

Získaná hemofilie přehled případů ve FN Brno



*Smejkal P, Buliková A, Romanová G, Kamelander J, Kissová J, Šlechtová M, Zavřelová J, *Žáčková D, *Doubek M, Penka M*

Oddělení klinické hematologie, FN Brno

*Interní hematologická a onkologická klinika MU a FN Brno

Získaný inhibitor koagulačního FVIII

- **incidence** 1-1,5 / 10^6 ročně (*Lollar 2005, Collins 2012*)
 - **medián věku diagnózy:**
 - 60 – 67 let (*Hay 1998*)
 - 70 – 78 let (*Collins, Holme, Dykes, Grünwald 2001-7*)
 - 74 let (*Knoeb1 2012 - EACH2*)
 - 77 let (*Borg JY 2013 – SACHA*))
 - **nutnost hemostatické terapie:**
 - 87% závažný krvácivý stav (*Green 1981*)
 - 66% (*Collins 2007*)
 - 70% (*Baudo 2012 – EACH2*)
 - 46% (*Borg 2013 – SACHA*)
-

Získaný inhibitor koagulačního FVIII

- mortalita vlivem krvácení:
 - 1981: 22 % (*Green, Lechner*)
 - 1993: 14,3 % (*Morrison*)
 - 1997: 7,9 % (*Hay*)
 - 2007: 9% + sepse 11% (*Collins*)
 - 2012: 3,3% (*Baudo – EACH2*)
 - Trombóza 2,7% (bez mortality)
 - 2013: 3,5% + 1,2% IM (*Borg – SACHA*)
-

Etiologie získaného inhibitoru FVIII - související základní onemocnění

související onemocnění	Green	Morrison	Delgado	Collins	EACH2
	n = 189	n = 65	n = 234	n = 150	n = 501
autoimunitní choroby	18,1%	17,0%	9,4%	16,7%	13,4%
malignity	6,7%	5,5%	18,4%	14,7%	11,8%
lékové reakce	5,6%	5,6%	neuvedeno	neuvedeno	3,40%
gravidita	7,3%	7,3%	14,5%	2,0%	8,4%
kožní choroby	4,5%	4,5%	neuvedeno	3,3%	1,4%
jiné	11,7%	7,6%	neuvedeno	neuvedeno	11,6%
žádné	46,1%	52,5%	57,7%	63,3%	51,9%

Doporučení léčby získaného iFVIII

Guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors Organisation *2013

Imunosuprese:

- prednisolon 1 mg/kg samostatně
- nebo + CF 1 - 2 mg/den (ne v reprodukčním věku žen)
- při kontraindikaci jako první volba i rituximab



není-li odpověď 3 - 5 týdnů

- rituximab
- calcineurin inhibitor (CS-A, tacrolimus)
- kombinovaná imunosuprese
- Imunotoleranční protokol (Bonn Malmö protokol)

Léčba krvácení:

- rFVIIa
- aPCC
- FVIII s PF a IA u závažného krvácení
- vždy zvážit tranexamovou kyselinu

Získaný inhibitor FVIII

možnosti léčby krvácení

- DDAVP (< 3 B. U. / ml)
 - hFVIII (20 j/kg/BU +40 j/kg) **Kasper 1995*
 - rekombinantní porcinní F VIII
 - **aPCC (FEIBA)**
 - **rFVIIa (NovoSeven)**
 - plazmaferéza
 - + imunoadsorpce
 - + imunosuprese
 - + F VIII
-

Budapešťský protokol CFS + MP + FVIII

**Nemes 2004*

- FVIII 30 j. / kgD 1 - 7
 - 20 j. / kgD 8 - 14
 - 15 j. / kgD 15 - 21
 - CFS 200 mg i.v.D 1 - 15 (10)
 - metylprednisolon 100 mg i.v.D 1 - 7
 - sestupná dávkaD 8 - 21
 - remise 23/26 (88,5%), medián 5 týdnů
 - 1999 - remise 13 / 14
 - 2x relaps
-

