

Problematika hemofilie a dalších krvácivých stavů

Petr Smejkal
OKH, FN Brno



Problematika hemofilie a dalších krvácivých stavů

- Úvod
- Hemofilie
- von Willebrandova choroba
- Český národní hemofilický program

Vrozené krvácivé stavy

- defekty koagulačních faktorů
 - **hemofilie A,B**
 - **von Willebrandova choroba**
 - ostatní
- defekty primární hemostáty
 - trombocytopenie
 - trombocytopatie
 - vaskulopatie
- defekty fibrinolýzy
 - α 2-antiplazmin
 - PAI-1

Frekvence hereditárních (AR) defektů koagulačních faktorů - homozygoti

faktor	odhadovaná prevalence v populaci
• Fibrinogen	1 : 1 000 000
• FII	1 : 2 000 000
• FV	1 : 1 000 000
• FVII	1 : 300 000 – 500 000
• FV+VIII	1 : 2 000 000
• FVIII (XR)	50 – 80 : 1 000 000
• FIX (XR)	10 – 15 : 1 000 000
• FX	1 : 1 000 000
• FXI	1 : 1 000 000 (Ashkenazi 8% heterozygoti)
• FXIII	1 : 1 000 000
• MVW (AD)	100 – 1 000 : 1 000 000

Hemofílie

- nejčastější krvácivé onemocnění
(s těžkými krvácivými projevy)
 - hemofílie A 1 / 5 000 chlapců
 - hemofílie B 1 / 30 000 chlapců
- nemocní muži, ženy jsou přenašečky

Hemofílie – prevalence

WFH (*World Federation of Hemophilia*) 2003:

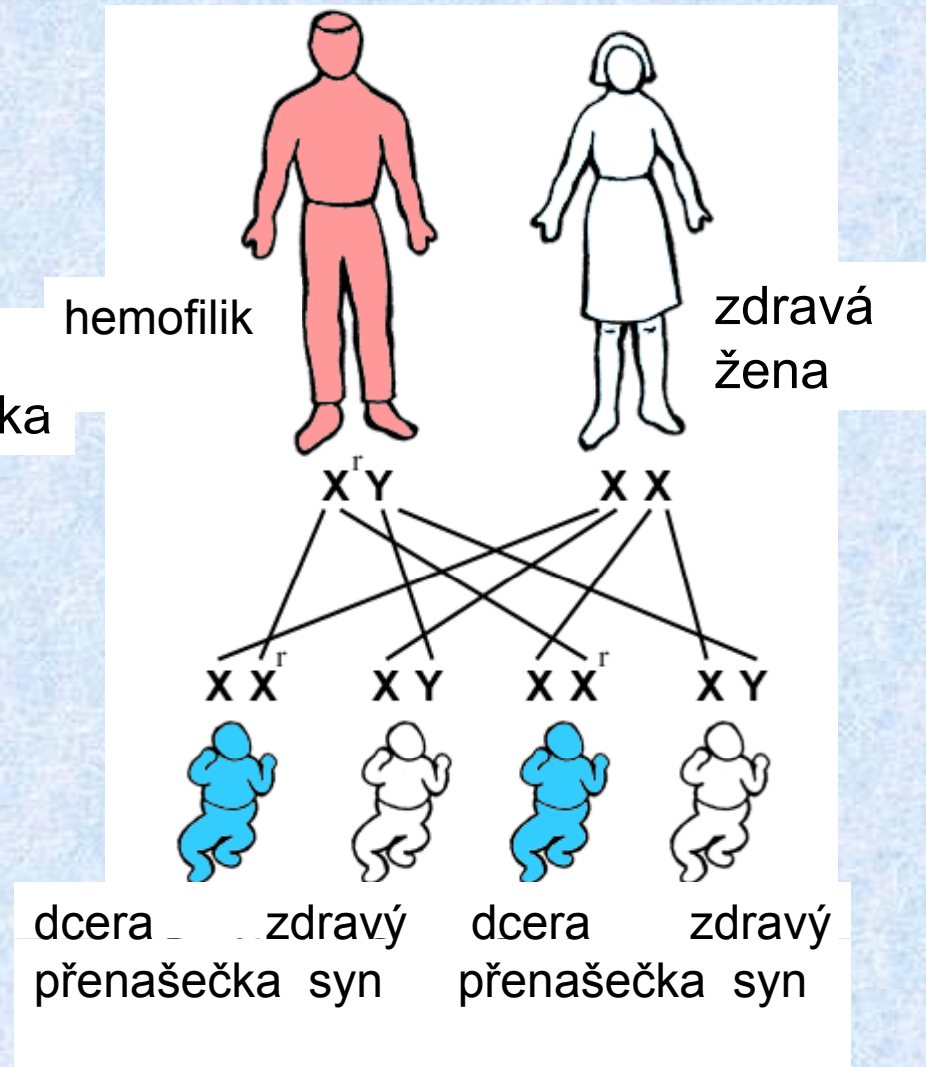
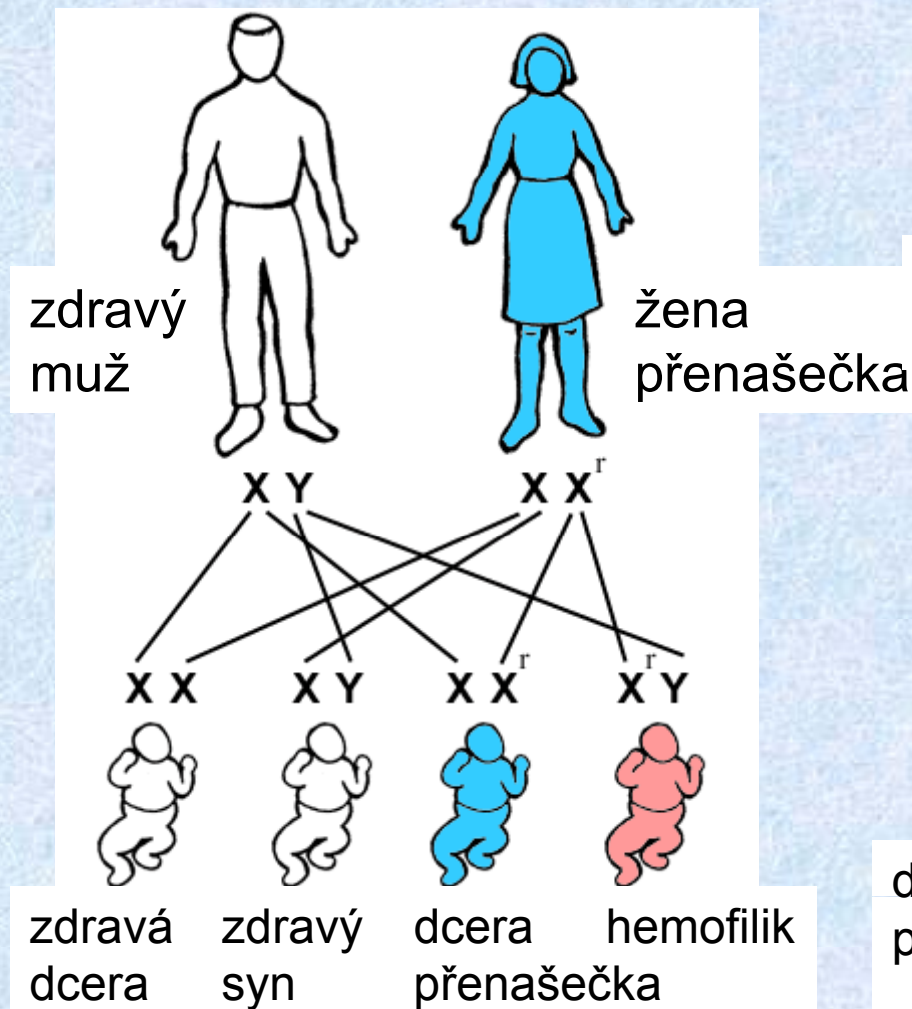
- odhad prevalence: 105 – 160 / milión mužské populace
300 000 – 500 000 z celé populace
- data o 120 000 (5 100 000 000 populace) celosvětově:

	preval. / milión	ND per capita (\$)	FVIII per capita (j)
USA	51	35 400	3,4
VB	104	25 510	3,3
SRN	58	22 740	5,5
Brazílie	37	2 830	0,93
Rusko	54	2 130	0,14
Indie	3,3	470	0,007
Bangladéš	1,6	380	0,004
ČR	81,7		2,7

Hemofílie dělení dle tíže defektu FVIII nebo FIX (normální hladina FVIII i FIX = 50-150%)

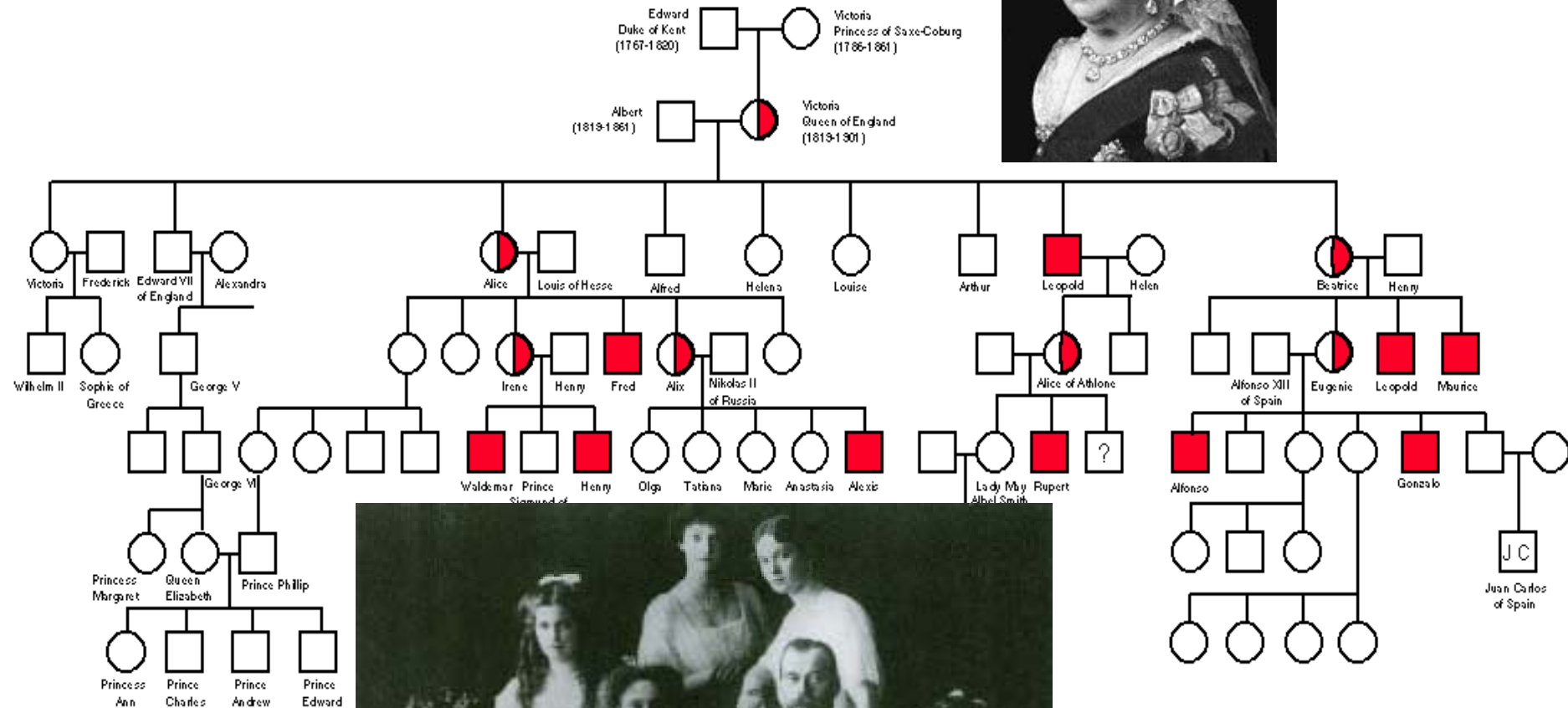
- **těžká (<1%)**
 - spontánní krvácivé projevy
 - do kloubů více než 1x měsíčně
 - do svalů zhruba 2 x ročně
- **středně těžká (1-5%)**
 - : krvácení do kloubů a svalů i po malých úrazech
- **lehká (5-40%)**
 - krvácení při chirurgickém či stomatologickém zákroku, po úrazech

