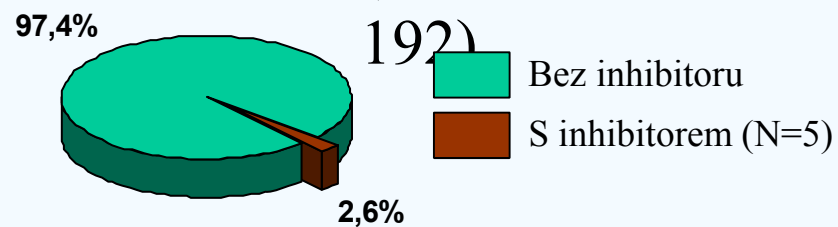


Inhibitor dle typu hemofilie

Hemofili

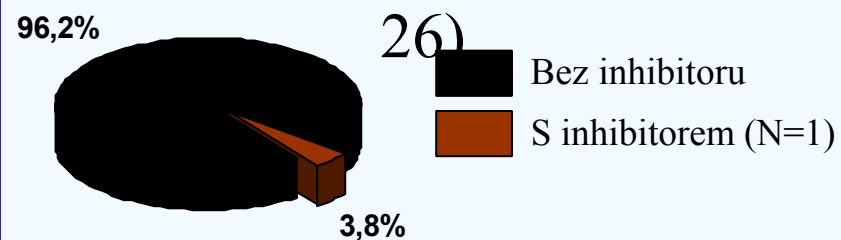
e A

(N = 192)



Hemofilie B

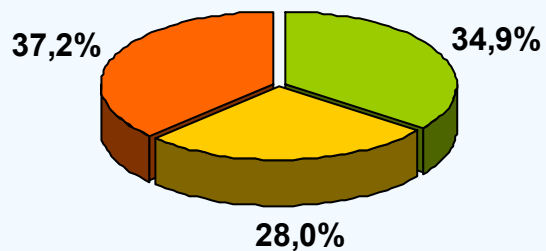
(N = 26)



Tíže hemofilie, typ hemofilie, inhibitor: celkový přehled

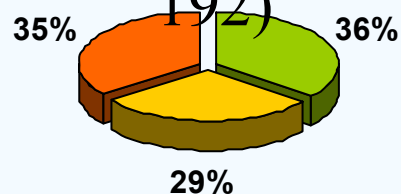
Tíže a typ hemofilie

N = 218



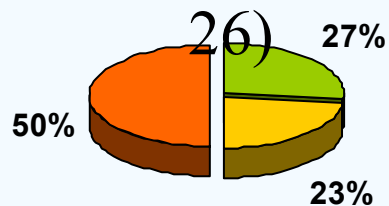
Hemofilie A

(N = 192)



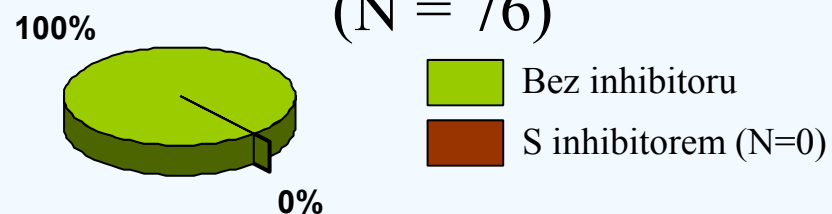
Hemofilie B

(N = 26)

