

Diagnostika a léčba získané hemofilie – konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP)

Pracovní skupina ČNHP pro standardy: Čermáková Z.¹, Hrdličková R.¹, Smejkal P.², Zavřelová J.², Gumulec J.¹, Kořístek Z.¹, Hajšmanová Z.³, Procházková J.⁴, Blatný J.⁵

Jménem Koordinační rady a Výkonné rady ČNHP: Blatný J.⁵, Blažek B.⁶, Čermáková Z.¹, Černá Z.⁷, Dulíček P.⁸, Hak J.⁹, Hluší A.⁴, Hrdličková R.¹, Komrská V.¹⁰, Ovesná P.¹¹, Pospíšilová D.¹², Procházková D.¹³, Smejkal P.², Šlechtová J.³, Timr P.¹⁴, Ullrychová J.¹⁵, Vonke I.¹⁶, Walterová L.¹⁷, Penka M.²

¹Klinika hematoonkologie a Krevní centrum, Fakultní nemocnice Ostrava

²Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno

³Ústav klinické biochemie a hematologie, Fakultní nemocnice Plzeň

⁴Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

⁵Oddělení dětské hematologie, Fakultní nemocnice Brno

⁶Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

⁷Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

⁸IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁹Dětská klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

¹⁰Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

¹¹Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty, Masarykova univerzita, Brno

¹²Dětská klinika, Fakultní nemocnice, Olomouc

¹³Dětská klinika, Krajská zdravotní a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

¹⁴Dětské oddělení, Nemocnice České Budějovice

¹⁵Oddělení klinické hematologie, Krajská zdravotní a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

Transfuzní Hematol. dnes, 23, 2017, No. 2, p. 101-109

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) ani žádná ze zainteresovaných odborných společností ani vydavatel tohoto doporučení nenesou žádnou právní zodpovědnost za obsah tohoto textu.

STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA STANDARDU

Cílem standardu je stanovit základní diagnostická a terapeutická doporučení v péči o pacienty se získanou hemofilií (AHA – Acquired Haemophilia A).

A. Epidemiologie a patogenese

(Z. Čermáková, R. Hrdličková)

Incidence AHA je přibližně 0,2-4/milion obyvatel/rok. Onemocnění osciluje ve dvou věkových kategoriích: u žen mezi 20.-40. rokem v souvislosti s graviditou a obdobím 1 roku po porodu; druhý věkový vrchol je u osob starších 65 let [1]. Podstatou onemocnění je vznik inhibitoru a jeho vazba na některé z funkčních míst FVIII. Ačkoliv je AHA často asociována se základní diagnózou (solidní tumory, lymfoproliferační, graviditou, eventuálně indukovaná léky, téměř u 50 % nemocných se nepodaří příčinu odhalit [2, 3]. Mortalita na krvácivé komplikace se zlepšením dia-

gnostiky a dostupností léčby v posledních letech klesá, na druhou stranu roste mortalita způsobená komplikacemi léčby zejména infekčními, a progresí základního onemocnění [3, 4]. Výskyt inhibitorů ostatních koagulačních faktorů je vzácný.

Klinické projevy

V krvácivých projevech dominují rozsáhlé podkožní hematomy, krvácení do měkkých tkání, svalů a sliznic, hematurie, závažné krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT) a centrálního nervového systému (CNS). Výskyt těžkého a život ohrožujícího krvácení je častý (více než 70 %), přesto existuje skupina pacientů (6–33 %), kteří nekrvácí, případně mají jen minimální příznaky, nevyžadují léčbu a jediným projevem onemocnění jsou patologické hodnoty výsledků laboratorních vyšetření [2, 3, 5].

B. Doporučení k diagnostice a monitorování získané hemofilie [6, 7, 8]

(J. Zavřelová, P. Smejkal, Z. Čermáková)

Diagnostika AHA a její odlišení od ostatních koagulačních abnormalit vyžaduje speciální vyšetření, která by měla být prováděna v centrech péče o pacienty s krvácivými chorobami, což jsou centra komplexní péče (*Comprehensive Care Centre – CCC*) a hemofilická centra (*Haemophilia Treatment Centre – HTC*).

Typickým laboratorním nálezem u AHA (přítomnost inhibitoru FVIII) je prodloužení koagulačního času aktivovaného parciálního tromboplastinového testu (aPTT), které není korigováno normální plazmou bezprostředně nebo po inkubaci. Laboratorní diagnostika AHA probíhá v několika krocích:

1. Screening (protrombinový test, aktivovaný parciální tromboplastinový test, fibrinogen)

Vzhledem k možnému současnému výskytu i jiných koagulopatií je doporučeno provádět všechny základní koagulační testy, nejen aPTT. V případě nálezu abnormálních koagulačních časů je u pacientů s krvácivými projevy nutno vyloučit vliv antikoagulační terapie včetně přímých inhibitorů (anti-IIa, anti-Xa).