Modifikovaný Bonn-Malmö protokol

** Zeitler 2005*

-
- imunoadsorpce na ovčí protilátky vázané na sepharosu
2,5 - 3x plazmatický objem D 1 - 5
 - CFS 1 - 2 mg / kg p.o.D 1 - CR
 - prednison 1 mg / kg D 1 - CR
 - imunoglobuliny 0,3 mg / kg D 5 - 7
 - FVIII 100 (200 při BMI > 40) á 6 hod
redukce s cílem FVIII 50% - 80% za 4-6 h.D 1 - CR
 - opakování á týden
-

Modifikovaný Bonn-Malmö protokol

výsledky léčby

** Zeitler 2005 / 2010*

- CR: 31/35 (88%), resp. 54/60 (90%)
- normalizace FVIII bez substituce za medián 12 / 17 dnů
 - negativní iFVIII za medián 3 dny
- PR: 4/35 (11%), resp. 4/60 (7%)
 - recovery FVIII 30%, iFVIII < 5 BU/ml
 - všichni s malignitou
- spotřeba FVIII:
 - CR průměr 260 000 j./196 000 j.
 - PR průměr 390 000 j./390 000 j.
- u život ohrožujícího krvácení:
 - kontrolováno u všech po 2-3 aferézách
 - rFVIIa použit 5x, median 25 mg / ?x, 13,2 mg)
 - FEIBA 2x / ?x
- relaps 2x / 3x

Baudo F. et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. Blood 2012; 120(1):39-46

krvácení	ne	ano, hemostatická léčba						trombóza celkem u hemostat léčených
		ne	vyžadující léčbu					
	19	144	338					
léčba			pomocná nebo neznámo	rFVIIa	aPCC	FVIII	DDAVP	
krv.epizody (n)			31 + 19	174	63	55	14	
věk median				73	76,5	73		
Počet dávek (median)				12	8	5	2,5	
Celk. dávka (median)				84 mg	30 000 j	20 000j	40 µg	
IQR				24-216 mg	12 000–56 000 j	9 000 – 49 500j	21-64 µg	
Kontrola krvácení				91,2 %	93,3%	70,1%	64,3%	
Trombózy:2,7% +3x nejasná Th		2/144 (1,4 %)		5/174 (2,9 %)	3/63 (4,8%)	0/70		11/307 (3,6 %)

Výsledky imunosuprese různými režimy dle EACH2 registru

**Collins p et al, Blood 2012: 47-55*

imunosuprese	věk	FVIII	inhibitor	CR	dny od počátku imunosuprese			relaps	stabilní CR	přežití
režim	roky	%	BU / ml	n	negat. inhibitor	FVIII > 70%	ukončení imunosuprese	%	%	%
	median	median	median	(%)	median	median	median			
steroidy	75	3%	13	83	34	32	108	19%	48%	67%
n = 142				58%						
steroidy a cytotoxické léky	76	1%	22	68	32	40	74	14%	70%	62%
n = 88				77%						
rituximab a jiná imunosupr.	75	2%	16	26	47	38	55	4%	64%	71%
n = 39				67%						
rituximab samostatně	69	1%	16	5	53, 145, 209, 334	145, 209, 252, 334	21, 21, 21, 21, 22	0	42%	
n = 12				42%						

Odráží data z registrů skutečnou realitu?