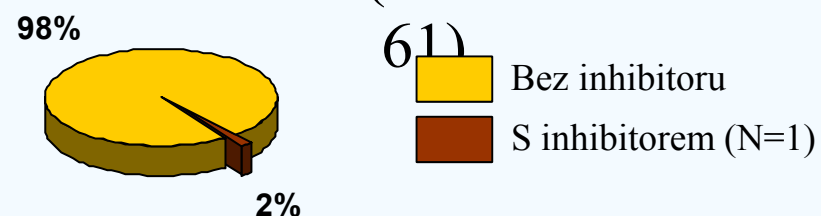


Inhibitor dle tíže hemofilie

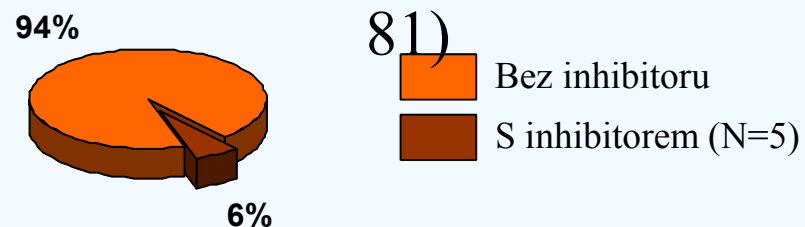
Lehká (N = 76)



Střední (N = 61)



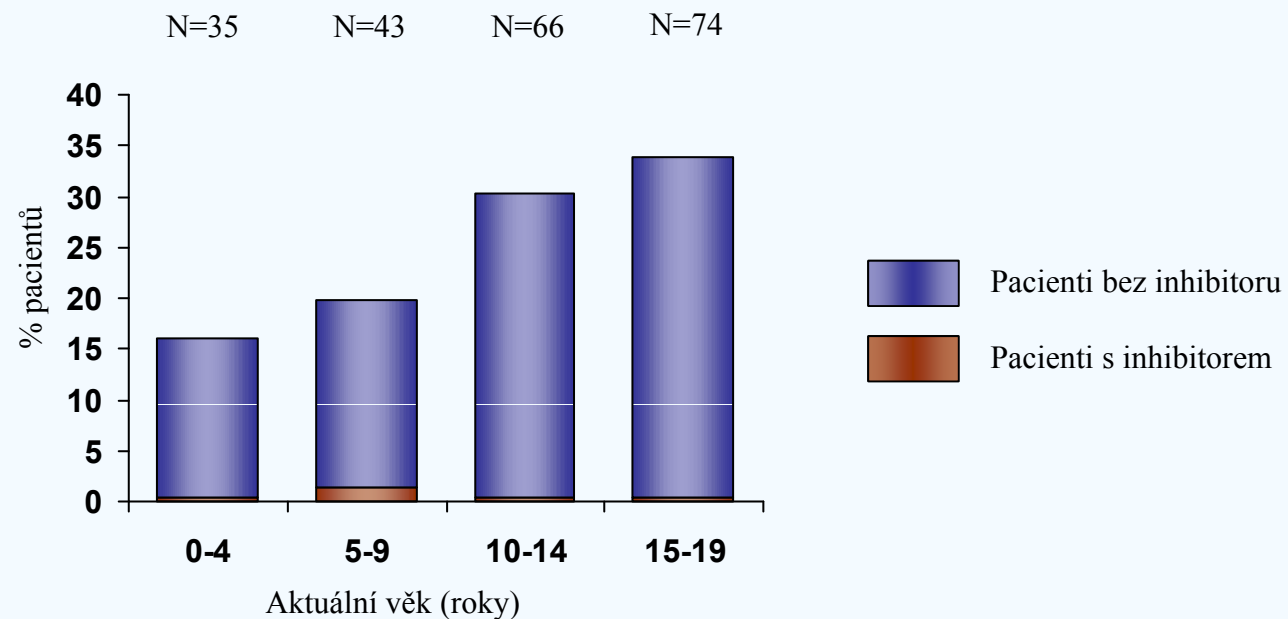
Těžká (N = 81)



Věk registrovaných pacientů dosažený v roce 2009

Aktuální věk

N = 218



Inhibitor	Aktuální věk v roce 2009				
	<i>N</i>	<i>Průměr</i>	<i>Medián</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
<i>Bez inhibitoru</i>	212	11.3	12	0	19
<i>S inhibitorem</i>	6	8.7	7	2	17
<i>Celkem</i>	218	11.2	12	0	19

