

Současné trendy v léčbě hemofilie u dětí

MUDr. Světlana Köhlerová

Oddělení dětské hematologie, Centrum pro trombózu a hemostázu, Hemofilické centrum

Dětská nemocnice – Fakultní nemocnice Brno

Základem léčby hemofilika i v současnosti zůstává substituční podání chybějícího faktoru krevního srážení formou intravenózní injekce. Od plazmatických krevních derivátů se u dětí přechází na nejmodernější léčbu rekombinantními přípravky FVIII/FIX. Zlatým standardem léčby těžkých hemofiliků je profylaktická léčba a s tím související autoaplikace a domácí léčba.

Klíčová slova: hemofilie, faktory krevního srážení FVIII/IX, profylaktická léčba.

Current trends in haemophilia treatment for children

Even today the treatment of persons with haemophilia is still based on the substitution of missing clotting factor via intravenous injection. Still more and more haemophiliacs (mainly children) are treated with recombinant clotting factor concentrates. The gold standard for the treatment of severe haemophilia in children is the prophylactic factor administration, ideally in home settings, where the patient or another family member, administers the medication himself.

Key words: haemophilia, Factor VIII/Factor IX, prophylaxis.

Pediatr. praxi 2012; 13(5): 296–298

Úvod

Hemofilie patří k vzácným onemocněním. Výskyt nemoci v populaci se odhaduje 1:5 000 narozených chlapců. Dědičnost nemoci je gonosomálně recesivní, geny pro faktor VIII a faktor IX jsou na X-chromozomu. Matky jsou přenašečky a nemocní chlapci. Nemoc se vyskytuje po celém světě, nebyla zjištěna rasová závislost. Převažuje hemofilie A (vrozený nedostatek F VIII) u 80–85 % všech nemocných hemofilii. Hemofilie B (vrozený nedostatek FIX) je vzácnější, vyskytuje se jen u 15–20 % všech hemofiliků. Asi u 20–30 % případů výskytu nemoci se jedná o mutaci „de novo“. U části případů se hovoří o „klinicky němém přenosu“, kdy je po několik generací jen předáván postižený X chromozom z ženy na ženu, bez klinického ekvivalentu. Pacientům a jejich rodinám je k dispozici genetické poradenství (1). V České republice žije celkově přes 900 hemofiliků, z toho přes 200 dětí ve věku od 0–19 let. Péče o děti s hemofilii je centrována do osmi dětských hemofilických center v Praze, Brně, Českých Budějovicích, Hradci Králové, Plzni, Ústí nad Labem, Olomouci a Ostravě. Z nich Klinika dětské hematologie a onkologie FN Praha Motol a Oddělení dětské hematologie FN Brno splňují kritéria CCC (Comprehensive Care Centrum). Spolu s centry pro dospělé jsou všechna hemofilická centra v naší zemi sdružena v rámci Českého národního hemofilického programu ČNHP (viz www.cnhp.cz).

Klinické projevy

Tíže klinických projevů onemocnění většinou odpovídá koagulační aktivitě faktorů v plaz-

mě (1). Pacienti s **lehkou formou nemoci**, tedy hladinou FVIII či FIX 5–40 %, nemusí dlouhá léta o své nemoci vědět a mohou ji náhodně zjistit v dospělosti při krvácení např. po stomatologickém výkonu či v rámci předoperačního vyšetření, kdy se laboratorně zjistí prodloužené aPTT.

Pacienti se **středně těžkou formou hemofilie**, kteří mají hladinu F VIII či FIX mezi 1 až 5 %, mají projevy nemoci podobné jako těžcí hemofilici. Objevuje se tedy i kloubní krvácení, ale většinou tito pacienti nekrvácejí spontánně, jedná se téměř vždy o krvácení po drobných či větších úrazech.

