proLékaře.cz | 25.11.2026

Hemofilie a léčba inhibitoru

Hampalová V.

Dětské oddělení, Uherskohradišťská nemocnice a.s., Uherské Hradiště

Čes-slov Pediat 2018; 73 (7): 455–458

SOUHRN

Kazuistika popisuje případy dvou chlapců s těžkou hemofilií A. U obou chlapců došlo po opakovaném podání deficitního koagulačního faktoru (FVIII) k rozvoji inhibitoru, tedy protilátek proti FVIII. Vznik inhibitoru značně komplikuje léčbu hemofilie, neboť snižuje účinnost standardní léčby a tudíž zvyšuje pravděpodobnost výskytu závažného krvácení. Jako řešení této komplikace se nabízí tzv. imunotoleranční léčba, jež má vysoké procento úspěšnosti. Z důvodu nutnosti časté nitrožilní aplikace léku je s ohledem na komfort pacienta a snížení rizika infekčních komplikací nutné zavedení venózního portu. Zatímco první z chlapců úspěšně podstupuje imnunotoleranční léčbu, rodiče druhého chlapce zavedení portu i započetí imunotoleranční léčby odmítají, je tedy zcela bez léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA

hemofilie, krvácení, profylaxe, inhibitor, imunotolerance, faktor VIII/IX, FVIII, FIX

SUMMARY

Heamophilia and treatment of inhibitor

This case report presents two cases (boys) of severe haemophilia A. After repeated doses of deficient coagulation factor (FVIII) inhibitors (antibody) have been detected. The presence of inhibitors significantly impairs treatment of haemophilia since it causes decreased treatment efficacy and increased probability of severe bleeding. A possible solution might be the immune tolerance treatment (ITT) with often high success rate. To improve patients' comfort during ITI treatment with frequent intravenous applications, it is almost necessary to place a venous port catheter which also helps to decrease potential risk of infectious complications. First boy has been successfully treated with ITI, whereas parents of the second boy have been refusing venous port implantation as well as ITT treatment itself.

KEY WORDS

haemophilia, bleeding, prophylaxis, inhibitor, immunotolerance, factor VIII/IX, FVIII, FIX

ÚVOD

Hemofilie jsou recesivně dědičná onemocnění vázaná na chromosom X. Hlavním klinickým projevem těchto onemocnění je krvácení, rozsahem a intenzitou závislé na hladině deficitního koagulačního faktoru VIII (hemofilie A) nebo IX (hemofilie B). Podle stupně deficitu koagulačního faktoru rozlišujeme hemofilii těžkou (pod <1 % aktivity FVIII nebo FIX), středně těžkou (1–5 %) a lehkou (nad 5 %). Cílem terapie hemofilie je prevence a léčba krvácení, dále pak předcházení a léčba komplikací s hemofilií spojených (artropatie, inhibitor FVIII/FIX apod.).

Základem léčby je substituce chybějících koagulačních faktorů. Metodou volby u dětských pacientů s těžkou hemofilií je léčba profylaktická, která by měla být započata nejpozději po výskytu první klinicky významné (nejčastěji kloubní) krvácivé epizody, nebo do ukončení druhého roku života. Cílem profylaxe je udržení hladiny FVIII/FIX minimálně nad 1 %, případně výše.

Komplikací léčby koncentráty koagulačních faktorů může být tvorba neutralizujících protilátek, tzv. inhibitorů, které vznikají jako imunitní odpověď na terapii FVIII/FIX jak plazmatického původu, tak i rekombinantně připravených (rFVIII/rFIX). Vznik inhibitoru postihuje 5–10 % pacientů, především s těžkou formou hemofilie A (v této skupině se incidence inhibitoru pohybuje mezi 20–35 % [1]). Ke vzniku inhibitoru dochází většinou během prvních 50 dnů léčby.

Klinickým projevem přítomnosti inhibitoru je zkrácení doby účinnosti léčby a/nebo přetrvávání krvácení i při dostatečné substituční terapii.