2. Průkaz inhibitoru (směsné korekční testy s inkubací na principu aPTT)

Vzhledem k časové a teplotní závislosti inhibitoru FVIII je nutno provádět korekční testy s inkubací 2 hod. při 37 °C, výsledky korekčních testů vyhodnotit porovnáním koagulačních časů směsi vyšetřované a normální plazmy s časem normální a vyšetřované plazmy před inkubací a po inkubaci. Pro přítomnost

inhibitoru svědčí žádná nebo jen částečná korekce výsledků abnormálních testů.

3. Průkaz specifity inhibitoru (vyšetření specifických faktorů)

Specifitu inhibitoru je doporučeno konfirmovat průkazem snížení funkční aktivity FVIII. Snížení FVIII může být výrazné (< 1 %), ale setkáváme se i s hladinami v rozsahu 1–10 % a eventuálně vyššími. Vyšetření funkční aktivity FVIII lze provádět jednofázovou koagulační metodou na principu aPTT, anebo dvoufázovou fotometrickou metodou.

4. Kvantifikace inhibitoru

Specifitu inhibitoru je doporučeno konfirmovat kvantitativním průkazem inhibitoru Bethesda metodou. Principem testu je vyhodnocení zbytkové aktivity FVIII po 2hodinové inkubaci titrované vyšetřované plazmy s normální plazmou. Výsledky inhibitoru jsou vyjadřovány v Bethesda jednotkách (BU/ml), kde 1 BU/ml je definována jako množství inhibitoru, které inaktivuje 50 % nabídnutého faktoru po dvouhodinové inkubaci při 37 °C.

Problémy Bethesda metody:

a) Vzhledem k tomu, že se jedná o inkompletně neutralizující inhibitor (reakční kinetika typu II), může docházet v případě nízkých titerů inhibitoru (1–10 BU/ml) k podhodnocení, v případě vysokých titerů (> 20–50 BU/ml) naopak k jeho nadhodnocení. Doporučuje se proto odečítat v ředění vyšetřované plazmy, které je nejbližší 50% inhibici FVIII po 2 hodinách inkubace.

b) V případě hladiny FVIII > 10 % ve vyšetřované plazmě je nutno odečítat zbytkovou aktivitu ve vyšších titrech nebo nejlépe inaktivovat FVIII při 56 °C po dobu 30 min. nebo déle.

Další metodou detekce specifického inhibitoru FVIII je ELISA metoda, která umožňuje kvantitativní stanovení protilátek. Tato metoda detekuje neutralizující i neneutralizující protilátky, a proto má význam pro výzkum, nikoliv pro klinickou praxi.

5. Vyloučení jiných koagulopatií

a) vrozených i získaných (např. při hepatopatii) V některých případech může silný inhibitor FVIII interferovat s vyšetřením jiných faktorů (mohou být např. sníženy všechny faktory vnitřní cesty). Jedná se o artefakt způsobený neutralizací FVIII ve faktor-deficitních plazmách. V těchto případech se doporučuje použít sériové ředění vyšetřované plazmy (1 : 10, 1 : 20, ...1 : 80), které vyvolá korekci nespecificky reduko-

Tab. 1. Diferenciální laboratorní diagnostika získané hemofilie

Diferenciální diagnostika	Interference s diagnostikou AHA	Vhodná opatření
Von Willebrandova choroba nebo získaný von Willebrandův syndrom	Při deficitu VWF může být snížení FVIII:C (a eventuálně i prodloužený aPTT)	Testy VWF (VWF:Ag, VWF:Rco vazebná kapacita VWF pro FVIII;
Lupus antikoagulans	<ul style="list-style-type: none"> • Prodlužuje aPTT • Působí jako (rychle reagující) inhibitor při smíšeném testu aPTT • Někdy může interferovat v analýze FVIII:C a kvantifikaci inhibitoru Bethesda metodou 	<ul style="list-style-type: none"> • Použít více než jeden test na LA – např. dRVVT a dAPTT Prodloužení dRVVT není u AHA a může, ale nemusí být u LA. <ul style="list-style-type: none"> • Provést smíšený test aPTT s inkubací a vyhodnotit časovou závislost/ nezávislost inhibitoru • Použití aPTT reagentie se sníženou citlivostí k LA nebo fotometrickou metodu pro vyšetření FVIII:C a Bethesda metodou. Klinické posouzení
Antagonisté vitamínu K	Prodlužují aPTT	<ul style="list-style-type: none"> • Normální protrombinový čas/INR vylučuje agens Smíšený test aPTT, FVIII:C a test Bethesda nejsou ovlivněny
Nefrakcionovaný heparin	Prodlužuje aPTT Působí jako (rychle reagující) inhibitor při smíšeném testu	<ul style="list-style-type: none"> • Normální trombinový čas vylučuje heparin Testy FVIII:C a Bethesda jsou ovlivněny pouze velmi vysokými dávkami
Nízkomolekulární heparin a heparinoidy	Prodlužuje aPTT dle dávky léku a typu použité reagentie	<ul style="list-style-type: none"> • Test Anti-Xa pro potvrzení nebo vyloučení působení antikoagulačního léku • Vysazení léku a opakování testu Testy FVIII:C a Bethesda jsou ovlivněny pouze při velmi vysokých dávkách
Přímé inhibitory Xa (rivaroxaban a apixaban)	Prodlužují aPTT a ovlivňují testy FVIII:C dle hladiny léku a typu použité reagentie	<ul style="list-style-type: none"> • Test Anti-Xa pro potvrzení nebo vyloučení působení antikoagulačního léku • Provedení odběru před podáním další dávky léku a opakování testu • Vysazení léku a opakování testu
Přímé inhibitory trombinu (lepirudin, argatroban a dabigatran)	Prodlužují aPTT a narušují test FVIII:C dle hladiny léku a typu použité reagentie	<ul style="list-style-type: none"> • Trombinový čas • Provedení odběru před podáním další dávky léku a opakování testu • Vysazení léku a opakování testu