Hemofílie – pohlavně vázaná dědičnost (X-recesivní)



Hemofílie – královská nemoc

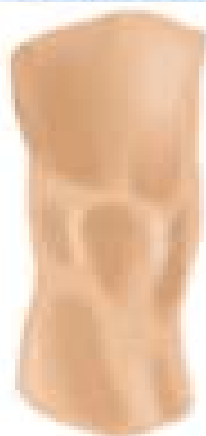
Hemofílie – nemoc





100



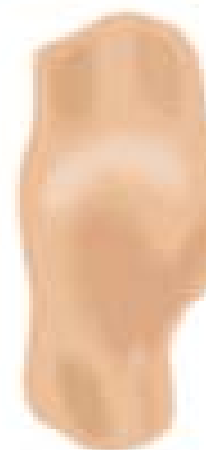
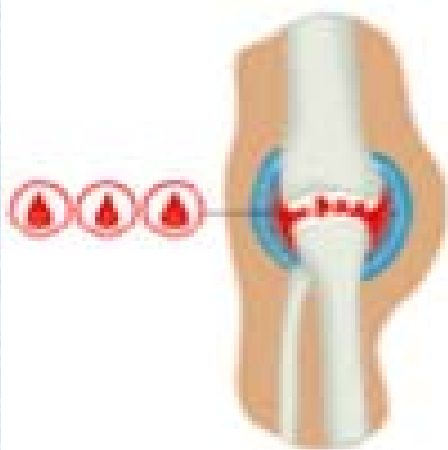


- chvění
- brnění
- horkost

**Nejčastější projev:
krvácení do kloubu**



- bolest
- omezení pohybu
- horkost
- otok



- otok
- bolest
- omezení pohybu
 - ztuhlost
 - svalová slabost

HEMOFÍLIE - léčba

- 1840 LANE plná krev
- 1923 FEISLY citrát.plazma
- 1959 SOULIER PPSB
- 1964 POOL kryoprecipitát
- konec 60.let koncentráty
- konec 80.let rekombinantní faktor

Hemofílie – léčba krvácení

cíl: FVIII / FIX > 40-50%

- FVIII:C 1 j. / kg = vzestup hladiny o 2%
plazmatický poločas = 12 hod.
- FIX:C 1 j. / kg = vzestup hladiny o 1%
plazmatický poločas = 18 hod.
- 1 j = 10 Kč

Hemofílie - způsob léčby

- dle potřeby při krvácení („on demand“)
- profylaxe (cílem je hladina FVIII/FIX $> 2\%$):
 - **primární:**
 - zahájení:
 - < 2 roky
 - při prvním krvácení do kloubu
 - **sekundární:**
 - zahájená později
 - v ČR od druhé poloviny 90. let u dětí
 - **krátkodobá**
 - po operaci, velkém krvácení, před rehabilitací

Hemofílie – profylaxe

- krvácení:
 - život ohrožujících
 - do kloubů i jiných
 - zachování plné funkce kloubů
- hladina faktoru $> 1 - 2\%$
 - 25 – 40 j / kg, ale u dospělých i jen 10 – 15 j / kg
 - FVIII 3x týdně nebo obden
 - FIX 2x týdně nebo třetí den
 - 50 j /kg 1xT → 30 j / kg 2xT → 25 j /kg 3xT
 - **25 - 35 j/kg 1x T do 30-50 dne expozice, pak navýšení**
- riziko vzniku inhibitoru:
 - při expozici koncentrátům FVIII $> 6 - 12$ měsíců
 - ne velkou dávkou faktoru při první aplikaci → ne operace
- reálná spotřeba 1 800 – 4 000 j /kg / rok

Ukončení profylaktické aplikace v dospělosti

- asi 1/3 může ukončit bez podstatného navýšení frekvence krvácení, jestliže během profylaxe:
 - pozdější začátek
 - ↓ krvácení
 - ↓ dávka

** Fischer K. Haemophilia 2001: 544-50*
- asi 1/3 pokračuje v profylaxi
- asi 1/3 profylaxi přechodně ukončí nebo sníží

** Richards M. Haemophilia 2007: 473-79*
** Hay CRM. Haemophilia 2007(S2): 10-15*
** Biss TT. Haemophilia 2008: 923-3*
- profylaxe v dospělosti u těžkých hemofiliků:
 - 31% USA
 - 25% ESCHQoL (2/3 těžká hemofilie)

** Walsh CE. Haemophilia 2009: 1014-21*

Srovnání léčby on demand a profylaxe 3 pacienti, Ø věk 32 let

	on demand	profylaxe
Počet krvácení	41	4
Celková spotřeba IU/rok	184 000	192 000
Spotřeba IU/kg/rok	2 258	2 366
Spotřeba IU/kg/týden	44	45

Hemofílie - způsob léčby: kde?

- **ve zdravotnickém zařízení:**
 - ambulantně
 - za hospitalizace
- **formou domácí léčby:**
 - faktor je podán od počátku krváčení rychleji
 - rozsah krvácení
 - poškození pacienta (kloubu)
 - spotřeba koncentráту faktoru
 - omezení života pacienta

Hemofílie – léčba

Plazmatické koncentráty:

- vysoce čištěné
 - 50 (100) – 1 000 j / mg
- monoklonální
 - 2 500 j / mg
- priony (vCJD)
 - odolné na fyzikální metody inaktivace
 - nanofiltrace
- parvovirus B 19
- očkování
 - hepatitis A,B

Rekombinantní koncentráty:

- Syntetizované na zvířecích buňkách:
 - I. generace obsahuje lidský albumin
 - II. generace syntetizována s lidskými proteiny, již je neobsahuje
 - III. generace zcela bez kontaktu s lidskými proteiny
- 4 000 j / mg
- **Prioritně:**
 - PUPs (previous untreated patients)
 - HCV a HIV negativní
 - HIV pozitivní
 - Negativní vliv na imunitu
 - HCV pozitivní
 - Negativní vliv na imunitu

Hemofilie – genová terapie – klinické studie: selhání setrvalé produkce FVIII/FIX

Hemofilie A:

- Elektroporace, omentální implantace fibroblastů: n=12
- Retroviry i.v.: n = 13
- Adenoviry i.v.: n = 1
 - Přechodně elevace JT a trombocytopenie

Hemofilie B:

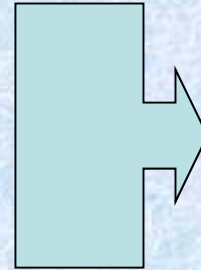
- AAV i.m.: n = 8
- AAV intrahepatálně: n = 7
 - Elevace JT přechodně

** High KA.Textbook of Haemophilia 2010*

Modifikované koncentráty FVIII / FIX

Prodloužení t2:

- ▶ Pegylované
- ▶ Pegylované lysozomální
- ▶ Fúzované s albuminem
- ▶ Vázané s Fc fragmentem
- ▶ Rezistentní k inaktivaci
- ▶ ↓ vazba na LRP



studie I. – III. fáze

Zlepšená funkční aktivita:

- ▶ ↑ aktivace
- ▶ ↑ specifická aktivita
- ▶ Hybridní FIX/FX

* Pipe SW. Textbook of Haemophilia 2010

Hemofílie – léčba krvácení

(WFH – Guidelines for the Management)

není-li omezení	FVIII (FIX)	nedostatek koncentrátů
• klouby: – 40- 60% – 1 – 2 dny i déle • svaly: – 40 – 60% – 2 – 3 dny i déle • iliopsoas: – 80 – 100% (60-80%) – 30 – 60% – profylaxe • hematurie: – 50% (40%) • hluboké rány – 50% (40%)		• 10 – 20% • 10 – 20% • 20 – 40% (15 – 30%) • 10 – 20% • 20 – 40% (15 – 30%) • 20 – 40% (15 – 30%)
	1 – 2 dny	
	3 – 5 den	
	3 – 5 dnů	
	5 – 7 dnů	

Hemofílie – léčba krvácení

(WFH – Guidelines for the Management)

není-li omezení	FVIII (FIX)	nedostatek koncentrátů
CNS – 80 – 100% (60 – 80%) – 50% (30%) GIT – 80 – 100% (60 – 80%) – 50% (30%) operace – 80 – 100% (60 – 80%) – 60 – 80% (40 – 60%) – 40 – 60% (30 – 50%) – 30 – 50% (20 – 40%)	- den 1 – 7 - den 8 – 21 - den 1 – 6 - den 7 – 14 - úvod - den 1 – 3 - den 4 – 6 - den 7 - 14	• 50 – 80% den 1 – 3 • 30 – 50% den 4 – 7 • 20 – 40% den 8 –14 až do 21 • 30 – 50% den 1 – 3 • 10 – 20% den 4 – 7 • 60 – 80% (50 – 70%) • 30 – 40% den 1 – 3 • 20 – 30% den 4 – 6 • 10 – 20% den 7 - 14

Hemofílie – léčba krvácení do kloubů

- > 40 % FVIII = aplikace 20 - 40 j / kg
 - á 12 h. poloviční dávka
- > 30 - 40% FIX = aplikace 40 - 70 j / kg
 - á 18 - 24 h. poloviční dávka
- počínající krvácení:
 - FVIII jednorázově 20 j / kg
 - FIX jednorázově 35 - 40 j / kg
- do nosného kloubu léčba cca 3 dny :
 - FVIII 40 j / kg + 3-4 x á 20 j / kg
 - FIX 70 j / kg + 2 x á 35 j / kg

Hemofílie - zubní extrakce

- 50 - 100% FVIII:
 - FVIII 50 j / kg (za 8 – 12 h 20 j / kg)
- 40 - 80% FIX:
 - FIX 60 - 80 j / kg (za 12 h 20 j / kg)
- + antifibrinolytikum p.o. 8 - 10 dnů
 - Exacyl 3 - 4 x 15 - 25 mg / kg
 - Pamba 4 x 250 mg

Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s hemofíliou a inými vrodenými koagulopatiami