☐ **EACH2:**

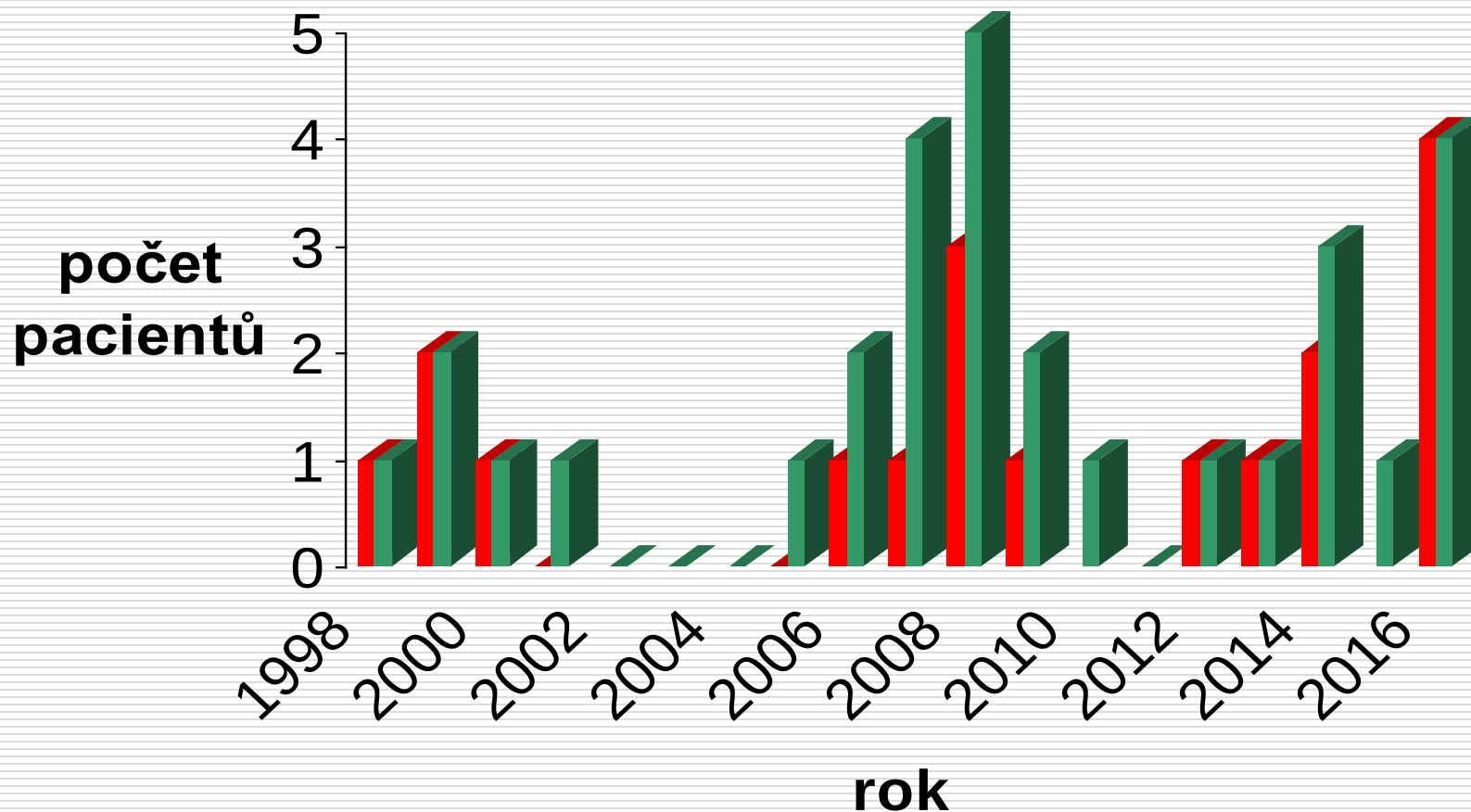
- Účastnické země 374 000 000 obyvatel, vypočítaná incidence 3360
- hodnoceno 501 – ze specializovaných center
- data o imunosupresi a přežití jen o 331
 - ☐ vyloučeno 170 ze zemí, které neumožnily analyzovat zemřelé