dostupnost

rozvoj po r.89

dostupnost léčby všem dětem, které ji potřebují

v r.92 definována a legalizována domácí léčba-Věstník Mzd ČR 3/92

potřebným nabídnuta bezpečná profylaktická léčba

poskytnuta časná a účinná léčba pacientům s inhibítorem

Profylaxe

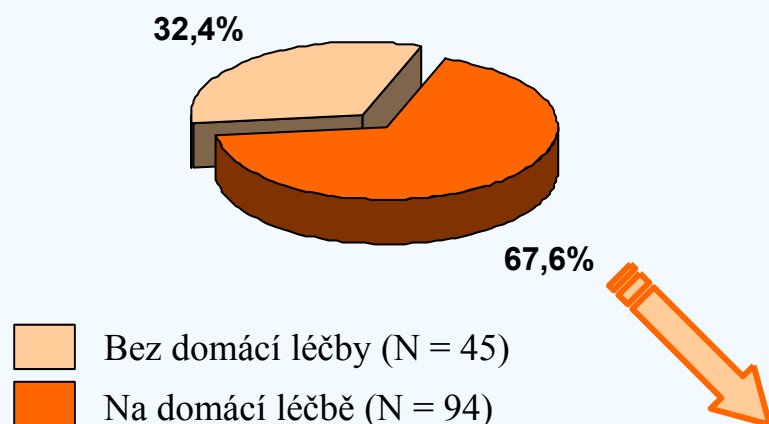
po r.89 profylaxe,	nejprve on demand,potom sekundární krátkodobá
ve 2.pol. 90.let	zaváděna časná sekundární profylaxe
nyní	primární profylaxe nejbližší dánskému režimu-
dovršením	u těžkých hemofiliků zahájena až po 1.roce, před
batolete	dvou let(inhibitor) po prvním krvácení do kloubu ,u
	frekvence zprvu nižší(žíly,CŽK)
Frekvence a dávka upravovány až na 10-25 j/kg 3 x týdně u HA, 2 x týdně u HB	
trvá až do dospělosti	
medián počtu krvácení dětí s těžkou hemofilií je 4 x ročně,23%	

Domácí léčba a profylaxe

Údaje z průběžného hlášení stavu
pacienta za rok 2009

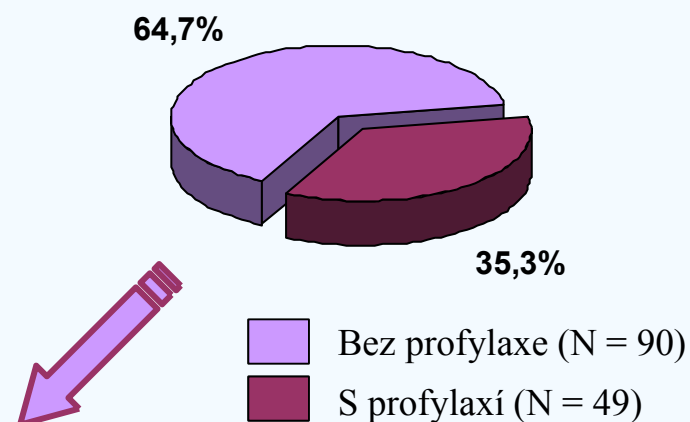
Domácí léčba

N = 139 (nevyplněno 9 záznamů)



Profylaxe

N = 139 (nevyplněno 9 záznamů)



Domácí léčba a profylaxe

N = 139 (nevyplněno 9 záznamů)