Množství inhibitoru je udáváno v tzv. Bethesda jednotkách (BU). 1 BU je definována jako množství inhibitoru, které sníží aktivitu koagulačního faktoru za 2 hodiny na polovinu. Pacienty s inhibitorem dělíme na tzv. „high responders" (podání koagulačního faktoru se projeví rychlým zvýšením titru inhibitoru) a „low responders" (nízká hladina inhibitoru; přes opakované podání faktoru nedojde ke vzestupu inhibitoru nad 5 BU).

proLékaře.cz | 25.11.2026

Terapie u hemofiliků s inhibitorem je závislá na titru inhibitoru a jeho dynamice. U „low“ responderů lze k léčbě krvácení použít vysoké dávky deficitního koagulačního faktoru, zatímco u „high“ responderů je indikována terapie preparáty s tzv. „bypass“ aktivitou (rFVIIa nebo aPCC = aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu). Z důvodu nutnosti rychlého řešení krvácivé epizody je jednoznačně preferována domácí terapie.

Eliminaci inhibitoru je možno dosáhnout pomocí tzv. imunotolerance, navozené dlouhodobým a pravidelným podáváním FVIII/FIX, případně v kombinaci s imunosupresivní léčbou.

KAZUISTIKA 1

Chlapec (1,5 let) se narodil v nemocnici okresního typu jako zralé, donošené dítě z první fyziologické gravidity nepříbuzných rodičů bez rizikové anamnézy. Porod byl indukován ve 39. týdnu gravidity z důvodu preeklampsie, chlapec se narodil z polohy záhlavím s mírami 3300 g/48 cm. Interní nález byl fyziologický, bez porodních poranění. Poporodní adaptace proběhla bez komplikací, byl ošetřován jako fyziologický novorozenec v režimu rooming-in. 48 hodin po narození byl chlapci seříznut pupeční pahýl. Následně došlo k protrahovanému krvácení, špatně stavitelnému Gelasponem i tamponem s Dicynone, bylo nutné ošetření suturou. Vyšetřením koagulací bylo zjištěno výrazné prodloužení aPTT (101 s). Cílené elektivní sonografické vyšetření navíc odhalilo oboustranné subependymální krvácení (SEH).

Chlapec byl urgentně přeložen do Dětské nemocnice FN Brno (Hemofilické centrum typu CCC), kde byla potvrzena diagnóza těžké hemofilie A (hladina FVIII 0,4 %). Z důvodu rizika progrese krvácení do mozkových komor/ /tkáně mozku byla započata léčba rFVIII v úvodní dávce 45 IU/kg dvakrát denně. Kontrolní sonografické vyšetření mozku s odstupem jednoho týdne od předchozího vyšetření ozřejmuje známky uspokojivého hojení SEH. Po 20 expozičních dnech (ED) byla dávka rFVIII snížena na 37,5 IU/kg jedenkrát denně. Aplikace probíhaly do i.v. flexily v hemofilickém centru, nebo později na ambulanci spádového dětského oddělení Právě po 20 ED byl poprvé detekován LR inhibitor (kolem 2 BU). Proto byla započata imunotoleranční léčba (ITT; rFVIII 50 IU/kg obden), vzhledem k nutné časté aplikaci faktoru byl chlapci zaveden žilní port, proběhl zácvik rodičů v domácí aplikaci léku.

Chlapec je pravidelně dispenzarizován v hemofilickém centru, prospívá s normálním psychomotorickým vývojem, až na časté drobné kožní hematomy je bez krvácivých projevů. Probíhá úspěšná imunotolerance, inhibitor je již negativní. Jakmile dojde i k normalizaci farmakokinetických parametrů, bude ITT ukončena. Chlapec bude následně celoživotně na profylaxi koncentráty FVIII.

KAZUISTIKA 2

Druhý pacient (2,5 let) je dítě ze 4. fyziologické gravidity (z předchozích gravidit tři zdravé dívky). Narodil se překotně doma ve 41. týdnu gestace, do porodnice spádové nemocnice byl přivezen RZP přibližně 20 minut po narození s Apgar skóre 10, mírami 4350 g/53 cm. V interním nálezu byl nápadný rozsáhlý kefalhematom a stagnační cyanóza v obličeji. Chlapci byl aplikován Kanavit i.m., bylo provedeno sonografické vyšetření mozku – bez nálezu intracerebrální hemoragie. Poporodní adaptace proběhla bez komplikací, 52 hodin po narození se objevilo protrahované krvácení z patního vpichu po odběru screeningu dědičných metabolických poruch. Vyšetřením

Tab. 1. Faktory ovlivňující vznik inhibitoru (dle [3]).