☐ **SACHA:**

- 67 (45%) pacientů nesplnilo kriteria a nehodnoceno
-

Časové rozložení diagnostiky ZiFVIII ve FN Brno

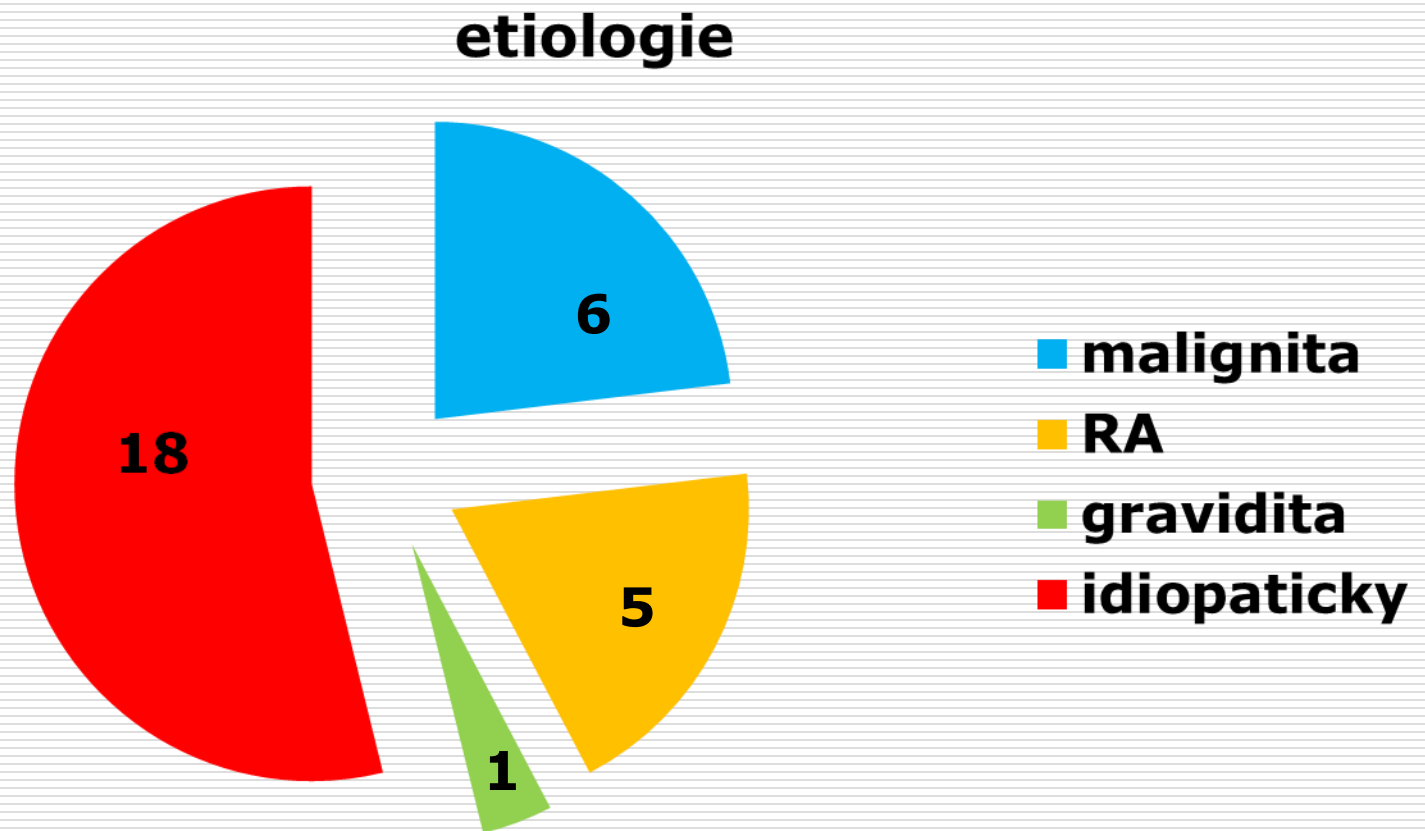
12/1998 – 8/2016: n = 30



Distribuce pacientů dle bydliště (12/1998 – 8/2016)



Etiologie získaného inhibitoru FVIII (FN Brno)



Základní charakteristika pacientů se ziFVIII

(FN Brno)

- ☐ 30 pacientů (muži : ženy = 17:13)
- ☐ všichni krvácení do podkoží, svalů
 - nutnost terapie krvácení u 18 + 1 recidiva

	rozsah	medián	průměr
☐ věk (roky):	34 - 91	75	73,6
☐ FVIII (%):	0 - 13	2,5	4,1
☐ iFVIII (BU/ml):	1,1 – 768	16	103,2

Použité způsoby imunosuprese

(FN Brno)