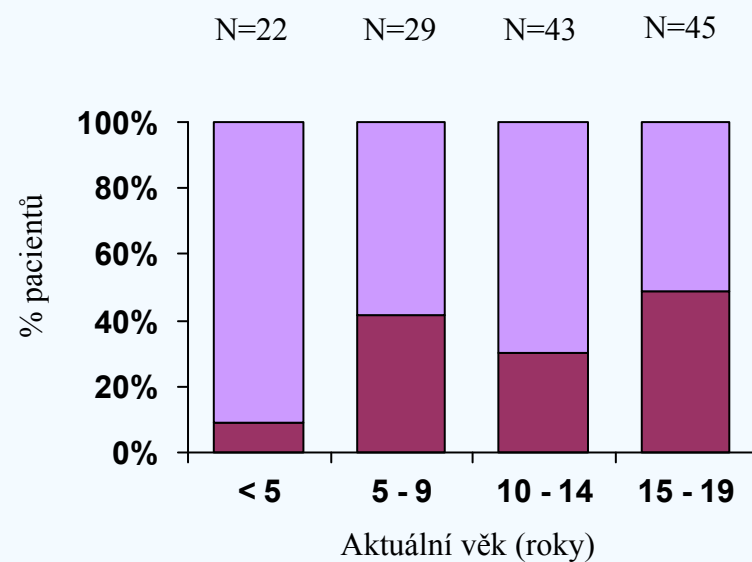


Profylaxe dle věku a tíže hemofilie

Údaje z průběžného hlášení stavu
pacienta za rok 2009

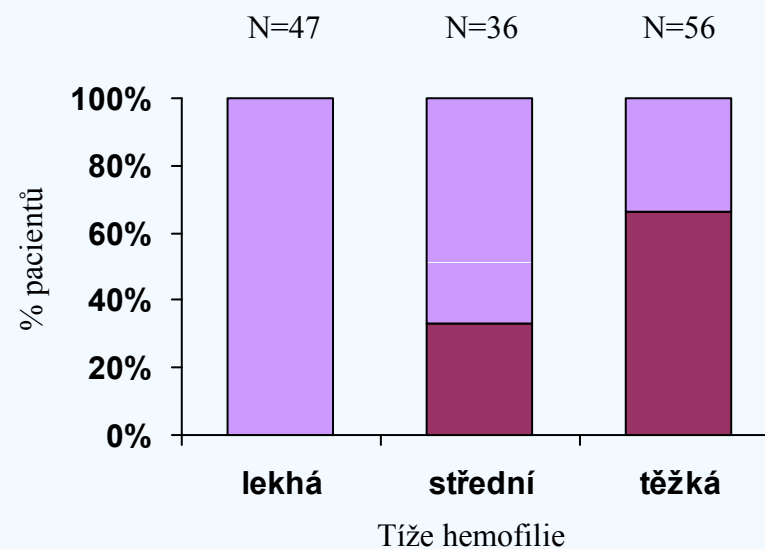
Profylaxe dle věku

N = 139 (nevyplněno 9 záznamů)



Profylaxe dle tíže hemofilie

N = 139 (nevyplněno 9 záznamů)



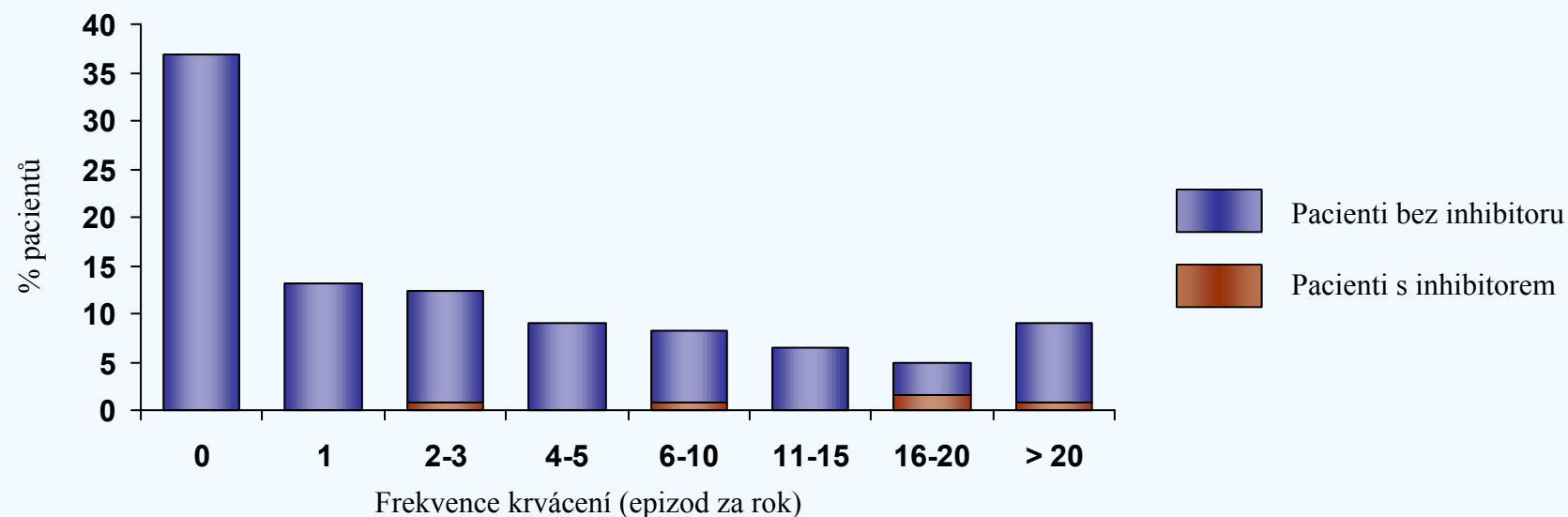
Bez profylaxe (N = 90)
S profylaxí (N = 49)