Legenda: AHA – získaná hemofilie A; VWF – von Willebrandův faktor; FVIII:C – prokoagulační aktivita faktoru VIII; aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový test; VWF:Ag – antigen von Willebrandova faktoru; VWF:Rco – aktivita ristocetinového kofaktoru; LA – lupus antikoagulans; dRVVT – diluční test s jedním Russellovým zmijem (*dilute Russell Viper Venom test*); dAPTT – diluční aktivovaný parciální tromboplastinový test; INR – mezinárodní normalizovaný poměr.

vaných faktorů, zatímco specificky snížený faktor zůstane nízký (tab. 1).

b) přítomnost dalších typů inhibitorů

Lupus antikoagulans (LA) by měl být vyloučen v případě snížení hladiny koagulačních faktorů u pacientů bez krvácení. LA prodlužuje aPTT, které není korigováno normální plazmou bez časové závislosti. LA interferuje v průkazu specifity a kvantity inhibitoru. Sériové ředění při vyšetření faktorů vnitřní cesty není pro eliminaci vlivu LA dostačující, a proto se doporučuje použití aPTT reagentie se sníženou citlivostí k LA a eventuálně ředění nebo použití fotometrické metody.

K odlišení obou typů inhibitorů se využívá jednak časová závislost inhibitoru (tato je typická pro specifický inhibitor a většinou se u LA nevyskytuje), dále testy prokazující zaměření inhibitoru (tj. snížení jednoho koagulačního faktoru u specifického inhibitoru a neutralizace prodlouženého aPTT nadbytkem fosfolipidů u LA) a prodloužení dRVVT (diluční test s jedním Russellovým zmijem – *dilute Russell Viper Venom test* – není pozitivní u inhibitoru FVIII a může, ale nemusí být prokazatelný u LA).

Testy k odlišení specifického inhibitoru a LA však nemusí poskytovat jednoznačné výsledky. Současný výskyt obou typů inhibitorů je rovněž možný.

6. Laboratorní monitorování pacientů se získanou hemofilií

Po nasazení léčby je doporučeno monitorovat aPTT, funkční aktivitu faktorů a hladinu specifického inhibitoru do jeho vymizení (normalizace faktorů nemusí vzhledem k nelineární kinetice znamenat nepřítomnost inhibitoru). Také po dosažení remise onemocnění je nutné pravidelně kontrolovat aPTT a hladinu faktorů.

Doporučení:

1. Pacienti s AHA by měli být léčeni v CCC nebo HTC centru, které má s touto léčbou zkušenosti.
2. Na diagnózu AHA by se mělo myslet v případech akutního nebo neočekávaného krvácení, které je spojeno s nevysvětlitelným prodloužením APTT.
3. Na přítomnost získaných inhibitorů jiných koagulačních faktorů by se mělo myslet v případech akutního nebo neočekávaného krvácení, které je spojeno s nevysvětlitelným prodloužením aPTT nebo PT, které se při korekci normální plazmou nezkracuje.

C. Léčba

Léčba pacientů s AHA se odvíjí ve dvou krocích:

1. Léčba krvácení
2. Eradikace inhibitoru

1. Léčba krvácení

(Z. Čermáková, R. Hrdličková)

U některých méně závažných krvácení, zejména subkutánních hematomů, lze postupovat pouze konzervativně s ohledem na zvýšené riziko trombotických komplikací v souvislosti s použitím bypassové léčby u starších pacientů s komorbiditami.

Krvácivé projevy u pacientů se závažným krvácením a/nebo s inhibitorem ≥ 5 BU/ml se léčí faktory s bypassovou aktivitou [6, 9, 10]. V současné době jsou dostupné dva tyto faktory – rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa – Novoseven[®], Novo Nordisk A/S, Dánsko) a plazmatický koncentrát aktivovaného protrombinového komplexu (aPCC – FEIBA[®], Baxalta Inc., USA). Doporučené dávkování rFVIIa je 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ každé 2–3 hodiny do zástavy krvácení [6, 11]; aPCC (FEIBA) se podává ve zvyklé dávce 50–100 IU/kg v intervalu 8–12 hodin, přičemž by neměla být překročena dávka 200 IU/kg/den [6].