- | | |
|--|------------|
| ☐ PR = Prednison: | 5x |
| ■ 1 mg/kg/den p.o. | |
| ☐ CFp = Cyklofosfamid pulzy: | 1x |
| ■ 8-12 mg/kg i.v. den 1, 2 | |
| ■ pokračování 100 mg denně 3 týdny | |
| ☐ CF+PR: | 21x |
| ■ Cyklofosfamid 1,5-2 mg/kg/den p.o. | |
| ■ Prednison 1 mg/kg/den p.o. | |
| ■ CF pulz + Prednison 1 mg/kg/den | 1x |
| ■ + rituximab | 2,5x |

Použitá terapie středně závažného krvácení

FEIBA®

(FN Brno)

- ❑ 13 krvácivých epizod do svalů a podkoží
- ❑ 9 pacientů (kromě 2 pacientů a jedné recidivy)
- ❑ dávka na epizodu (n=12):

	rozsah	medián	průměr
	2 000 - 49 000 j.	16 000 j.	20 538 j.
❑ počet dávek	1 – 22	4	7
❑ hmotnost	41 – 85 kg	60 kg	66,2 kg

- ❑ celkem 267 000 j
- ❑ vždy zástava krvácení

❑ **Nezahrnuto:**

- recidiva iFVIII pacient č. 21: selhání rFVIIa 185 500 j + GIT 102 000 j
- pacientka č. 29: 35 500 j, vyčerpání zásob, dál rFVIIa 168 mg
- profylaxe po ICH (80 mg rFVIIa) pacient č.30: profylaxe 137 500 j

Použitá terapie včetně závažného krvácení

FEIBA®

(FN Brno)

- ❑ 15 krvácivých epizod do svalů a podkoží a GIT
- ❑ 9 pacientů (kromě 2 pacientů)
- ❑ dávka na epizodu (n=12):

	rozsah	medián	průměr
	2 000 – 185 500 j.	20 000 j.	36 967 j.
❑ počet dávek	1 – 41	6	9,9
❑ hmotnost	41 – 86 kg	67 kg	68,3 kg
❑ celkem 554 500 j			
❑ <u>vždy zástava krvácení</u>			
❑ Nezahrnuto:			
■ pacientka č. 29: 35 500 j, vyčerpání zásob, dál rFVIIa 168 mg			
■ profylaxe po ICH (80 mg rFVIIa) pacient č.30: 137 500 j			

Použitá terapie středně závažného krvácení

NovoSeven®

(FN Brno)

- ☐ 16 krvácivých epizod do svalu a podkoží
- ☐ 6 pacientů (kromě 3 pacientů)
- ☐ dávka na epizodu (n=14):

	rozsah	medián	průměr
	14,4 – 173 mg	31,5 mg	40 mg
☐ počet dávek	2 – 23	5	5,5
☐ hmotnost	41 – 95 kg	68,5 kg	70,6 kg
☒	8 epizod u pacienta č.22: recidivy po 48 hod bez léčby		
☐	<u>1x bez zástavy krvácení</u> , resp. recidiva po snížení na 90 µg/kg á 4 hod		
☐ Nezahrnuto:			
☒	pacient č. 22 navíc 168 mg během profylaxe 3 týdny		
☒	pac. č. 27 m. iliopsoas 120 mg 5 dnů + profylaxe 78 mg 13 dnů		
☒	pacientka č. 29: 35 500 j, vyčerpání zásob, dál rFVIIa 168 mg		
☒	profylaxe po ICH (80 mg rFVIIa) pacient č. 30: 137 500 j		

Použitá terapie včetně závažného krvácení

NovoSeven®

(FN Brno)

- 17 krvácivých epizod do svalu a podkoží

- **včetně následné profylaxe**

- 7 (kromě 2 pacientů)
- dávka na epizodu (n=14):

	rozsah	medián	průměr
	14,4 – 198 mg	36 mg	59,1 mg
□ počet dávek	2 – 33	5	8,5
□ hmotnost	41 – 95 kg	68 kg	70,2 kg
□ <u>1x bez zástavy krvácení</u> , resp. recidiva po snížení na 90 µg/kg á 4 hod			
□ Nezahrnuto:			
■ pacientka č. 29: 35 500 j, vyčerpání zásob, dál rFVIIa 168 mg			
■ <u>profylaxe po ICH (80 mg rFVIIa) pacient č. 30: 137 500 j</u>			