Frekvence krvácení v průběhu roku 2009

Údaje z průběžného hlášení stavu pacienta za rok 2009

Frekvence krvácení za rok

N = 122
(nevyplněno 26 záznamů)



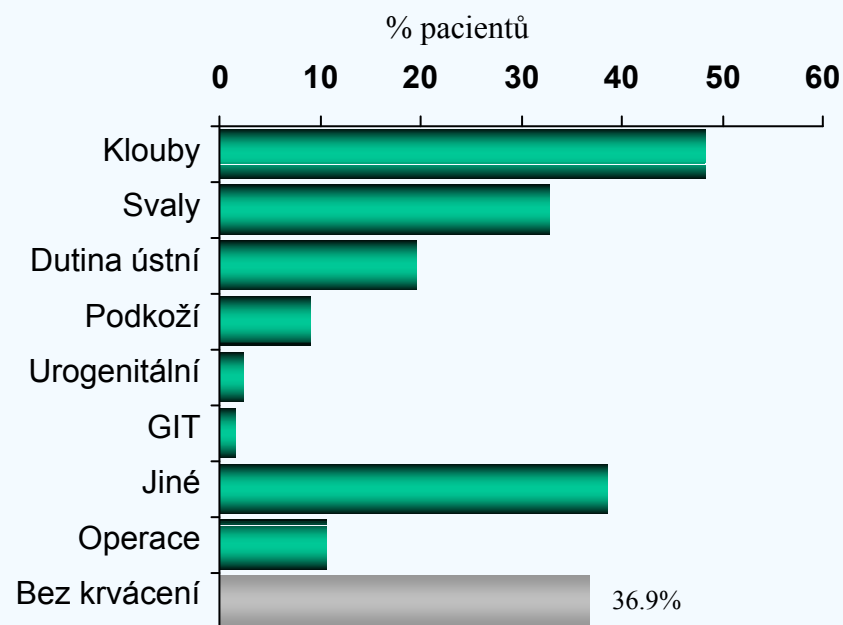
Inhibitor	Frekvence krvácení za rok 2009				
	N	Průměr	Medián	Min	Max
Bez inhibitoru	117	5.6	1	0	45
S inhibitorem	5	14.8	16	2	30
Celkem	122	6.0	2	0	45