K zabránění relapsu závažných forem krvácení je možná udržovací léčba bypassovými přípravky. Je možno použít buď rFVIIa v dávce obdobné jako při léčbě vrozené hemofilie A s inhibitorem s nižší frekvencí podávání, anebo aPCC s doporučenou dávkou 30 IU/kg/den do poklesu hladiny inhibitoru o více než 50 % [12, 13]. Jestliže je terapeutická odpověď na bypassový

preparát použitý v první linii nedostatečná a jsou známky pokračujícího krvácení, je doporučena jeho výměna [10]. Účinnost léčby oběma přípravky je vysoká (kolem 90 %) a srovnatelná [13, 14].

Hemostatického efektu je v závislosti na místě a závažnosti krvácení většinou dosaženo do 72 hodin. V případě neúspěšnosti léčby bypassovými přípravky uvedenými výše je vhodné zvážit použití rekombinantního porcinního faktoru VIII (rFVIIIp – OBIZUR[®], Baxalta Inc, USA). Léčba rFVIIIp se zahajuje dávkou 200 IU/kg, následné dávky a frekvence podání se řídí klinickou odpovědí a naměřenou aktivitou FVIII [15].

Rizikem léčby u všech bypassových přípravků jsou trombotické komplikace. Procento výskytu těchto komplikací je podle Evropského registru získané hemofilie (*European Acquired Haemophilia Registry, EACH2*) 2,6–4,8 % [6, 16]. Z důvodu zvýšení rizika trombotické příhody (starší lidé, často již primárně s vyšším rizikem tromboembolických komplikací a konkomitantními onemocněními) se nedoporučují léčebné režimy kombinující rFVIIa a aPCC [17], kromě stavů život ohrožujícího krvácení a léčby po selhání ostatních léčebných režimů [18]. Nedoporučuje se také podávání antifibrinolytik současně s léčbou aPCC (SPC FEIBA). Mezi podáním obou přípravků je doporučen minimálně 6hodinový odstup [6].

Pro titer inhibitoru < 5 BU/ml, pokud není přítomno závažné krvácení, jsou doporučovány vysoké dávky FVIII [19, 20]. Použití vysokých dávek lidského plazmatického nebo rekombinantního FVIII je případně možné pouze u akutního krvácení v souvislosti se získanou hemofilií s velmi nízkým titrem inhibitoru a nedostupností preparátu s bypassovou aktivitou. Nevýhodou je nemožnost predikce hemostatického účinku, nutnost pečlivého monitorování plazmatické aktivity FVIII (opakované krevní odběry mohou provokovat krvácení) a riziko anamnestické odpovědi [6, 9, 10].

Užitečnou doplňkovou léčbou je zejména při slizničním krvácení kyselina tranexamová (EXACYL[®], Sanofi-Aventis, Francie). Je doporučeno zvážit její podání u všech krvácení s výjimkou hematurie z horních močových cest s rizikem obstrukce v dávce 10–15 mg/kg i. v. 3krát denně nebo 20–25 mg 3krát denně per os s redukcí dávky při renálním selhání.

2. Eradikace inhibitoru

(J. Gumulec, Z. Kořístek)

Riziko krvácení trvá po celou dobu přítomnosti inhibitoru, a proto má být léčba s cílem odstranit inhibitor zahájena co možná nejdříve [3, 10, 21]. Pozdní zahájení eradikační léčby sice prodlužuje

Tab. 2. Léčebná odpověď a toxicita imunosupresivních režimů 1. linie

Režim	n	CR, n (%)	Dny od startu IST, medián				Nežádoucí účinky				Literatura		
			Vymizení inhibitoru	FVIII > 70%	Ukončení IST	Relaps, n (%)	sCR, n (%)	Celkem	Infekce	Neutropenie		Cukrovka	Psychiatrické onemocnění
Monoterapie kortikosteroidy	142	83 (58)	34 (17-76)	32 (15-51)	108 (55-208)	15 (18)	68 (48)	36 (25)	23 (16)	2 (1)	11 (8)	6 (4)	23
	134	96 (72) ¹										40	
	101	48 (47) ²	29 (26-43)	*	*	°°	*	*	*	*	*	4	
	57	40 (70)	*									2	
	34	26 (76)	49 (31-62)									3	
	31	13 (42)	*	*	β								5
	211	165 (78) ¹	*	*									40
	99	88 (89)											2
	83	66 (80)	32 (12-77)	40 (18-81)	74 (52-151)	8 (12)	58 (70)	34 (41)	22 (27)	12 (14)	5 (6)	3 (4)	23
	45	35 (78)	39 (34-57)										3
Kortikosteroidy + cytosstatikum, zpravidla cyklofosfamid	44	37 (84)	44									35	
	35	21 (60) [°]	*	*	*	*	°°	*	*	*	*	*	4
	10	5 (50) ⁴											5
	71	>90%											24
Režimy s rituximabem	51 [§]	31 (61)	65 (29-144)	64 (28-206)	43 (22-96)	1 (3)	30 (59)	19 (37)	6 (12)	9 (18)	11 (22)	1 (2)	23
	42	33 (79)	58									35	
	15 [§]	14 (93)	106 (25-184) ⁵	**	*	*	*	*	*	*	*	36	
	10	8 (80)	57 (5-180)	28	3 (30)	7 (70)	*	*	*	*	*	49	
	9	7 (78) [°]	*	*	*	°°	*	*	*	*	*	4	
	8	7 (88)	28-280	28	*	*	*	*	*	*	*	50	
	6	6 (100)	7-364	28	*	*	*	*	*	*	*	51	