VESTNÍK



Typ krvácania	Iniciálna cieľová hladina FVIII/IX	Iniciálna dávka FVIII/IX (IU/kg)	Minimálna udržiavacia hladina FVIII/IX	Interval podávania FVIII/IX (hod)	Trvanie liečby (dni)
Ľahké krvácanie, epistaxa, hemartros, hematóm	30 až 60%	15 až 30	15 až 20 %	24	1 až 3
Veľký hemartros, svalový hematóm, otvorené poranenie	≥ 80 %	40	≥ 30 až 40 %	12 - 24	5 až 7
Úraz hlavy bez krvácania	75 až 100 %	35 až 50	>30 až 50 %	12	3
Extrakcia zubov	80 %	40		12 až 24	3 až 7
Vnútorne krvácanie, krvácanie do CNS, operácia, trauma,	100 %	50	≥ 50 % 1. až 6. deň ≥ 40 % 7. až 10. deň ≥ 30 % 11. až 14. deň	12 24 24	7 až 14 resp. do vyhojenia

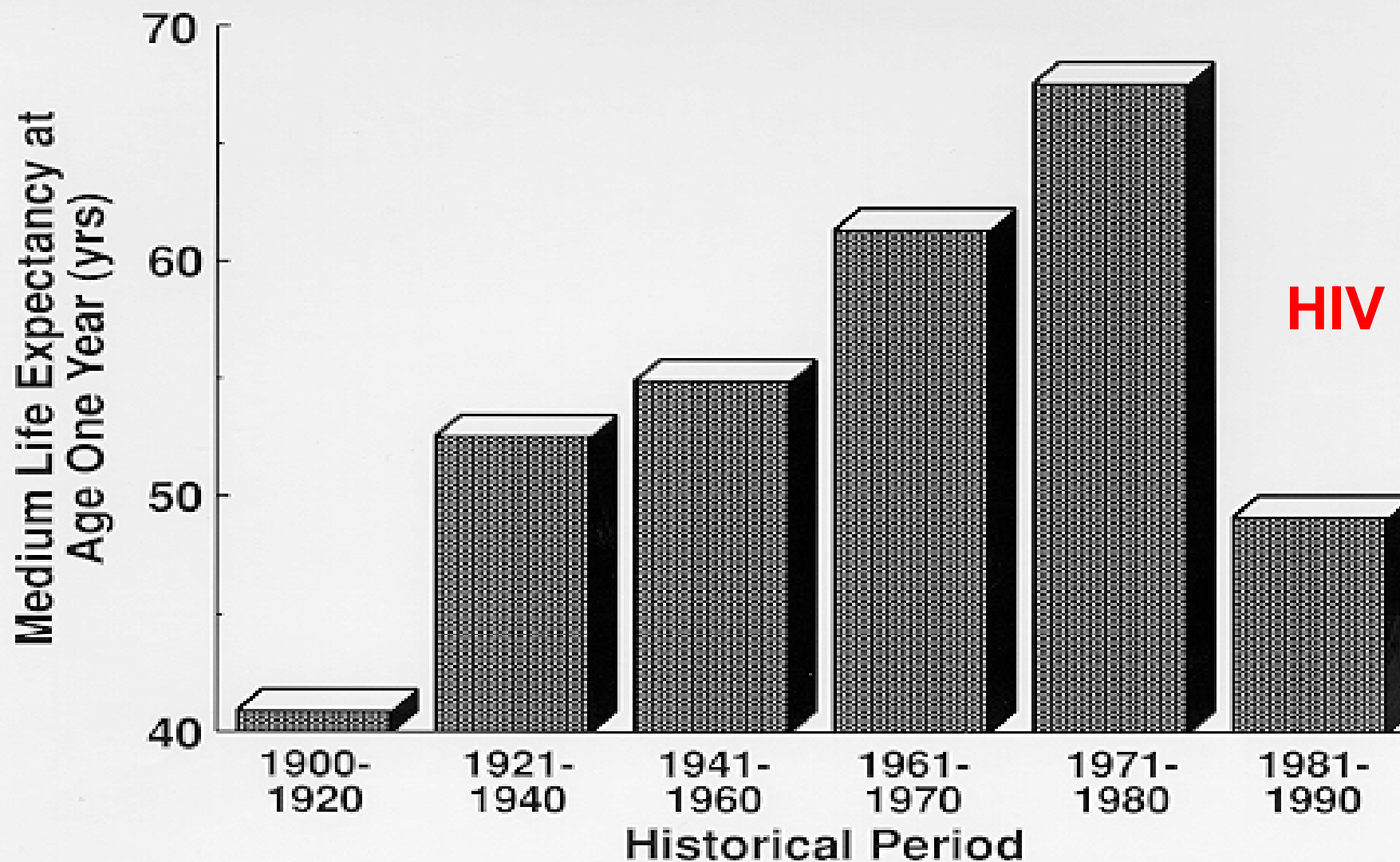
Možnosti ortopedické léčby

- **synoviortéza**
 - chemická - rifamicin
 - radiační - *yttrium, *rhenium
- **synovektomie**
 - artroskopická (kolena, kotníky)
 - otevřená (i lokty)
- **totální protéza - záchrana funkce kloubu**
 - kolena, kyčle
- **artrodéza – znehybnění**
 - odstranění bolesti
 - při infekci TP kolene

Hemofílie – komplikace léčby

- **přenos infekcí**
 - žloutenka typu A, B, C + AIDS (virus HIV)
 - **vyšetřování dárců**
 - **protivirové ošetření použité plazmy**
 - variantní forma Creutzfeldt-Jakobovy choroby (nemoc šílených krav) a další vzácnější infekce
 - **vyřazení rizikových dárců**
 - jiné, dosud neobjevené infekce
 - **rekombinantní koncentráty FVIII (FIX)**
- **vznik inhibitoru FVIII (FIX)**

Očekávaná délka života hemofiliků (USA)



Infekční hepatitida C

- infekce z protivirově neošetřených krevních derivátů
- infikováno 80 – 100% hemofiliků opakovaně léčených těmito krevními deriváty
- bez známek akutní hepatitidy
- 80% infekcí přechází do chronicity
 - 20% se cca za 20 let vyvine do jaterní cirhózy:
 - ↑ riziko karcinomu
- léčba
 - monoterapie α interferonem – úspěšnost 10%
 - od r. 1999 doporučována kombinace α interferon + ribavirin
 - Úspěšnost 50-60%

HEMOFÍLIE - výskyt inhibitoru

- alogenní protilátky, většinou třídy IgG
- incidence: 1/4 těžké hemofilie a, 3% těžké hemofilie B
- prevalence:
 - těžká hemofilie A: 12%-13%
 - celá populace hemofiliků: 5-7%, ČR kolem 2%
- medián vzniku PUP (previous untreated patient) s těžkou hemofilií A:
 - 10-15. den expozice (aplikace) koncentrátům FVIII/FIX (9 – 36),
oj. > 100 den aplikace

Faktory ovlivňující vznik inhibitoru

- vrozené:

- gen. defekt (velké delece > nonsense > inv. intron 22)
- HLA (OR B7=4, A3, C7, DQA0102, DQB0602, DR15 OR=2-3)
- polymorfismus TNF alfa –308A/A OR = 4 (těžká HA OR = 19)
- pozitivní rodinná anamnéza
- černoši

**Astermark J., Blood 2006*

- získané:

- **typ koncentrátu FVIII** (pdFVIII, rFVIII)
- **první expozice FVIII**
- **způsob aplikace** (kont.inf. – on demand – **profylaxe - peak**)
- **imunologická stimulace** (infekce, vakcinace, IF α , kojení)

HEMOFÍLIE - chování inhibitoru

- hladina (titr) inhibitoru
 - Bethesda jednotka = BU / ml
 - 1 BU inaktivuje 1/2 faktoru obsaženého ve směsi zdravé krevní plazmy a krevní plazmy pacienta s inhibitorem

„responder“

- odpověď na podání faktoru
- titr inhibitoru

"Low"

žádný či pomalý
vzestup titru
< 5 BU / ml

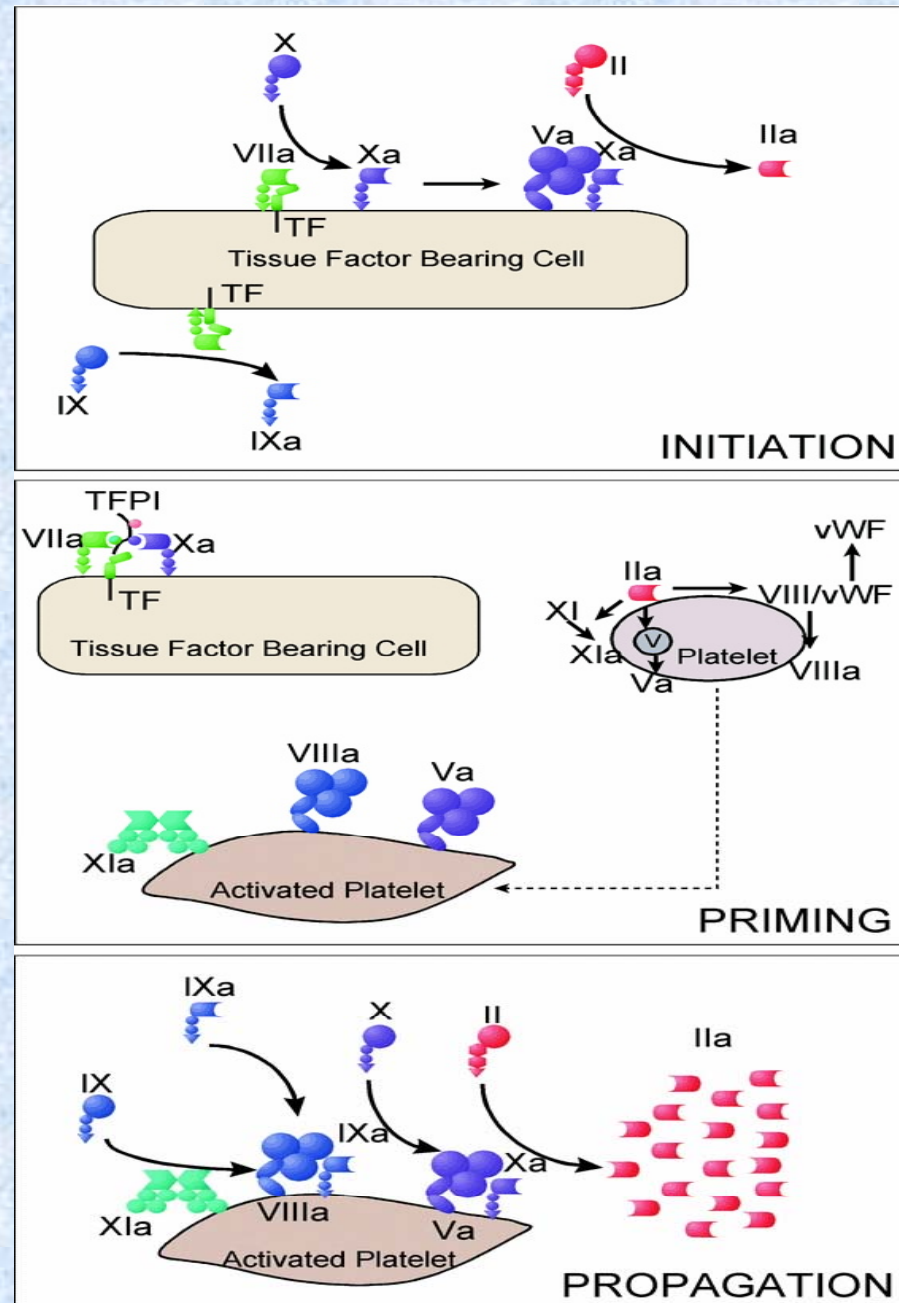
"High"

vysoký
vzestup titru
> 5 BU / ml

Hemofílie s inhibítorem - léčba krvácení

- vysycení koncentráty **FVIII/FIX**
 - „low responderů“ (< 5 BU / ml)
 - po předchozím odstranění inhibitoru plazmaferézou
- koncentráty vepřového FVIII (**HYATE:C®**)
 - riziko přenosu prasečího parvoviru: vyřazeny
- koncentráty aktivovaných faktorů protrombinového komplexu (**FEIBA®**)
 - 75-100 j/kg 2x denně (1 j = 20 KČ)
- rekombinantní FVIIa (**NovoSeven®**)
 - bez rizika přenosu infekce
 - 90 µg/kg á 2-3 hod, cca 3 dávky (1 µg = 20 KČ)
 - 270 µg/kg jednorázově

Proč FVIIa?