Použitá terapie krvácení

Immunate®

(FN Brno)

- pacient č. 16:
 - krvácení po incizi hematomu v podkoží, vznik při Warfarinu
 - inhibitor FVIII 2,4 BU/ml
 - 400 000 j za 29 dnů
 - exitus letalis 29. den IM
 - pacient č. 21, recidiva inhibitoru, PR – 2,44 BU/ml:
 - kolonoskopie pro enteroragii
 - 50 000 j za 7 dnů
 - pacient č. 27:
 - incidovaný hematom na stehně, vnik při Warfarinu
 - 26 000 j, úmrtí na sepsi
-

Baudo F. et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. Blood 2012; 120(1):39-46

krvácení	ne	ano, hemostatická léčba						trombóza celkem u hemostat léčených
		ne	vyžadující léčbu					
	19	144	338					
léčba			pomocná nebo neznámo	rFVIIa	aPCC	FVIII	DDAVP	
krv.epizody (n)			31 + 19	174	63	55	14	
věk median				73	76,5	73		
Počet dávek (median)				12	8	5	2,5	
Celk. dávka (median)				84 mg	30 000 j	20 000j	40 µg	
IQR				24-216 mg	12 000–56 000 j	9 000 – 49 500j	21-64 µg	
Kontrola krvácení				91,2 %	93,3%	70,1%	64,3%	
Trombózy:2,7% +3x nejasná Th		2/144 (1,4 %)		5/174 (2,9 %)	3/63 (4,8%)	0/70		11/307 (3,6 %)

Charakteristika pacientů se ZiFVIIIa, terapie, výsledky (FN Brno)

pac. č.	1	2	3	4 Tu	5 Tu	6	7	8 Tu
Věk	69	73	74	77	79	67	64	74
inhibitor BU/ml	112	16	32	307	235	79,3	6,6	14,8
FVIII%	0,1	0,2	0,3	0	0,5	1	2	5
FEIBA®	++	++	+	+			+	
dny do CR	†16 AIM	32	48† BPN	†48 BPN	44†	27	26	31†
imuno- suprese	PR	CFp PR	CFp PR	CFp	PR	CF PR	CF PR	CF PR

Charakteristika pacientů se ZiFVIII, terapie, výsledky (FN Brno)

pac. č.	9	10	11	12	13	14	15	16
Věk	74	85	76	51	87	79	34	69
inhibitor BU/ml	47,4	92,2	21,8	6,9	2,9	4,3	1,6	2,4
FVIII%	8	3	2	3	5	13	4	13
aPCC			+			++		
rFVIIa								
FVIII								+
dny do CR	49 Č.Tě	27	21	15 relapsy	22	18	191	†29 AIM
imuno- suprese	PR	CF PR	CF PR	CF+PR PR	PR	CF PR	ne	CF PR (RTX)

Charakteristika pacientů se ZiFVIIIa, terapie, výsledky (FN Brno)

pac. č.	17Tu	18Tu	19	20G	21	22	21R	23
Věk	78	82	80	80	62	73	63	68
inhibitor BU/ml	16	512	4,6	1,06	124,5	313 1085	430	460
FVIII%	7	0	6	11	1	1	0	0
aPCC	+				+		++	
rFVIIa	+		+		++	++++	++	+
FVIII							+	
dny do CR	33†	†30	22	21	67 relaps	† 73 sepse	† 62 sepse	49
imuno- suprese	CF PR	ne	CF PR	PR	CF PR	CF PR RTX	CF PR RTX	CF PR

Charakteristika pacientů se ZiFVIIIa, terapie, výsledky (OKH FN Brno)

pac. č.	24	25	26Tu	27	28	29	30
Věk	69	81	78	69	84	91	80
inhibitor BU/ml	6,6	162,6	10,4	9,1	0,88	22,4	4,3
FVIII%	4	2	2	4	11	2	13
aPCC						+	+
rFVIIa	+			+		+	+
FVIII					+		
dny do CR	37 relaps	80	74	31	†BPN	†kard. selhání	20
imuno- suprese	CF PR	CF PR	CF PR	CF PR	ne	CF 6 dnů PR 29 dnů	CF PR