* chybí data

** žádný z těchto pacientů nedostal všechny 4 plánované infuze rituximabu

°° ve studii dosáhlo sCR 49 (48%) pacientů s trváním sledování v mediánu 403 dny

¹ souhrnná data z 25 malých souborů pacientů s AHA

² hodnoceno dosažení PR

³ heterogenní skupina pacientů rituximabem v monoterapii nebo v kombinaci s jinými léky

⁴ cyklofosfamid byl přidán k terapii prednisonem nebylo-li po třech týdnech dosaženo odpovědi

⁵ u pacientů s kombinací imunosupresiv včetně rituximabu 346 (120-580)

Chybí výsledky metaanalýzy (k dispozici jen abstrakt, kde je hodnoceno 359 pacientů, z nichž CR dosáhlo 94 % při kombinované chemoterapii, 82 % při duální imunosupresi a 68 % při monoterapii kortikoidy) [16]

Legenda: IST – imunosupresivní terapie; CR – kompletní odpověď; sCR – stabilní kompletní odpověď; AHA – získaná hemofilie A; PR – parciální odpověď.

období zvýšeného rizika krvácení, ale není důvodem pro eskalaci imunosuprese [1]. Léčba vedoucí k odstranění inhibitoru je indikována vždy i přes skutečnost, že byly popsány případy spontánního vymizení inhibitoru (postpartální, polékové) [6, 10, 21, 22]. Imunosupresivní terapie bývá spojena se závažnými nežádoucími účinky [21]. Nejvýznamnějšími a nejčastějšími jsou infekce, neutropenie, steroidní diabetes mellitus a psychiatrické poruchy navozené kortikoterapií [23]. Závažné infekce jsou hlavní příčinou úmrtí pacientů s AHA léčených imunosupresí [24]. Imunosupresivní protokoly mají být přizpůsobeny věku, celkové kondici a přidruženým onemocněním pacientů s cílem vybalancovat výhody eradikace s riziky nežádoucích účinků terapie [25]. Vysoký věk a přidružená nádorová onemocnění jsou rizikové faktory zvyšující mortalitu [2, 16]. Naopak nízký titer inhibitoru (< 16–20 BU), respektive aktivita FVIII nad 1 % v době diagnózy, jsou spojeny s vyšší pravděpodobností dobré a rychlé léčebné odpovědi na imunosupresivní léčbu [3, 4]. Někteří autoři preferují u těchto pacientů režimy spojené s menším výskytem závažných nežádoucích účinků (např. monoterapii kortikosteroidy spíše než kombinaci kortikosteroidů s cyklofosfamidem nebo rituximabem) [4, 26]. Významné autority upozorňují na nedostatek spolehlivých důkazů o bezpečnosti tohoto přístupu a nabádají ke zdrženlivosti [6].

Během imunosupresivní terapie a následného sledování, kdy lze předpokládat trvání imunodeficitu, má být každý pacient pečlivě klinicky monitorován s cílem včasného zachytu zejména infekčních komplikací [6]. V tomto duchu má být také adekvátně a opakovaně edukován. K odstranění inhibitoru se nejčastěji používají kortikosteroidy, cyklofosfamid a rituximab [6, 10, 21]. Je možno použít i jiná imunosupresiva, přičemž nejvíce publikovaných zkušeností je s cyklosporinem A nebo takrolimem v monoterapii nebo v kombinaci s kortikosteroidy [23, 27–31]. Naopak IVIG (intravenózní imunoglobuliny) nemají v eradikaci inhibitoru dostatečně velkou a dlouhou účinnost a nejsou indikovány v první linii terapie ani samostatně, ani v kombinaci s jinými imunosupresivy [2, 3, 6, 24, 32]. Možné je jejich použití v rámci imunitoleranční léčby nebo plazmaferézy/imunoadsorpcí [33]. V platných britských doporučeních jsou IVIG doporučovány jako doplněk komplexní hemostatické terapie u pacientů se získanými inhibitory koagulačních faktorů v situacích život nebo končetinu ohrožujícího krvácení při selhání standardní léčby [6].

Frekvence léčebné odpovědi a toxicity imunosupresivních režimů 1. linie jsou uvedeny v tabulce 2.

Hodnocení léčebné odpovědi

Hodnocení léčebné odpovědi má být standardizované. Kompletní remise (CR) je definovaná stavem s nedetekovatelným inhibitorem a FVIII > 70 % u pacienta s ukončenou imunosupresivní terapií [23]. Jinou definicí CR je normalizace aktivity FVIII a nedetekovatelný inhibitor nebo titer inhibitoru < 1 BU/ml bez krvácení [32]. Stabilní CR (sCR) je CR bez relapsu ve sledovaném časovém úseku [23]. Parciální remise (PR) znamená pokles titru inhibitoru o > 50 % a aktivita FVIII > 25 % u pacienta bez známek krvácení [34]. Laboratorní monitorování léčebného efektu má být pravidelné, v průběhu léčby zpravidla jednou týdně. Četnost kontrol je třeba upravit podle klinické situace a zvoleného eradikačního protokolu.