Výsledky ITI

(immune tolerance induction)

ITI protokol	Dávka FVIII (IU / kg / D)	úspěch (%)	Median do eradikace (měsíce)	komentář
Bonn	100-150 á 12h iFVIII<1 BU/ml 150 1xD	92-100	14	Aplikace 2x denně Nejdražší
Malmö	PF+IA iFVIII<10 BU/ml IgG, CFS FVIII 30-80%	59-82	1	Imunosuprese Levnější
Van Creweld (Dutch)	25 á 12 h 1-2 týdny 25 obden či 3x týdně	61-88	1-22	Ne u nepříznivé prognózy Levný

**Franchini M, JTH 2011:10.1007/s11239-011-6243-3*

Imunotoleranční léčba - rizikové faktory

Příznivé faktory:

- iFVIII před ITI < 10 BU / ml

- IITR + NAITR:

- úspěšnost **85%** v 11 měsíci ITI
- > 10 BU / ml úspěšnost **43%** v 15 měsíci ITI

**Textbook of Hemophilia, Blackwell Publishing 2005*

- historické maximum < 50 - 200 BU / ml

- IITR + NAITR:

- iFVIII před ITI < 10 BU / ml + historické maximum < 50 BU / ml
- úspěšnost **83 – 96%** **Textbook of Hemophilia, Blackwell Publishing 2005*

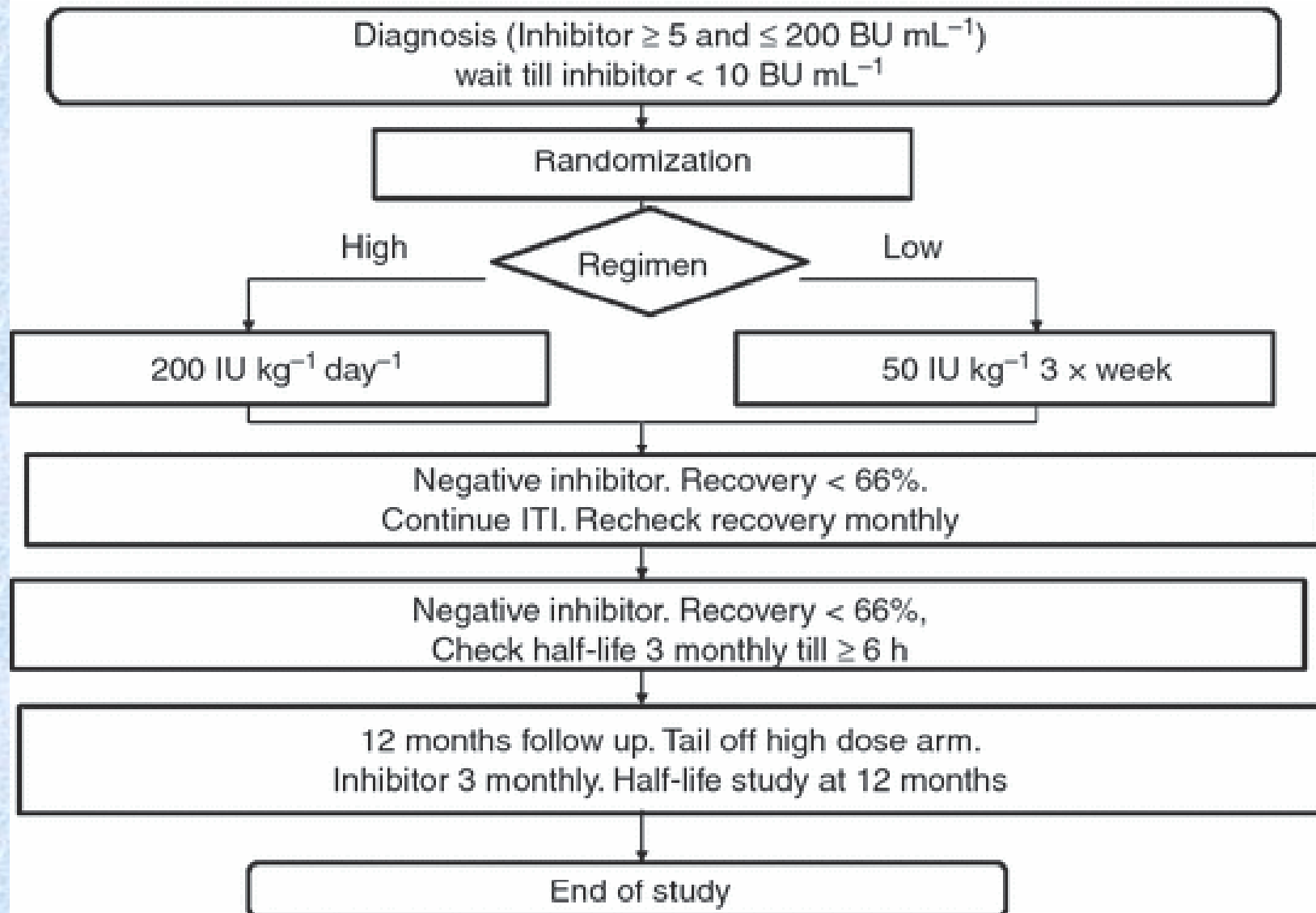
- **věk < 5 let**

**Hay, Pathophysiol Haemost Thromb 2002*

- **interval mezi dg iFVIII a začátkem ITI < 5 let**

**Ananyeva, Blood Coagulation and Fibrinolysis 2004*

Immune tolerance induction study protocol



Immune tolerance induction study

- Endpoint: 66/115
- **Tolerance dosaženo: 46/66 (70%)**
 - LD: 24
 - HD: 22
- Negativní inhibitor a normalizace refcovery
 - LD: o 50% delší
- **Krvácení:**

– LD: OR = 2,4 měsíčně:	0,62	bez krvácení:	8/58
– HD	0,28		21/57
- Predikce tolerance:
 - peak iFVIII historicky a během ITI (univariantní analýza)
 - peak iFVIII během ITI (multivariantní analýza)
- CVK bez vlivu na toleranci či doby do dosažení:
 - LD: 45/58
 - HD 52/57

**Hay CH, Kenet G, 11th NovoNordisk symp. on haemost. management 2011*

Proč imunotoleranční léčba u hemofilie s inhibítorem?

- **Možnost prosté substituce:**
 - Vyšší účinnost hemostatické léčby
 - Možnost delší dobu udržovat hemostatickou hladinu FVIII/FIX
 - Jednoduchá monitorace
 - Relativně levná profylaktická léčba
- **Levnější:**
 - Léčba krvácení asi 10x
 - Operace asi 20x

Léčba krvácení u hemofilika s inhibítorem - registry

(rFVIIa 1 µg = 20 Kč)

registr	Počet episo d	rFVIIa na epizodu			
		kloubní krvácení		všechna krvácení	
HTRS <i>*Yung GA, Kessler CM, ISTH Congress 2009</i>	2041	median 480 µg/kg		děti	dospělí
				median 480 µg/kg	median 270 µg/kg
DOSE <i>*Gruppo RA, WFH Congress 2010</i>	158	děti	dospělí	median 900 µg/kg	median 462 µg/kg
		median 1245 µg/kg	median 442 µg/kg		
ONE <i>*Santagostino E, Symp. NovoNordisk 2011</i>	494			median 192 – 270 µg/kg	
HemoRec <i>*Salaj P Haemophilia 2009</i>	128				median 193 µg/kg

Operace (major/orthopaedic surgery) u hemofilika s inhibitorem

(rFVIIa 1 µg = 20 Kč)

	Úvodní bolus	Den 1 - 2	Den 3 – 4	Den 5 - 7	Den 8 až 10 – 14	Den 15-21	Celkem
rFVIIa	90 – 180 µg/kg	90 µg/kg á 2 hod	90 µg/kg á 3 hod	90 µg/kg á 4 hod	90 µg/kg á 6 hod	90 µg/kg 1x denně	
celkem	90 – 180 µg/kg	2 160 µg/kg	2 160 µg/kg	1 620 µg/kg	1 080 µg/kg až 2 520 µg/kg	630 µg/kg	7 740 µg/kg až 9 120 µg/kg

* Rodriguez-Merchan EC. *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl. 2): 50-52

* Giangrande PLF. *Haemophilia* 2009; 15: 501-8

Stárnutí populace

- Délka života bez HIV a HCV (UK, Holandsko):
 - 66 - 71 let těžká hemofilie * Mannucci PM.Haemophilia2010:58-66
 - 74 - 77 let lehká a středně těžká hemofilie
- Kardiovaskulární choroby:
 - ICHS
 - FISI
- Nádory:
 - Biopsie
 - TU prostaty
 - Léčba spojená s trombocytopenií
- Selhání ledvin:
 - Hemodialýza

Stárnutí populace - nejčastější problémy

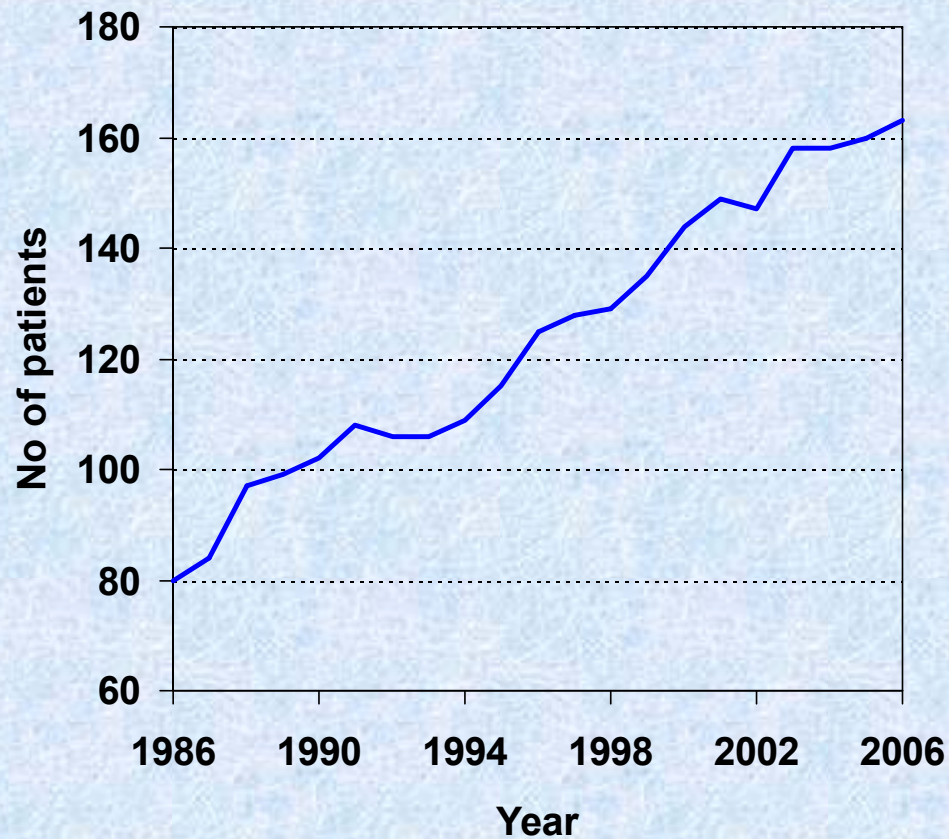
	Dávkování substituce	Nutná hladina FVIII/IX
Léčba ASA	FVIII 25-40 U/kg obden FIX 25-50 U/kg 2-3x týdně	> 5%
Duální antiagregace	FVIII 15 U/kg á 12 hod FIX 15 U/kg á 12 hod	> 30%
Plná heparinizace, trombolýza	FVIII 40 U/kg + 20 U/kg á 12 h FIX 80 U/kg + 30 U/kg á 12 h	> 80%
Antikoagulace kumariny	FVIII 15 U/kg á 12 hod FIX 15 U/kg á 12 hod	> 30%
Trombocytopenie < 30 000 / μ l	FVIII 10 U/kg denně FIX 20 U/kg obden	> 5%
Biopsie včetně JB	FVIII 50 U/kg, FIX 70 U/kg FVIII, FIX 25 U/kg á 12 h	na výkon >70% další 2 (4) dny > 50%