Lokalizace krvácení v roce 2009: celkový přehled

Údaje z průběžného hlášení stavu pacienta za rok 2009

Lokalizace krvácení

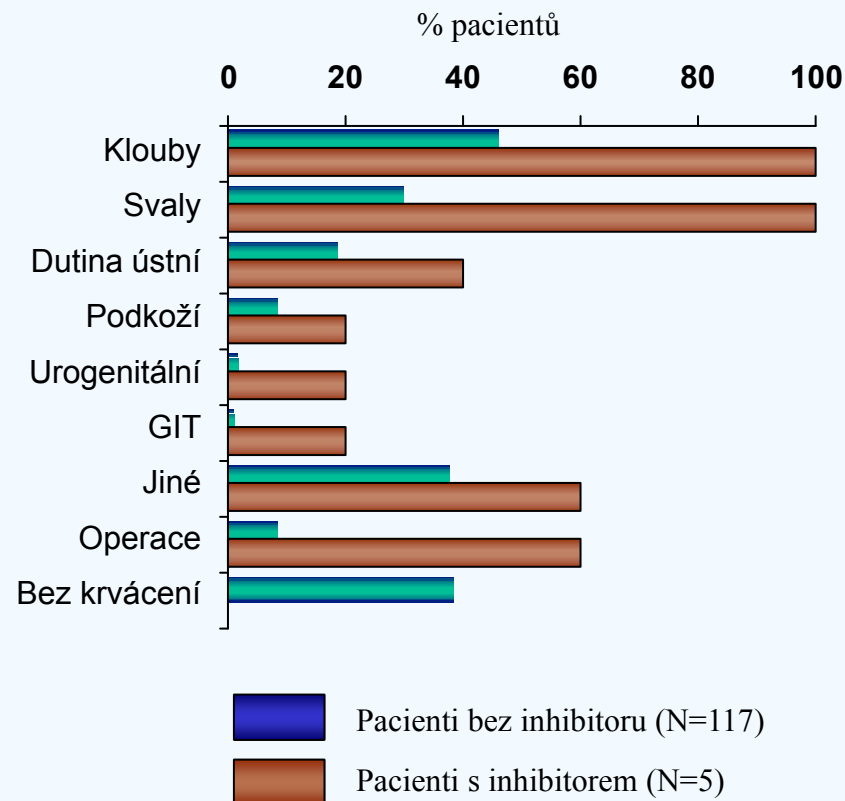
N = 122 (nevyplněno 26 záznamů)



Alespoň jednou během roku 2009 krvácelo 77 pacientů (celkem bylo zaznamenáno 728 krvácení), 45 pacientů nekrvácelo ani jednou.
26 pacientů nemá údaj o počtu krvácení za rok 2009 vyplněný.

Dle inhibitoru

N = 122 (nevyplněno 26 záznamů)