Kortikosteroidy a cyklofosfamidy

Kombinace kortikosteroidu (nejčastěji prednison v dávce 1 mg/kg/den) s cyklofosfamidem (nejčastěji per os v dávce 2 mg/kg/den) je účinnější než monoterapie kortikosteroidy (častější dosažení sCR) [2, 3, 16, 23].

Nežádoucí účinky monoterapie kortikosteroidy se objevují u 25 % pacientů s AHA (infekce u 16 % pacientů, méně často cukrovka a psychiatrické potíže). Kombinace imunosupresiv vede k vyššímu výskytu nežádoucích účinků (až u 41 % léčených), přičemž infekce se objevují u 27 % pacientů a 55 % osob s infekčními komplikacemi má současně neutropenii. Frekvence infekčních komplikací u pacientů léčených perorální či parenterální formou cyklofosfamidu je srovnatelná (41, resp. 44 %) [23].

Imunosupresivní léčba by měla být zahájena prednisonem v dávce 1 mg/kg/den samostatně nebo v kombinaci s cyklofosfamidem 1–2 mg/kg/den *per os* [6]. U křehkých pacientů s nízkým titrem inhibitoru (< 16–20 BU/ml), s aktivitou FVIII > 1 % a klinicky mírným průběhem je na zvážení preference monoterapie kortikosteroidy před kombinací imunosupresiv [4, 23, 26].

Medián doby od zahájení imunosupresivní léčby do dosažení remise je 5 týdnů [3, 23]. Není-li během 3–5 týdnů dosaženo CR nebo zřetelného trendu k poklesu titru inhibitoru a vzestupu aktivity FVIII, je nutno uvažovat o léčbě druhé linie [6, 21].

Terapie druhé linie

Pacienti, kteří v první linii neodpověděli na monoterapii kortikoidy, mají dostat kombinaci kortikoidů s cyklofosfamidem nebo rituximabem. V případě selhání kombinace kortikosteroidu s cyklofosfamidem je doporučován režim na bázi rituximabu nebo cyklosporinu A. Pokud selže rituximab podaný v rámci

první linie terapie, má být ve druhé linii podán kortikosteroid s cyklofosfamidem [6, 23].

Rituximab

Režimy na bázi rituximabu (zpravidla v kombinaci s jinými imunopresivami) jsou nejčastější modalitou léčby druhé linie [6]. Doposud totiž nebyla publikovaná data dokumentující větší účinnost (výskyt CR nebo sCR) rituximabu vůči kombinaci kortikosteroidů s cyklofosfamidem, respektive proti jiné léčebné modalitě, která by opravňovala jeho použití v první linii terapie [23, 24, 35]. Efekt léčby rituximabem nastupuje navíc později [23, 36]. Zatím není dostatek důkazů pro preferenci rituximabu ani v rámci léčby pacientů s vysokým titrem inhibitoru [6, 26].

Rituximab může být zvažován jako lék první volby u pacientů, u nichž jsou ostatní imunopresiva kontraindikována [6]. Standardní dávkování je 375 mg/m² v i. v. infuzi v týdenních intervalech celkem čtyřikrát. Je třeba respektovat skutečnost, že v monoterapii je účinek na eradikaci inhibitoru menší a rozvíjí se později [23].

Imunotoleranční léčba

Jaká je funkce FVIII v imunotoleranční léčbě? Exogenní FVIII má stimulovat buňky produkující protilátky, a zvýšit tak jejich citlivost na současně podávanou cytotoxickou kombinaci cyklofosfamidu, vinkristinu a kortikosteroidu. Léčebná odpověď tohoto režimu je dostatečně účinná a zdá se být rychlá. Role FVIII však není úplně jasná, protože intenzita imunoprese je podstatně větší než v jiných studiích [37, 38]. Jiný typ imunotolerančního protokolu kombinuje FVIII s parenterálně podávaným cyklofosfamidem a methylprednisolonem s 93% úspěšností CR s mediánem 4,6 týdnů do dosažení odpovědi srovnatelném s jinými méně náročnými režimy [39]. Režimy na bázi vysoko dávkovaných koncentrátů FVIII s kombinací imunopresiv jsou tedy alternativou pro pacienty s AHA a těžkým život nebo končetinu ohrožujícím krvácením refrakterním na standardní léčbu první linie [40].

Zhruba 10–20 % pacientů s AHA, kteří dosáhli CR, během 7,5 měsíce (1 týden až 14 měsíců) relabuje [3, 23]. Pacienti po dosažení CR proto mají být nejméně 6 měsíců klinicky a laboratorně monitorováni v intervalu asi jednoho měsíce a dále podle vývoje stavu. Podrobné vyšetření adekvátní anamnéze AHA musí předcházet všem intervenčním výkonům [6].