Vrozené	**Typ genetického defektu FVIII** - riziko zvyšují mutace spojené s úplným chyběním FVIII
	Jiné genetické změny mimo gen pro FVIII (ovlivňující imunitní reakce organismu): - HLA fenotyp, polymorfismus TNF alfa
Získané **(u některých není vliv definitivně ověřen)**	**Typ koncentrátu** - po rekombinantních koncentrátech FVIII je většinou popisován inhibitor častěji, současně však většinou není statisticky významný rozdíl v počtu „high“ responderů* - vyšší riziko inhibitoru je popisováno i při střídání různých druhů plazmatických koncentrátů oproti používání trvale jen jednoho druhu plazmatického koncentrátu
	Časná první expozice koncentrátu FVIII - podání FVIII zejména před 6. měsícem života je podezřelé z vyššího rizika inhibitoru - riziko je přičítáno spíše než nízkému věku při první expozici vlivu aplikace většího množství FVIII v krátkém časovém úseku (>4 dny a/nebo >50 j/kg/den)
	Způsob aplikace - podezření na vyšší riziko inhibitoru je po aplikaci FVIII formou kontinuální infuze - naopak spíše nižší riziko je při podávání FVIII formou profylaxe oproti on demand, zejména při použití nízkých dávek FVIII 25–35 j/kg 1x týdně
	Imunologická stimulace, podezření je na vyšší riziko při aplikaci FVIII v průběhu • Infekce • Očkování • Při užívání léků ovlivňujících imunitu • Vlivem akutního krvácení • Operace

**dle [2] a [4] vliv použitého typu (plazmatický versus rekombinantní) koncentrátu nebyl prokázán (viz tab. 2).*

proLékaře.cz | 25.11.2026

koagulogramu bylo zjištěno výrazné prodloužení aPTT (74 s), pro podezření na vrozenou poruchu koagulace byl chlapec přeložen do Dětské nemocnice FN Brno, kde mu byla diagnostikována těžká hemofilie A (FVIII 0,2 %). Při genealogickém rozboru matka chlapce potvrdila úmrtí 2 členů rodiny mužského pohlaví v souvislosti s krvácením – pradědeček matky měl od dětství krvácivé projevy, zemřel na nitrolební krvácení, syn jedné z jeho dcer měl potvrzenu těžkou hemofilii A, vykrvácel po úrazu. V rodině v současné době není žádný jiný žijící hemofilik.

V průběhu hospitalizace v Dětské nemocnici byl chlapec bez krvácivých projevů, docházelo k postupné resorpci kefalhematomu. Domů byl propuštěn bez léčby a pravidelně dispenzarizován v hemofilickém centru typu CCC, do 13 měsíců věku neměl žádné krvácivé projevy, pouze drobné kožní hematomy. Ve 13 měsících došlo k prvnímu měkkotkáňovému krvácení – probudil se plačtivý, odmítal lézt, prakticky nepohyboval pravou rukou. Klinicky byl patrný otok zápěstí a dorsa pravé ruky, sonografické vyšetření potvrdilo rozsáhlejší krvácení do měkkých tkání, bez postižení kloubu. Byl podán rFVIII v terapeutické dávce a následně byla započata profylaktická léčba. Krvácení se zhojilo bez následků. Ve 14 měsících věku došlo k dalšímu krvácení – z dásně při prořezávání zubu a do svalu levé paže, pravděpodobně po i.v. aplikaci léku. Po 10 ED se vyvinul HR inhibitor s hladinou nad 50 BU. Následně byla ukončena profylaktická léčba s přechodem na léčbu on demand rFVIIa s cílem výhledové imunotoleranční léčby po poklesu inhibitoru. Po vzniku inhibitoru došlo v následujícím měsíci k dalším dvěma měkkotkáňovým krvácením (bérec, zápěstí), která byla úspěšně stavěna včasnou aplikací rFVIIa. Rodičům chlapce byla opakovaně nabídnuta varianta zavedení žilního portu, byla jim také vysvětlena rizika plynoucí z inhibitoru a špatného žilního přístupu včetně zpoždění léčby. Rodiče zavedení portu odmítli s obavou z cizorodého materiálu v těle. Odmítli i nabízenou ITT.