Výsledky imunosupresivní terapie (FN Brno)

	n	CR	Dny do remise			Inhibitor FVIII (BU/ml)			relaps
			rozsah	median	průměr	rozsah	median	průměr	
PR+ CF	21	18 86%	15-74	31	35,4	2,4- 768	15,4	92,1	3 16,7%
PR	5	4 80%	21-49	33	34	1,1- 235	58,9	82	0
CF	1	0				307			
PR+ CF+ ritu	2,5	0 2x PR				313 430 2,4			
Cel kem	27	22 81,5%	15-74	31,5	35,1	1,1- 768	21,8	129,2	3/22 13,6% 3/18 16,7%

Výsledky terapie –mortalita (FN Brno)

	1. ataka	1. ataka IS	recidivy
Celková do 1 roku:	11/30 (36,7 %)	9/27 (33,3 %)	1/3 (33,3 %)
Časná do 3 měsíců:	7/30 (23,3 %)	5/27 (18,5 %)	1/3 (33,3 %)
■ Infekce:	3/30 (10 %)	2/27 (7,4 %)	1/3 (33,3 %)
■ AIM+kard.insuf:	3/30 (10 %)	3/27 (11,1 %)	
■ Malignita:	1/30 (3,3 %)		
Pozdní 4 – 12 měsíců:	4/30 (13,3 %)	4/27 (14,8 %)	
■ Malignita	3/30 (10 %)	3/27 (11,1 %)	
■ BCHP v LDN	1/30 (3,3 %)	1/27 (3,7 %)	

1 rok od dg. přežilo celkem 63,3 %, po IS 66,6 %

Výsledky imunosuprese různými režimy dle EACH2 registru

**Collins p et al, Blood 2012: 47-55*

imunosuprese	věk	FVIII	inhibitor	CR	dny od počátku imunosuprese			relaps	stabilní CR	Přežití
režim	roky	%	BU / ml	n	negat. inhibitor	FVIII > 70%	ukončení imunosuprese	%	%	%
	median	median	median	(%)	median	median	median			
steroidy	75	3%	13	83	34	32	108	19%	48%	67%
n = 142				58%						
steroidy a cytotoxické léky	76	1%	22	68	32	40	74	14%	70%	62%
n = 88				77%						
riruximab a jiná imunosupr.	75	2%	16	26	47	38	55	4%	64%	71%
n = 39				67%						
rituximab samostatně	69	1%	16	5	53, 145, 209, 334	145, 209, 252, 334	21, 21, 21, 21, 22	0	42%	
n = 12				42%						

Follow-up 262 dní, žilo 69%, ale o 13% nebyly dostupná data

Pacienti se ZiFVIII: shrnutí léčby krvácení (FN Brno)

18 pacientů + 1 recidiva

(náklady v milionech Kč)

- 30 pacientů, léčeno 18+1, 1 infaustní neléčen, 11 netřeba léčba:
 - 7x aPCC
 - 5x rFVIIa
 - 4x aPCC + rFVIIa (+ 1x i FVIII)
 - 2x FVIII
 - všichni (vč. I. ataky č. 21): mimo pac. č. 22, 27, 29, 30, recidivy č. 21:
 - **rFVIIa 202,4 mg + aPCC 267 000 j + FVIII 426 000 j (13,5)**
- pacient č. 22:
 - **rFVIIa 407 mg (7)**
- recidiva pacienta č. 21:
 - **rFVIIa 224 mg + aPCC 287 500 j + FVIII 50 000 j (9,5)**
- pacientka č. 27: **rFVIIa 198 mg (3,5)**
- pacientka č. 29: **aPCC 35 500 j + rFVIIa 168 mg (3,5)**
- pacient č. 30: **rFVIIa 80 mg + aPCC 137 500 j (4,3)**

plazmaferéza s IA: efektivnější
a levnější řešení ŽOK

Děkuji za pozornost