Většina relabujících pacientů (70 %) dosáhne druhé CR po léčbě druhou linií léků (viz výše). Část pacientů však vyžaduje dlouhodobou udržovací terapii [6, 23].

3. Imunoadsorpce (IA)

(R. Hrdličková, Z. Čermáková)

Pro technickou a ekonomickou náročnost se v současné době nejedná o léčbu první volby, ale o alternativu, která by měla být zavčas zvážena především u pacientů s život či končetinu ohrožujícím krvácením (krvácení do CNS, GIT, kompartment syndrom), s vysokým titrem inhibitoru, před chirurgickým výkonem a v případech, kde standardní léčba není účinná, nebo jsou její vedlejší účinky pro pacienta nepřijatelné. IA s ošetřením 2,5–3,0 plazmatického objemu pacienta každých 24 hodin vede během 24 až 48 hodin k rychlé kontrole krvácení [41], k rychlému poklesu hladiny inhibitoru a výraznému zkrácení doby imunopresivní terapie se snížením rizika infekčních komplikací. U pacientů léčených modifikovaným Bonn-Malmö protokolem (zahrnuje kromě IA à 24 hod. po dobu 5 dnů i substituci intravenózními imunoglobuliny, kombinovanou imunopresivní léčbu cyklofosfamidem + prednisonem a vysoké dávky FVIII) bylo dosaženo kompletní remise u 88,5 % všech pacientů a u 97 % pacientů bez doprovodného onkologického onemocnění v mediánu 3,9 týdnů léčby (rozmezí 3,2–4,5 týdnů) [41].

Náklady na adsorpční kolony mohou být velmi rychle kompenzovány redukováním počtem dnů, kdy je nutno pacienta léčit bypassovými přípravky [41, 42, 43].

D. Postpartální získaná hemofilie

(R. Hrdličková, Z. Čermáková)

AHA je velmi vzácná komplikace gravidity, jejíž incidence v České republice není známa, ve Velké Británii je udáván 1 případ na 350 000 porodů. U pacientek s postpartální AHA sledovaných v EACH2 registru se objevila první krvácivá epizoda v mediánu 2,5 měsíce po porodu a u 25 % se iniciální krvácivá epizoda objevila mezi 4. a 10. měsícem po porodu. Nicméně u 19 % gravidních žen sledovaných v EACH2 se příznaky korelující s diagnózou AHA objevily již před porodem. U těchto žen je riziko transplacentárního přenosu protilátek inhibujících aktivitu FVIII i na plod s rizikem krvácivých komplikací u novorozence [44, 45]. Léčba krvácivých epizod u postpartální AHA je stejná jako u ostatních pacientů se získanou hemofilií. U fertálních žen je trend upřednostňovat v bypassové terapii 1. linie rFVIIa ve snaze eliminovat i teoretické riziko přenosu krví přenosných chorob.

Ačkoliv jsou u postpartální AHA popisované také spontánní remise, je doporučeno zahájit imunopresivní léčbu eradikací inhibitoru ve snaze zkrátit období, kdy je pacientka v riziku krvácivých komplikací [46, 47]. Při výběru imunopresivní terapie je

nutno zohlednit i potenciální komplikace a vedlejší účinky této léčby s ohledem na fertilitu. V 1. linii léčby je doporučena monoterapie kortikoidy a pokud možno bez cyklofosfamidu a dalších alkylačních léků. Je popsáno úspěšné podání rituximabu u peripartální AHA, ale chybí důkazy podporující jeho nadřazenost jiným léčebným možnostem [48]. U pacientek s vysokým titrem inhibitoru a/nebo závažnými krvácivými epizodami lze uvažovat i o imunoadsorpci s cílem urychlit eliminaci inhibitoru a zkrátit dobu podávání vysoko dávkované imunosuprese.

Ženy s anamnézou peripartální AHA je nutno informovat o riziku možného relapsu v následující graviditě. Je doporučeno každé následující těhotenství těchto pacientek pečlivě monitorovat ve spolupráci s hematologem, specializovaným na hemostázu, s cílem časného zachytu relapsu a rychlejšího zahájení léčby.