Chlapec prospívá bez odchylek v psychomotorickém vývoji, dosud nebyl vážněji nemocen, během posledního roku prodělal jedno spontánní krvácení do svalu, jinak je bez potíží. Imunotoleranční léčbu ani zavedení portu si rodiče nadále nepřejí.

DISKUSE A ZÁVĚR

Lékem volby u dětí s hemofilií jsou v ČR rekombinantní preparáty rFVIII/rFIX. Profylaktická léčba u dětí s těžkou hemofilií začíná obvykle kolem prvního ukončeného roku života a u hemofilie A se zahajuje dávkou cca 25 IU/kg FVIII 1x týdně. Podle klinických projevů je léčba navyšována až na 25–40 IU/kg 3x týdně, což odpovídá standardnímu profylaktickému dávkování [2]. U hemofilie B je frekvence dávek nižší.

Mezi nejzávažnější komplikace léčby hemofilie patří vznik inhibitoru podávaného koagulačního faktoru. Tato komplikace nastává častěji u pacientů s hemofilií A, u pacientů s hemofilií B je vzácná.

Je známa řada vrozených a získaných potenciálně rizikových faktorů, které se mohou podílet na vzniku inhibitoru (tab. 1). Léčba dětských pacientů s vyvinutým inhibitorem je koordinována tzv. centry komplexní péče (comprehensive care centre; CCC), v České republice v Praze, Brně a Ostravě.

Léčba inhibitoru zahrnuje prevenci a léčbu krvácení a vlastní eradikaci inhibitoru. Pacienti s inhibitorem FVIII, který snižuje účinnost profylaxe i léčby krvácení standardními dávkami FVIII, by měli podstoupit tzv. imunotoleranční léčbu (immune tolerance treatment; ITT), jejímž cílem je eliminace inhibitoru a obnovení normální klinické odpovědi na podání FVIII. Faktory, které mohou ovlivnit výsledek navození imunitní tolerance, jsou shrnuty v tabulce 2.

Stavění krvácení u pacientů s inhibitorem FVIII je zajištěno aplikací vysoké dávky FVIII u „low“ responderů,

Tab. 2. Potenciálně rizikové faktory ovlivňující výsledek ITT (dle [4]).

Rizikový faktor	Vliv na výsledek ITT
Peak titru inhibitoru v minulosti	<200 BU/ml spojen se zvýšenou pravděpodobností navození imunotolerance
Titr inhibitoru na počátku ITT	<10 BU/ml spojen se zvýšenou pravděpodobností navození imunotolerance
Dávka FVIII	Více rizikoví pacienti: • 100-200 iu/kg/d pravděpodobně více účinná Méně rizikoví pacienti: • Žádný rozdíl mezi 100–200 IU/kg/d a 50 IU/kg/d 3x týdně, ale tolerance je rychleji dosažena v režimu vyšších dávek při menším počtu krvácení
Peak titru během ITT	Více rizikoví pacienti, pokud >250 BU/ml. Nejlepší ukazatel úspěchu či neúspěchu (multivariační analýza ITT [5]
Typ FVIII	Rozdíl mezi podáváním plazmatického a rekombinantního FVIII v rámci ITT nebyl pozorován
Čas od výskytu inhibitoru	Pokud se ITT zahájí do 5 let od výskytu inhibitoru, je větší šance na její úspěch
Přerušení ITT	Spojeno se snížením šance na úspěch ITT
Počet ED před ITT	Vysoký počet ED spojen se sníženou šancí na úspěch ITT
Etnický původ	Vliv etnické příslušnosti nebyl prokázán
Infekce v portu/katetru	U méně rizikových pacientů vliv na ITT nebyl prokázán
Rozdělení pacientů podle míry rizika neúspěchu ITT: • méně rizikoví – titr <10 BU/ml, peak titru v minulosti <200 BU/ml • více rizikoví – titr >10 BU/ml, peak titru v minulosti >200 BU/ml	

proLékaře.cz | 25.11.2026

u „high“ responderů je nutno krvácení stavět preparáty s bypass aktivitou (rFVIIa, aPCC). Samotná imunotoleranční léčba je zajištěna dlouhodobou (většinou 8–24 měs.), častou a pravidelnou aplikací FVIII do vymizení inhibitoru, dosažení normalizace recovery (přiměřený procentuální vzestup plazmatické hladiny FVIII po aplikaci určitého množství koncentrátu udaného v j/kg) a plazmatického poločasu podaného FVIII/FIX [6].