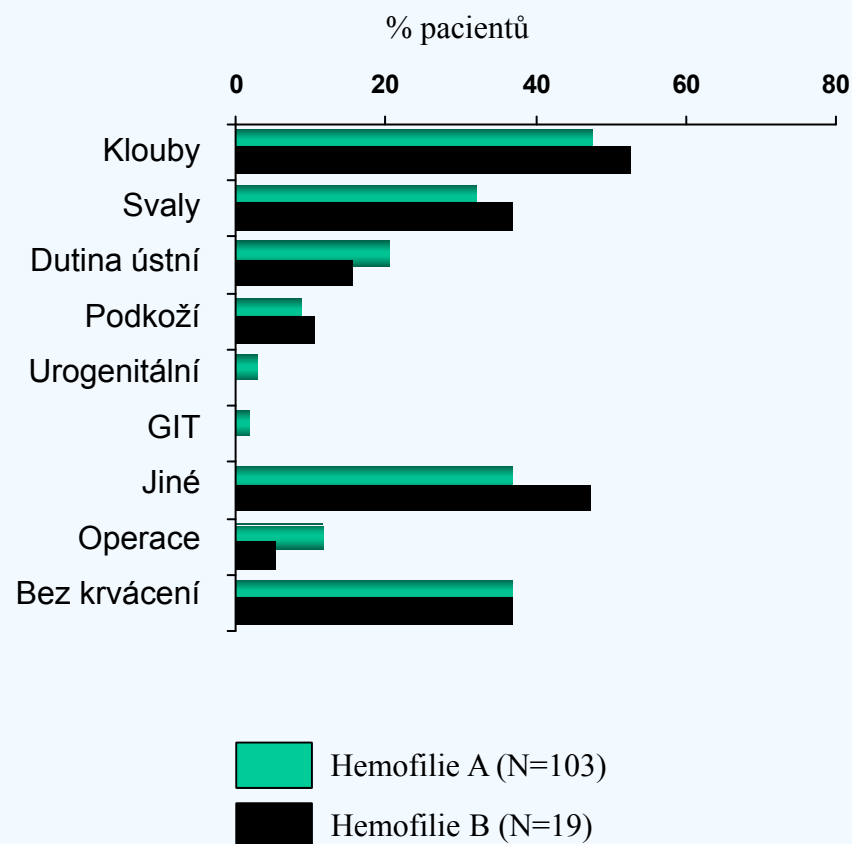


Lokalizace krvácení: dle typu a tíže hemofilie

Údaje z průběžného hlášení stavu pacienta za rok 2009

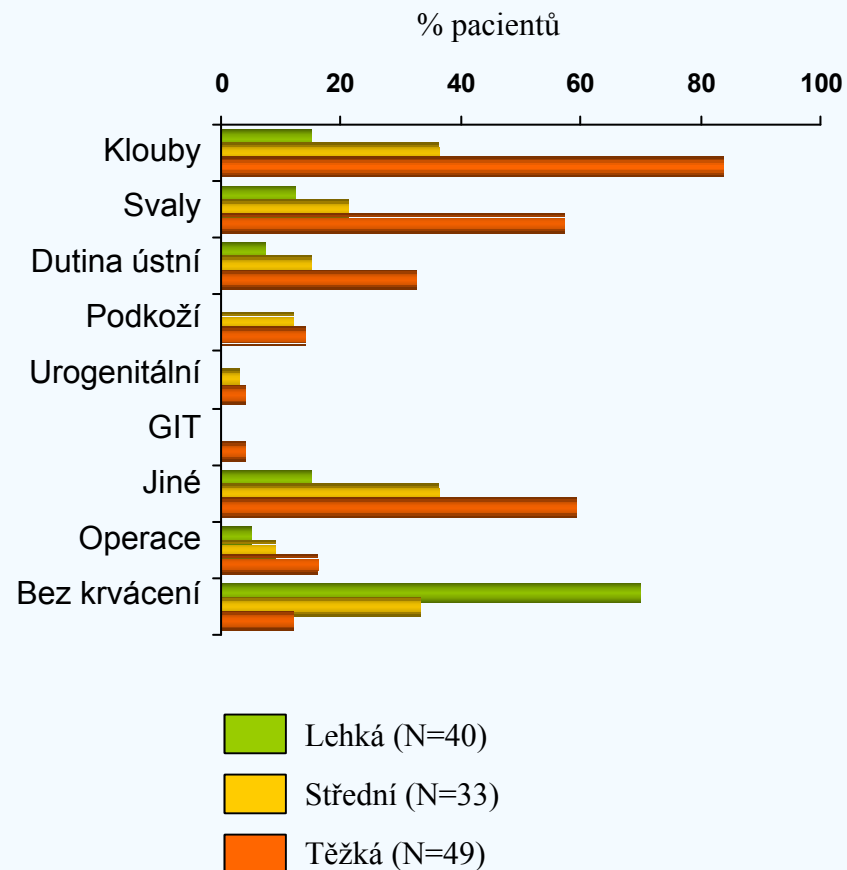
Dle typu hemofilie

N = 122 (nevyplněno 26 záznamů)



Dle tíže hemofilie

N = 122 (nevyplněno 26 záznamů)



Bezpečnost

- HIV:

po zavedení plasmat.derivátů V 80 letech (USA
85%HIV,100%HC),

V ČR několik desítek lidí, bylo mezi nimi 7 dětí,pouze 2 žijí
(většina tehdy CŽP či kryoprotein domácí produkce)

- Hepatitida:

8 dětí,z toho 1 x A,7 x C (3% dětí,z toho 86%HC)

- Po r. 89 dováženy vysoce čištěné deriváty hlavních
svět.výrobců,

péče o pacienty se začala rozvíjet hlavně po r.1993,

v 90% vysoce čištěné deriváty ,od té doby žádná infekce.