*Mannucci PM. Blood 2009:5256-63

*Schutgens REG. Haemophilia 2009:952-58

*Mauser-Bunschoten EP. Aging with haemophilia 2007

Vývoj počtu hemofiliků v Jihomoravském kraji 1986 - 2006



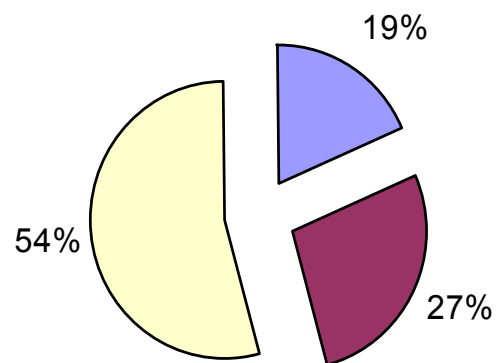
Průměrný věk:

1986 → 2006:
29 → 36 let

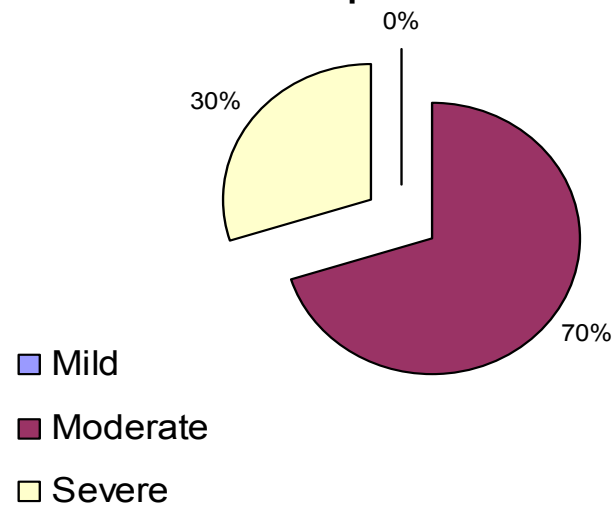
Těžká forma:
1992 → 2006:
29 → 32 let

Zastoupení dle tíže hemofilie 1986 a 2006

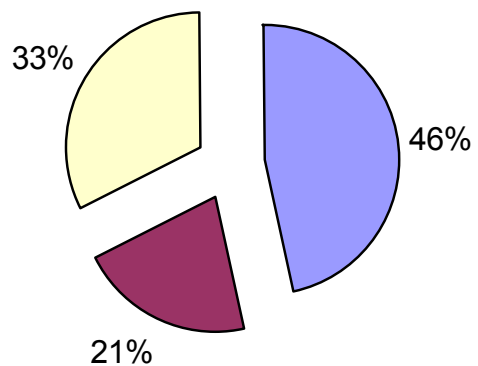
Hemophilia A - 1986



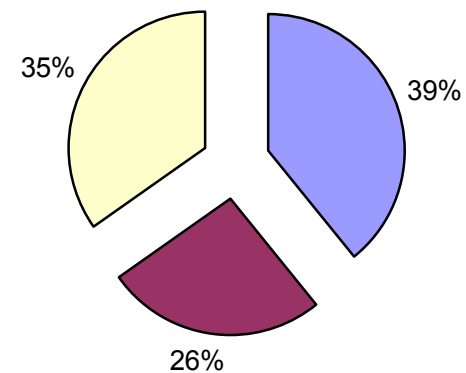
Hemophilia B - 1986



Hemophilia A - 2006



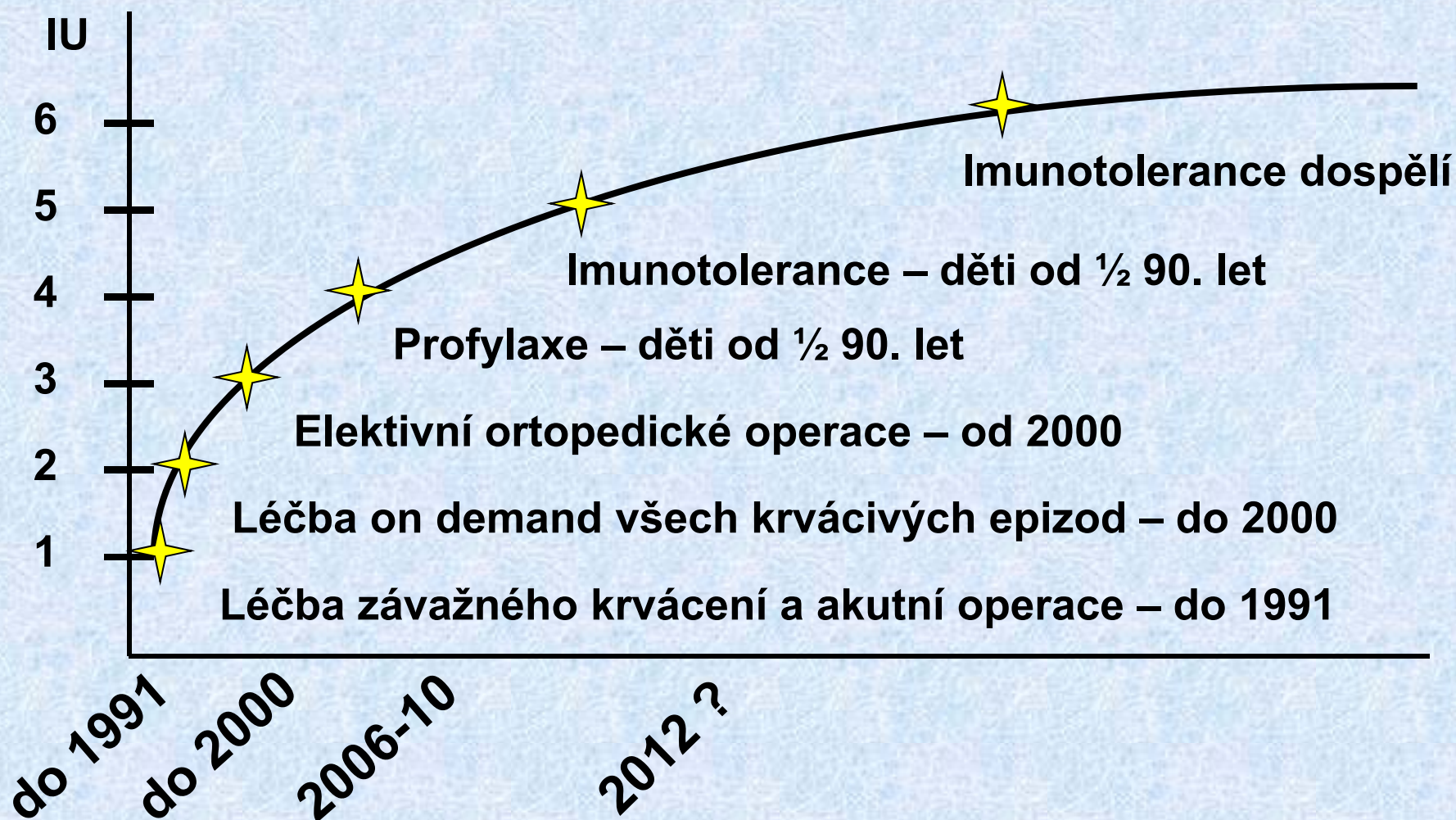
Hemophilia B - 2006



Prevalence of hemophilia in 1986 and 2006

Hemophilia	A				B			
	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
1987	13	19	38	70	0	7	3	10
2006	65	29	46	140	9	6	8	23
Increase to	500,0%	152,6%	121,1%	200,0%	-	85,7%	266,7%	230,0%

Léčba hemofilie A v závislosti na spotřebě FVIII na obyvatele



ITI: pacient 75 kg (max. titr <200 BU, pre-ITI < 10-20 BU)