LITERATURA

- Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012;10(4):622–631.
- Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003;121(1):21–35.
- Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109(5):1870–1877.
- Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015;125(7):1091–1097.
- Green D, Rademaker AW, Briet E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost* 1993;70(5):753–757.
- Collins P, Chalmers E, Hart D, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013;162:758–773.
- Tiede A, Werwitzke S, Scharf RE. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:803–811.
- Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. British Committee for Standard in Haematology. Guideline on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2012;157:47–58.
- Franchini M, Mannucci PM. Acquired haemophilia A: a 2013 update. *Thromb Haemost* 2013;110(6):1114–1120.
- Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94:566–575.
- Sborov D, Rodgers M. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2013;161:157–165.
- Zanon E, Milan M, Gamba G, et al. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) for the treatment and prevention of bleeding in patients with acquired haemophilia: A sequential study. *Thromb Res* 2015;136(6):1299–1302.
- Tiede A, Amano K, Ma A, et al. The use of recombinant activated factor VII in patients with acquired haemophilia. *Blood Rev* 2015;29(S1):S19–S25.
- Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012;120:39–46.
- Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2015;21(2):162–170.
- Bitting RL, Bent S, Li Y, Kohlwes J. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20(7):517–523.
- Ingerslev J, Sorensen B. Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review. *Br J Haematol* 2011;155:256–262.
- Teitel J, Belliveau D, Blanchette A, et al. A Canadian survey of self-infusion practice in persons with haemophilia A. *Haemophilia* 2012;18(6):e403–e405.
- Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol* 2005;80(1):55–63.
- Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematology* 2006:432–437.
- Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010;3:161.
- Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS. Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med* 1987;147(6):1077–1081.
- Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012;120(1):47–55.
- Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008;112(2):250–255.
- Kessler CM, Knobl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol* 2015;95(Suppl 81):36–44.
- Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm. *Haemophilia* 2005;11(1):13–19.
- Pardos-Gea J, Altisent C, Parra R, Vilardell-Tarres M, Ordi-Ros J. Acquired haemophilia A. First line treatment with calcineurin inhibitors and steroid pulses: a 10-year follow-up study. *Haemophilia* 2012;18(5):789–793.
- Pfliegler G, Boda Z, Harsfalvi J, et al. Cyclosporin treatment of a woman with acquired haemophilia due to factor VIII:C inhibitor. *Postgrad Med J* 1989;65(764):400–402.

29. Au WY, Lam CC, Kwong YL. Successful treatment of acquired factor VIII inhibitor with cyclosporin. *Haemophilia* 2004;10(1):98-100.
30. Haj M, Dasani H, Kundu S, Mohite U, Collins PW. Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel. *Br J Haematol* 2004;329(7461):323.
31. Schulman S, Langevitz P, Livneh A, Mortinowitz U, Seligsohn U, Varon D. Cyclosporine therapy for acquired factor VIII inhibitor in a patient with systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1996;76(3):344-346.
32. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood* 1995;86(2):797-804.
33. Franchini M, Targher G, Manzato F, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors in oncohematology: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66(3):194-199.
34. Barcellini W, Zanella A. Rituximab therapy for autoimmune haematological diseases. *Eur J Intern Med* 2011;22(3):220-229.
35. Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica* 2007;92(1):66-71.
36. Boles JC, Key NS, Kasthuri R, Ma AD. Single-center experience with rituximab as first-line immunosuppression for acquired hemophilia. *J Thromb Haemost* 2011;9(7):1429-1431.
37. Lian EC, Villar MJ, Noy LI, Ruiz-Dayao Z. Acquired factor VIII inhibitor treated with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Am J Hematol* 2002;69(4):294-295.
38. Lian EC, Larcada AF, Chiu AY. Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor. *Ann Intern Med* 1989;110(10):774-778.
39. Nemes L, Pitlik E. New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica* 2000;85(10 Suppl):64-68.
40. Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost* 2011;9(Suppl 1):226-235.
41. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Panek D, et al. Immunoabsorption in the treatment of acquired haemophilia. *Atheroscler Suppl* 2009;10(5):122-125.
42. Freedman J, Rand ML, Russell O, et al. Immunoabsorption may provide a cost-effective approach to management of patients with inhibitors to FVIII. *Transfusion* 2003;43(11):1508-1513.
43. Jansen M, Schmaldienst S, Banyai S, et al. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immuno-adsorption (Ig-Therasorb). *Br J Haematol* 2001;112:91-97.
44. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG* 2012;119(12):1529-1537.
45. Ries M, Wölfel D, Maier-Brandt B. Severe intracranial hemorrhage in a newborn infant with transplacental transfer of an acquired factor VIII:C inhibitor. *J Pediatr* 1995;127(4):649-650.
46. Michiels JJ. Acquired haemophilia A in women post-partum: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Appl Thromb Haemost* 2000;6:82-86.
47. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Postpartum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost* 1995;73:1-5.
48. Bonfanti C, Crestani S, Frattini F, et al. Role of rituximab in the treatment of postpartum acquired haemophilia A: a systematic review of the literature. *Blood Transfus* 2015;13:396-400.
49. Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 2004;103(12):4424-4428.
50. Singh AG, Hamarneh IS, Karwal MW, Lentz SR. Durable responses to rituximab in acquired factor VIII deficiency. *Thromb Haemost* 2011;106(1):172-174.
51. Onitilo AA, Skorupa A, Lal A, et al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost* 2006;96(1):84-87.

Podíl autorů na přípravě doporučení

ČZ, HR, SP, ZJ, GJ, KZ, HZ, PJ – v rámci pracovní skupiny ČNHP pro získanou hemofilii připravili a napsali doporučení a podíleli se na jeho revizi.

BJ – podílel se na revizi a finální verzi doporučení.

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.

doc. MUDr. Zuzana Čermáková, Ph.D.

Krevní centrum FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
email: zuzana.cermakova@fno.cz