riziko nepoznaných infekčních agens-

Stanovisko komise pro hemofilii PSDH ČR k použití rekombinantních preparátů

F VIII/IX u dětských hemofiliků

Indikační skupiny v ČR(z r.05 a 06)

- nově narození těžcí hemofilici dosud neléčení plasmat.deriváty (6 pac/rok)
- lehká forma hemofilie A /B(ještě bez či s jen minim.substitucí plasmat.deriváty)

k zajištění chirurgického výkonu (cca 1 pacient /2 roky)

- děti s českým občanstvím, které byly dlouhodobě v cizině již pravidelně léčeny rekombinantním preparátem
- přenašečky hemofilie A/B ,které nebyly dosud léčeny plasmat,derivátem a budou potřebovat substituci během porodu či jiného stavu spojeného krvá-

Inhibitor

- incidence inhibitoru v letech 00-09 v ČR 14%,
- klinicky významných ,které vyžadovaly léčbu - u dětí pouze 6%
ostatní pouze transientní s nízkým titrem,které spont. vymizely.

Od r.02 do r.08 ani v posledních třech letech(rekomb) nedošlo v ČR k nárůstu

inhibitoru (ale malé počty pacientů)

- profylaktická léčba snižuje výskyt inhibitoru,zahájit po prvním krvácení
- nepodáváme profylaxi před 1.rokem (cave porod)a před vakcinací

Během posledních 20 let zásadní změny v péči o dětské hemofiliky
v ČR

Kvalita života nemocných dětí je srovnatelná s kvalitou života zdravých.

Díky terapii se podařilo téměř úplně odstranit těžší formy
hemofilických

arthropatií.

Současná úroveň péče o dětské hemofiliky v ČR –dostupnost, bezpečnost
a

kvalita je srovnatelná s vyspělými státy,

Jediné v čem zaostáváme je léčba rekombinantním preparáty,

měly by být ve větší míře zaváděny

Organizace péče o hemofiliky aj.krvácivé choroby

Český národní hemofilický program –vyvinut na základě podmínek a potřeb v ČR,

zpracován v souladu se závěry a doporučení WHO a WFH

Vybudována Centra péče o nemocné s poruchami krevního srážení

- CCC-comprehensive care centres (Praha,Brno)

poskytují komplexní péči včetně komplikací onemocnění

(dg a th. inhibitoru,chirurgické a ortopedické výkony, rehabilitace ,molekul.genetika)

- HTC-hemophilia treatment centres

(dalších 6 dětských center a další centra pro dospělé)

JP,nar.2/02

Otec ,strýc a synovec matky těžcí hemofilici A,kausální mutace v genu pro F VIII neprokázána(opak.se nezdařilo)matka dítěte odmítla prenatální vyš.

PH 3990 g per SC pro nepostupující porod.Do 10 měsíců s rodiči v Anglii.

Ve 13 měs.spadl matce s postele,SD hematoma FT dx,nejdříve návrt,potom další krvácení,revize kraniotomií,pro rozsáhlé krvácení s perifokálním edémem FT dx .
a další ložisko opkcpit.dx .,do Motola.,již neoperován, UPV celkem 12 dní,
trvale substituován,neurologické postižení,RHC,postamalatická pseudocysta
temporoparietálně a okcipitálně dx..

V5/05 Zaveden CŽK-port,tj po 5 ti týdnech od první substituce,ale krvácení z jizvy
Implantofixu,špatná odpověď na léčbu,inhibitor 38 a 45 BU,Bonnský protokol
Immunate 2 x denně do navození imunologické tolerance ,

U nás od 6/03 ,BJ 7,2..2,4..3,0 Immunate 2 x denně 1250 j(2 x denně 150 j/kg)

Infekce CŽK,explantace FEIBA,reimplantace Novo Seven,nová infekce v11/0 .

Zvládnuto konzervativně. Od 11/03 Immunate 1 x denně 1250..750..500 j,1 x denně





evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

děkuji za pozornost