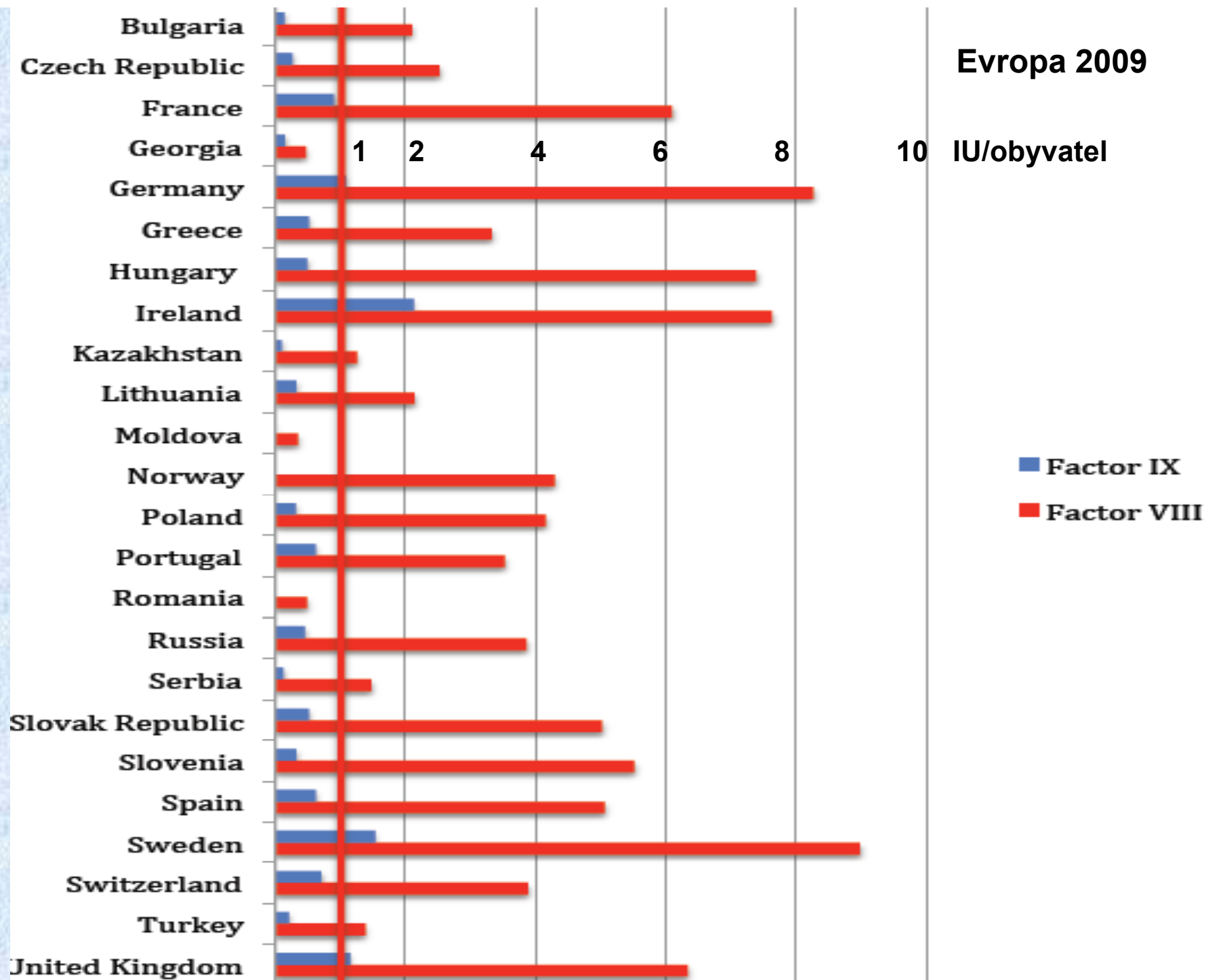
denní dávka FVIII	Roční dávka FVIII	Roční dávka FVIII na osobu 75 kg	Cena FVIII za rok na osobu	Cena FVIII za reálné trvání ITI 18 měsíců
100 IU/kg	36 500 IU/kg	2 737 500 IU	27 375 000 Kč	41 062 500 Kč
150 IU/kg	54 750 IU/kg	4 106 250 IU	41 062 500 Kč	61 593 750 Kč
200 IU/kg	73 000 IU/kg	5 475 000 IU	54 750 000 Kč	82 120 000 Kč
300 IU/kg	109 500 IU/kg	8 212 500 IU	82 120 000 Kč	123 187 500 Kč

rFVIIa 300 µg/kg na jedno krvácení:

Krvácení ročně	rFVIIa ročně	rFVIIa ročně osoba 75 kg	Cena rFVIIa za rok na osobu	Cena rFVIIa za 10 let na osobu	Úspora za 10 let
5	1 500 µg/kg	112 500 µg	2 418 750 Kč	24 187 500 Kč	6 637 500 Kč
10	3 000 µg/kg	225 000 µg	4 837 500 Kč	48 375 000 Kč	30 825 000 Kč
20	6 000 µg/kg	450 000 µg	9 675 000 Kč	96 750 000 Kč	79 200 000 Kč

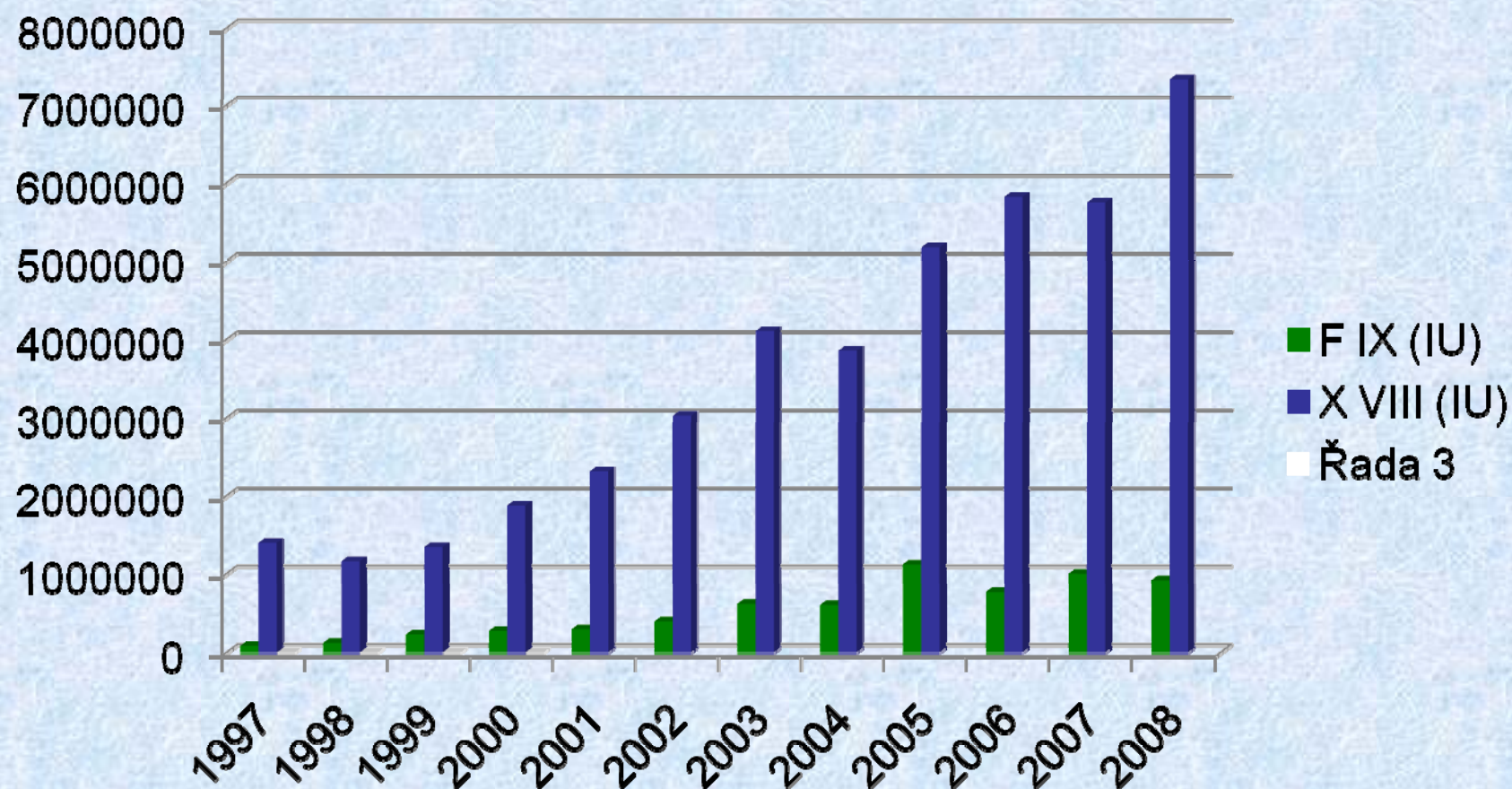
Po úspěšné ITI profylaxe FVIII 45 IU/kg/týden

FVIII ročně	FVIII ročně na 75 kg	Cena FVIII/rok/osoba	Cena FVIII/10 let/osoba
2 340 IU/kg	175 500 IU	1 755 000 Kč	17 550 000 Kč



Spotřeba FVIII/IX od roku 1997 v regionu bývalého Jihomoravského kraje (1 850 000 obyvatel)

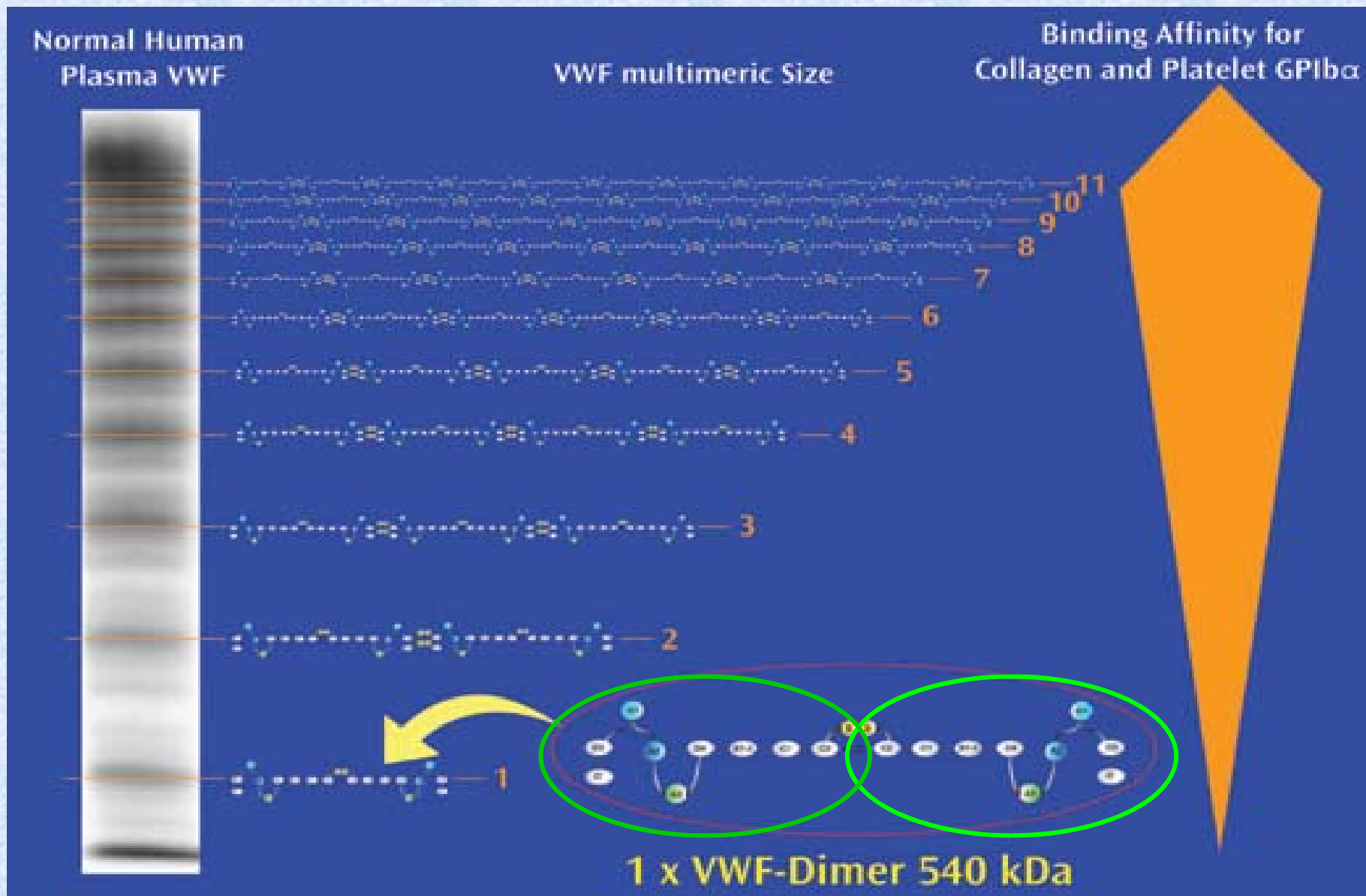
FVIII/IX
(IU)



Von Willebrandova choroba

- je krvácivá choroba způsobená vrozeným defektem koncentrace, struktury nebo funkce von Willebrandova faktoru