Profylaktická léčba preparáty s bypass aktivitou u pacientů s inhibitorem je indikována při vyšší frekvenci krvácivých epizod, v rámci před- a pooperační terapie, při intenzivní rehabilitaci, či jako příprava pacientů pro ITT s cílem dosažení poklesu inhibitoru pod 10 BU [6].

V případě selhání ITT je na zvážení kombinace klasické imunotolerance s imunosupresí (např. antiCD20), zkušenosti s touto léčbou jsou omezené.

U obou výše zmíněných chlapců byl po opakovaném podání koncentrátu FVIII zaznamenán vznik inhibitoru. Pacient z první kazuistiky úspěšně podstupuje ITT, zatímco chlapec ze druhé kazuistiky zůstává na přání rodičů zcela bez léčby. Vzhledem k dosavadní absenci závažného krvácení lze v současné době konstatovat, že kvalita života obou chlapců je srovnatelná, avšak druhý pacient je díky nulové hladině FVIII a přítomnosti inhibitoru neustále ohrožen spontánním krvácením. To s sebou nese riziko trvalého poškození kloubního aparátu a obecně zdraví i života dítěte. Vzhledem k nezajištěnému žilnímu přístupu je zde i riziko z prodlení při léčbě on demand.

I přes velký pokrok v léčbě hemofilie v posledních desetiletích zůstává vznik inhibitoru velkou zátěží pro pacienta i jeho rodinu a pro svou finanční náročnost i pro zdravotní systém. ITT má nicméně vysoké procento úspěšnosti (>80 % [2]) a nabízí pacientům návrat k normální odpovědi na podávání koncentrátů FVIII/FIX. Nutno mít rovněž na paměti, že hemofilie zůstává i přes pokroky v léčbě závažným nevyléčitelným onemocněním, nicméně její léčba významně zvyšuje kvalitu života pacientům i jejich rodinám a snižuje riziko závažných zdravotních komplikací.

Poděkování:

Děkuji prim. MUDr. Janu Blatnému, Ph.D., za cenné rady a odborné připomínky při přípravě této práce.

LITERATURA

1. **Blatný J, Komrska V, Blažek B, et al.** Inhibitors incidence rate in Czech previously untreated patients with haemophilia A has not increased since introduction of recombinant factor VIII treatment in 2003. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2015; 26 (6): 673–678.
2. **Blatný J, Ovesná P.** Léčba dětí s hemofilií v České republice. Čes-slov Pediat 2017; 72 (3): 148–153.
3. **Blatný J, Hrachovinová I, Hrdličková R, et al.** Diagnostika a léčba hemofilie. Český národní hemofilický program 2012. http://cnhp.registry.cz/res/file/konference/2012/diagnostika-lecba-hemofilie.pdf.
4. **Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al.** Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia (4th edition). Br J Haematol 2013; 160: 153–170. doi: 10.1111/bjh.12091.
5. **Hay CR, DiMichele DM.** The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. Blood 2012; 119: 1335–1344.
6. **Salaj P, Smejkal P, Komrska V, a spol.** Standardy péče o nemocné s hemofilií. Český národní hemofilický program 2012 (1. rev.). http://cnhp.registry.cz/res/file/guidelines/2012-standardy-pece-o-nemocne-s-hemofilii.pdf.

Došlo: 7. 9. 2017
Přijato: 7. 12. 2017

MUDr. Veronika Hampalová
Dětské oddělení
Uherskohradišťská nemocnice, a. s.
Purkyňova 365
686 68 Uherské Hradiště
e-mail: hampalova.veronika@seznam.cz