Multimerní struktura VWF – korelace s elektroforézou



*Reininger AJ. Haemophilia 2008;14 (Suppl.5):11-26

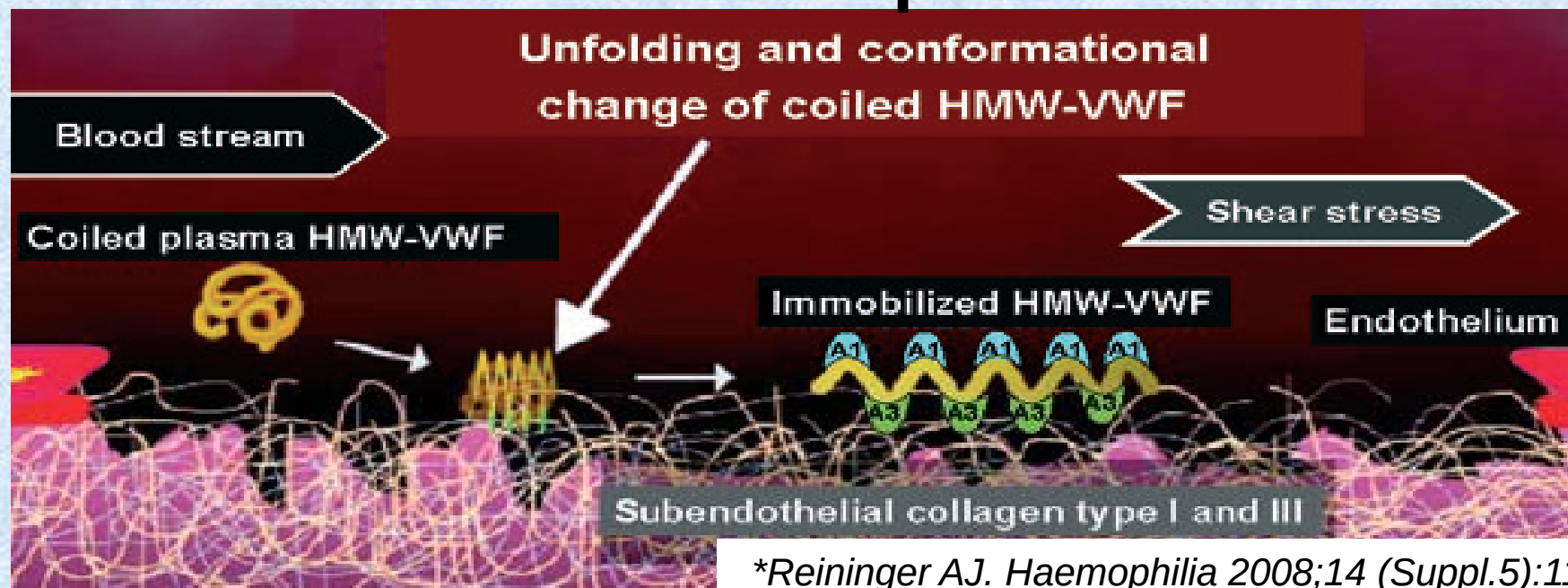
Von Willebrandův faktor

- funkce v koagulaci

(multimery všech molekulových hmotností)

- váže a stabilizuje FVIII:
 - ochrana FVIII před proteolytickou degradací
- lokalizuje FVIII v místě poruchy cévní stěny

Schéma funkce VWF v primární hemostáze



**Siedlecki ChA. Blood 1996;88:2239-50*

Klidový stav $35 \text{ Dyn/cm}^2 = 875 \text{ s}^{-1}$



Prevalence VWCH

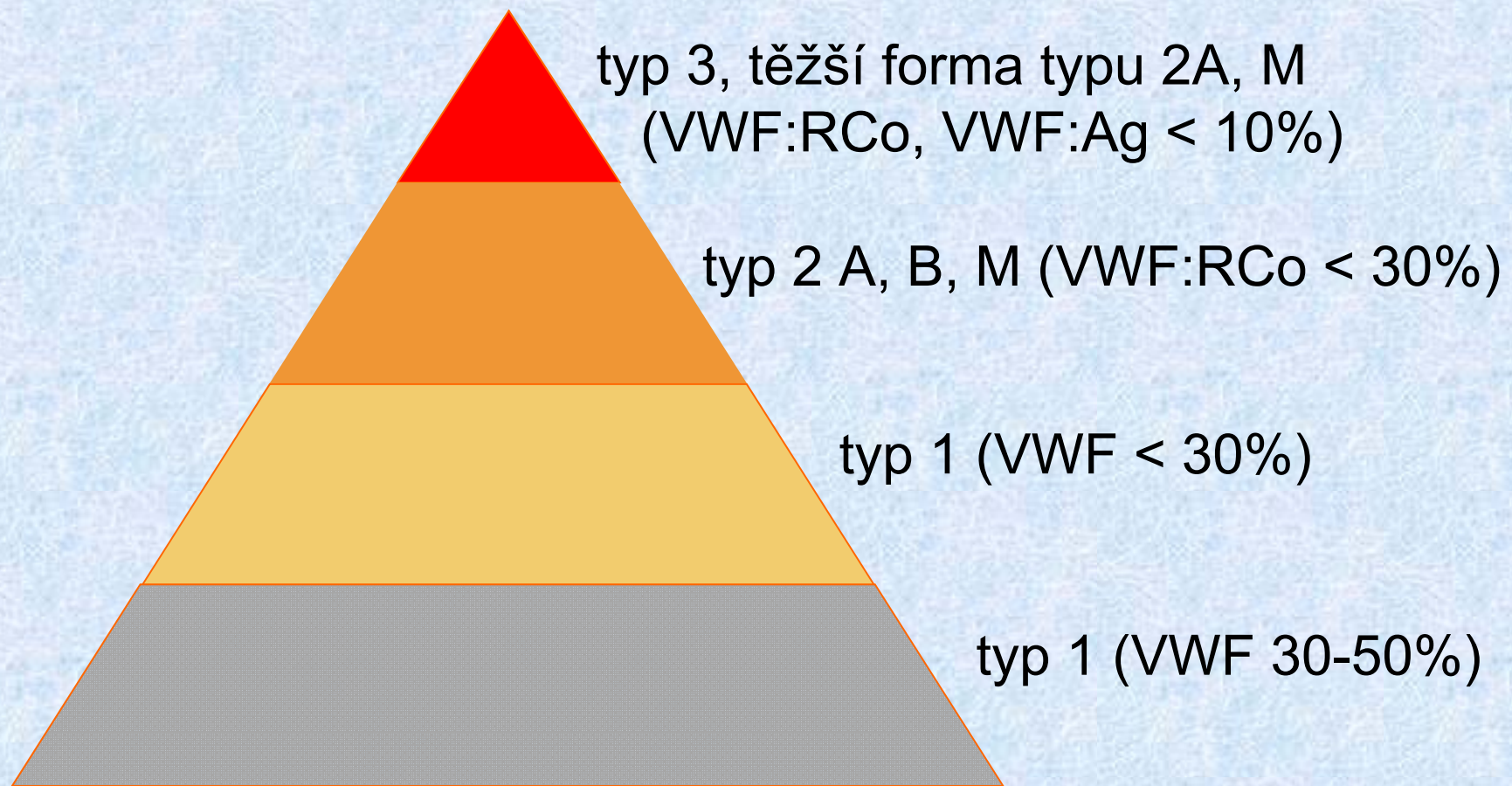
- celková 1%
- klinicky krvácivé projevy 125/1 milion
- vyžadující léčbu 6-31/1 milion
- život ohrožující krvácení 0.5-3/1 milion
- ohrožených krvácením 2500/1 milion

Klasifikace VWCH - 1994

(Sadler JE, Thromb Haemost 1994; 71: 520-525)

- **typ 1** - parciální kvantitativní defekt, AD, 75%
- **typ 2** kvalitativní defekt VWF, AD i AR, 20%
 - **2A** - pokles na trombocytech závislých funkcí VWF, chybění HMW multimerů, 10-15%
 - **2B** - zvýšená afinita ke GPIb
 - **2M** - pokles na trombocytech závislých funkcích VWF - zapříčiněn patologickou skladbou HMW multimerů
 - **2N** - pokles afinity k FVIII, AR
- **typ 3** úplný nedostatek VWF, AR, <5

Rozložení tíže defektu vWF



Diagnóza VWCH typ 1

- jistá: a) krvácivé projevy
 b) VWCH v rodině
 c) laboratorní nález:
 VWF:RCo a VWF:Ag < 2 SD
 (KS 0, non-0)
- možná (possible): - nesplněno a) nebo c)
- nutno ze dvou odběrů

Diagnóza VWCH typ 1 (problémy)

Ne zcela jasná hranice normy, hladina VWF závisí na:

- krevní skupině 0 a non-0:
 - KS 0 VWF ↓ o 25% oproti non-0
 - MCMDM-1vWD cut off pro percentil 2,5 (n=1166):
 - **KS 0:**
 - **VWF:RCo 43%**
 - **VWF:Ag 44,4%**
 - **KS non-0:**
 - **VWF:RCo 54%**
 - **VWF:Ag 54%**

Signifikanční slizničně-kožní krvácení dle ISTH

- Epistaxe:
 - 2x spontánně nebo 1x vyžadující transfúzi
- Tvorba hematomů:
 - spontánně nebo po minim. traumatu
- Prodloužené krvácení po poranění:
 - ≥ 15 min nebo recidiva do 7 dnů
- Krvácení z dásní, rtů, jazyka:
 - vyžadující ošetření
- Spontánní krvácení z GIT:
 - vyžadující léčbu či vedoucí k anemii bez ulcerace či portální hypertenze
- Krvácení po zubní extrakci, TE, ADE
 - vyžadující medikaci
- Menoragie:
 - způsobující anemii nebo vyžadující léčbu bez leze na uteru
- Kožní nebo slizniční krvácení jiného původu: oči, uši, moč. a dých. cesty
 - vyžadující medikaci

- ≥ 2 symptomy
- 1 symptom:
 - vyžadující transfúzi
 - recidivující za minimálně 3 různých okolností

Symptom	-1	0	1	2	3	4
Epistaxis	–	No or trivial (<5 episodes)	>5 episodes or >10' duration	Consultation only	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Cutaneous	–	No or trivial (<1 cm)	>1 cm and no trauma	Consultation only		
Bleeding from minor wounds	–	No or trivial (<5)	>5 or >5'	Consultation only	Surgical haemostasis	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Oral cavity	–	No	Referred at least one	Consultation only	Surgical haemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
GI bleeding	–	No	Associated with ulcer, portal hypertension, haemorrhoids, angiodysplasia	Spontaneous	Surgical haemostasis, blood transfusion, replacement therapy, desmopressin, antifibrinolytic	
Tooth extraction	No bleeding in at least two extractions	None performed or no bleeding in one extraction	Referred in <25 % of all procedures	Referred in >25% of all procedures, no intervention	Resuturing or packing	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Surgery	No bleeding in at least two surgeries	None performed or no bleeding in one surgery	Referred in <25 % of all surgeries	Referred in >25% of all procedures, no intervention	Surgical haemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	–	No	Consultation only	Antifibrinolytics, pill use	Dilatation and curettage, iron therapy	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin or Hysterectomy
Postpartum haemorrhage	No bleeding in at least two deliveries	No deliveries or no bleeding in one delivery	Consultation only	Dilatation & Curettage, Iron therapy, Antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin	Hysterectomy
Muscle haematomas	–	Never	Post-trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring Surgical intervention or blood transfusion
Haemarthrosis	–	Never	Post-trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring Surgical intervention or blood transfusion
CNS bleeding	–	Never	–	–	Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention

Navržená dg. kriteria využívající krvácivé skóre

- **Krvácivé skóre:**
 - > 3 pro muže
 - > 5 pro ženy
 - problém u dětí
 - menší důraz na přítomnost krv. projevů

**Rodeghiero F.2009;51st Congress of ASH, New Orleans*

Laboratorní diagnostika VWCH

- **screening:**

senzitivita

 - trombocyty (↓typ 2B)
 - aPTT < 30%
 - doba krvácení < 40%
 - PFA100 79-100%
- **specifické testy:**
 - VWF:Ag, VWF:RC_o +/- VWF:CBA, FVIII:C
- **diskriminační testy:**
 - elfo multimerů VWF, RIPA, vazebná kapacita pro FVIII
- **genetické vyšetření**

Diagnostika VWCH

typ	RIPA	RCo	Ag	FVIII	RCo/Ag	CBA	CBA/Ag
1	N↓	↓	↓	N↓	N	↓	N
2A	↓↓	↓↓	N↓	N↓	↓< 0,5-0,7	↓↓	↓< 0,5
2B	N↑	↓	N↓	N↓	↓<0,7	↓↓	↓ < 0,5
2M	N↓	↓	N↓	N↓	↓<0,7	N ↓	N
2N	N	N ↓	N↓	↓	N	N	N
3	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	N↓	↓ ↓	N ↓

VWCH - terapeutické možnosti

- zvýšení syntézy VWF:
 - estrogeny
 - substituce hormonů štítnice
- **uvolnění endogenních zásob VWF – DDAVP**
- **podání exogenního VWF – koncentráty VWF/FVIII**
- ostatní:
 - trombokoncentrát
 - antifibrinolytika
 - lokální léčba (antifibrinolytika, fibrinové lepidlo)
 - ethamsylát

DDAVP 1-desamino-8-D-arginin vasopressin

- vzestup VWF:
 - přímé působení na endotel
 - monocyty » sekrece PAF » VWF z endotelu
- vzestup FVIII:
 - přímé uvolnění z místa syntézy
 - sekundární zvýšení při vzestupu plazmat. hladiny VWF:
 - delší poločas
 - stimulace uvolnění FVIII

DDAVP v léčbě VWCH

- 0,3 µg/kg i.v., s.c.,
- 300 µg (<50 kg 150 µg) i. nasálně:
 - á 12 - 24 hod.
 - nejdéle 5 dnů
- VWF/FVIII:
 - vzestup 2-3x max. za:
 - 45 min. i.v.
 - 120 min. s.c.
 - 90 min. i.n.
- t2 (typ 1 VWCH):
 - VWF/FVIII 5 - 10 hod.

Účinnost DDAVP v léčbě VWCH

- typ 1: v 90% (normální trombocytární VWF)
- typ 2: asi v 50%:
 - 2A (u zvýšené proteolýzy, t2: 2- 4 hod.)
 - 2M → 1 (Vicenza, t2: 1- 1,5 hod.)
 - 2N (t2: 2- 4 hod.)
 - 2B (kontraindikace?)
- typ 3: vzestup VWF/FVIII na 10 - 30%

Porovnání v ČR k léčbě VWCH doporučených koncentrátů FVIII / VWF

preparát	VWF:RCo / FVIII	Recovery / IU / kg		t1/2 (hod.)	FVIII IU / 1 mg
		Dávkování	Farmakodynamika		
Haemate P®	2,4	2%	1,9%	7	2 - 6
Fanhdi®	1,2	2%	1,9%	14	2,5 - 10
Wilate®	0,9	1,5 - 2%	1,5%	18 - 34	≥ 60

Dávkování substituce u VWCH

druh krvácení	cílová hladina		délka substituce
	VWF:RC _o	FVIII:C	
velké operace	80-100%	kolem 100%	během zákroku
	> 50%	> 50%	do zhojení (7-10 dnů)
malé operace	> 50%	> 50%	během zákroku
	> 30-50%	> 30-50%	do zhojení (5-7 dnů)
zubní extrakce	> 50%	> 50%	během zákroku
	> 30%	> 30%	dalších 6-12 hod.
	+ antifibrinolytikum		7-10 dnů
krvácení (spont. i traumatické)	> 30%	> 30%	jednorázově či až do zhojení (2-4 dny)
vaginální porod	> 40-50%	> 40-50%	3 – 5 dnů

*Mannucci PM. Blood Transfus 2009;7:117-26 (Itálie)

*Nordic Guidelines on VWD 2008 (Skandinávie)

*Nichols WL. Haemophilia 2008;14:171-232 (USA)

*Pasi KJ. Haemophilia 2004; 10: 218-231 (Velká Brit.)

Profylaktická léčba VWCH

- sekundární profylaxe
- indikace:
 - typ 2, 3
 - recidivující hemartros
 - GIT
 - epistaxe
 - menoragie
- 10 - 50 IU FVIII 1-3 x týdně (Haemate P®)

** Berntorp E. Haemophilia 2008; 14 (Suppl.5): 47-53*

HP VWF (Willfact®)

- maximum vzestupu FVIII:C za 6 - 24 hod.
 - u akutního krvácení kombinovat s koncentrátem FVIII
- před operacemi první dávka 12 hod. předem:
 - t₂ VWF:RCo = 11 hod.
 - t₂ FVIII:C = 17 hod.

Další možnosti v léčbě VWCH

- **Trombokonzentrát ($4-5 \times 10^{11}$):**
 - krvácení přes vzestup FVIII:C/VWF:RCo/VWF:CBA
- **Antifibrinolytika:**
 - tranexanová kys. až 4×25 mg/kg, většinou 3×25 mg/kg
 - slizniční krvácení
 - průjem při jednorázové dávce 3-4 tbl
- **Lokální léčba:**
 - fibrinová lepidla
 - výplachy antifibrinolytikem?
- **Ethamsylát (Dicynone®)?**
- **rFVIIa:**
 - při selhání léčby
 - při inhibitoru VWF

Léčba allogenního inhibitoru VWF

- Výskyt inhibitoru:
 - v 5 - 10% typu 3 VWCH
 - získaná forma VWCH (léčba zákl. onem.)
- **rFVIII** (krátký t₂)
- **rFVIIa** (> 90 µg / kg á 2 - 3 hod.)
- DDAVP:
 - nízký titr

Český národní hemofilický program ČNHP

- Hemofilie je nejčastější vrozená krvácivá choroba s těžkými projevy
- ČR:
 - Hemofilie A – cca 750 nemocných
 - Hemofilie B – cca 120 nemocných
- Spotřeba FVIII > 3 IU / obyvatel
 - 1 IU ~ 10 Kč
- Hemofilie s inhibítorem:
 - v ČR cca 10 pacientů dospělých + děti přechodně
 - Léčba jednoho krvácení 400 000 Kč ~ rFVIIa 3 x 90 µg /kg
 - Operace ~ 15-20 mil. Kč
- **Centralizace péče:**
 - **Nižší mortalita** * Bolton-Maggs PHB. Br J Haematol 2005; 132: 671-682.

Guidelines - všeobecné

- Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia 2005.
http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/Guidelines_Mng_Hemophilia.pdf
- Colvin BT, Astenmark J, Fischer K et al. European principles of haemophilia care. [European Association for Haemophilia and associated disorders \(EHAD\)](#). Haemophilia 2008; 14: 361-374.
- [DIRECTIVE 2002/98/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 27 January 2003:](#)
 - setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC. Publikováno v Official Journal of Europe Union

Guidelines - Česká republika

- Doc. MUDr. Podstata J., DrSc. Ref.: MUDr. Kvasnička J., CSc, MUDr. Šimuniová. Metodický návod o komplexní péči o nemocné s hemofilií a dalšími chorobami hemostázy. Č.j.: LP/1-271-7.3.1989.
- MUDr. Bojar M. Ref.: MUDr Turek. Metodický návod o komplexní péči o nemocné s hemofilií a dalšími poruchami hemostázy. Č.j.: PKP/2-2713-1.4. 1992.



- **Český národní hemofilický program:**
 - Inicializace 2008
 - 2010 schválen:
 - Českou hematologickou společností
 - Českou pediatriickou společností
 - Českou společností pro trombózu a hemostázu

Proč vznikl ČNHP

- Dostupnost registrace dat a jejich zpracování:
 - Dáno zákonem, historicky pověřen ÚHKT v Praze
- Racionalizace nákladů poskytovaných ZP:
 - Kdo bude péči poskytovat
 - Rozsah péče
- Sjednocení úrovně péče:
 - Doporučené postupy
- Požadavek odborné společnosti

Jak vypadá ČNHP dnes

- Je vytvořena základní dokumentace:
 - Deklarace s přílohami
 - Doporučené postupy diagnostiky a terapie
- Jsou vyjmenována centra (CCC/HTC):
 - historicky již existující
 - při splnění požadavků možnost vzniku i dalších
 - září 2011 proběhly audity center za účasti VZP
- Je načrtnuta perspektiva:
 - nepodařilo se vydat formou Metodického pokynu MZ
 - **mimopaušální úhrada péče o nemocné s hemofilií**

Sít' center péče o vrozené krvácivé choroby

- **CCC** – comprehensive care centre
 - Čechy a Morava
- **HTC** – hemophilia treatment centre
 - krajská pracoviště (většinou pracoviště III. typu)
 - návaznost na CCC
- **RC** – regionální centra, **PSP** (pracoviště sdílené péče)
 - návaznost na HTC nebo CCC

Comprehensive care centre

(centrum zahrnující veškerou péči)

- **hematologie**
 - diagnostika
 - nepřetržitě
 - léčba
 - nepřetržitě
- **genetické vyšetření**
- **infekční lékařství**
 - vyšetření, očkování HA+B
 - léčba
 - HIV
 - žloutenky typu C
- **chirurgie**
 - všeobecná
 - neurochirurgie
 - gynekologie
 - urologie
- **ortopedie**
- **stomatologie**
- **rehabilitace**
- **psychosociální péče**
- **pediatrie**

CCC – rozdíl od HTC

- CCC na rozdíl od HTC disponuje zaškoleným psychologem a odborníkem pro rehabilitaci
- Poskytuje i péči o pacienty s inhibítozem
 - Běžná péče
 - Elektivní operace
 - Imunotolerance
 - Profylaktická aplikace bypassových aktivit
- Elektivní ortopedické výkony u pacientů bez inhibitoru

Struktura center v ČR

- **CCC Praha** – Ústav hematologie a krevní transfúze (dospělí) + Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol (děti)
- **CCC FN Brno** – Oddělení klinické hematologie PMDM + PDM
- **HTC FN Olomouc**
- **HTC FN Ostrava**
- **HTC FN Hradec Králové**
- **HTC Nemocnice Liberec**
- **HTC Nemocnice Ústí n.L.**
- **HTC FN Plzeň**
- **HTC Nemocnice Č. Budějovice**

- S centry spolupracují **spádová hematologická oddělení – pracoviště sdílené péče** dle vzájemné domluvy a potřeb zajištění péče o hemofiliky v daném spádu a v dané době

Organizační struktura ČNHP

- **Koordinační rada** – zastoupena
 - všechna CCC/HTC
 - Jeden zástupce
 - PSP
 - Pacientů
 - IBA
 - Jiných odborných společností
- **Výkonná rada** – řídící a výkonný orgán
 - zástupci CCC a jeden za HTC
 - volí 2 koordinátory

Děkuji za pozornost



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