Pacienti s **těžkou formou hemofilie** a hladinou FVIII/FIX pod 1 % trpí spontánním krvácením do kloubů i svalů. Krvácení z pupečníku novorozence je sice známou, ne však častou komplikací hemofilie. První krvácení se může objevit již při prořezávání zoubků, nejčastěji však při zvyšující se aktivitě v době vertikalizace dítěte mezi 6–12 měsíci věku života. Tehdy se objevují četné hematomy po těle, na hýždích, skrotu, na končetinách. Může dojít pouhým nárazem k natržení uzdičky rtu či jazyka. Objevuje se první krvácení do kloubů a svalů. Hematurie, krvácení do GIT či spontánní krvácení nitrolebeční nebo do CNS jsou u malých dětí vzácnější.

Terapie

Léčbu hemofilika vždy řídí specialista hematolog, lékař hemofilického centra. Kauzální léčba hemofilie ani v dnešní době neexistuje. V minulosti se léčba krvácení u hemofiliků vyvíjela od zařkávání (Rasputin na carském dvoře Romanovců) přes dlouhodobé imobilizace

pacientů na lůžku k léčbě zpočátku plnou krví, následně kryoprecipitátem. V 60.–80. letech 20. století byla již k dispozici léčba koncentráty koagulačních faktorů, ale v naší zemi se tato léčba stala běžnou až po změně politického režimu v roce 1989.

Základem léčby hemofilika v současnosti zůstává **léčba substituční**, tedy substituční podání chybějícího faktoru krevního srážení (FVIII u hemofilie A, FIX u hemofilie B) formou intravenózní injekce do periferní žíly. Podpůrnou léčbou je **fyzikální terapie** (chlazení postižených kloubů a svalů speciálními gelovými obklady nebo ledem) a **rehabilitace**. Z farmakologické léčby se v určitých situacích podpůrně podávají hemostyptika (etamsylát) a antifibrinolytika (kyselina paraaminobenzoová a tranexamová). Antifibrinolytika jsou naopak kontraindikována při hematurii či krvácení do kloubu. Při hematurii se doporučuje krátkodobé podání prednisonu.

Do roku 2006 se u nás užívala k substituční terapii hemofiliků výhradně léčba **plazmatickými deriváty F VIII/FIX**, které byly vyráběny ve frakcionačních zařízeních z plazmy dárce krve (z plazmy derivovaný – „plasma derived“ pdFVIII, pdFIX). Plazmatické faktory byly poprvé užity v roce 1969. V 80. letech minulého století došlo v mnoha zemích k přenosu HIV právě preparáty pro léčbu hemofilie. Malý, ale nezanedbatelný byl i počet nakažených osob v naší zemi. Od té doby se technologie výroby plazmatických derivátů významně změnila s důrazem právě na jejich bezpečnost. Od 90. let nebyl přenos HIV při léčbě hemofilie popsán.

Obrázek 1. Hemofilická artropatie levého kolene

Od roku 1989 jsou k substituční léčbě hemofiliků na celosvětovém trhu dostupné nejmodernější tzv. **rekombinantní přípravky FVIII/FIX** (rekombinantní koagulační faktor rFVIII/FIX – rFVIII/rFIX) vyvinuté metodou genového inženýrství. Rekombinantní přípravky se v průběhu výrobního procesu v podstatě nesesetkají s lidskou bílkovinou, což platí zejména pro rekombinantní preparáty „třetí a vyšší generace“. Oba typy preparátů, ať plazmatické nebo rekombinantní, mají srovnatelnou účinnost. Rozdíl mezi nimi tedy není v účinku léčby, ale ve způsobu jejich výroby a ve vlastnostech s tím souvisejících. Rekombinantní preparáty tak eliminují riziko nemoci přenosných kreví (zejména HIV a hepatitidy C). Do popředí se ale dostala jiná obava, kterou je výskyt inhibitoru (protilátek proti léčebně podávaným faktorům krevního srážení, které tyto faktory inaktivují). Inhibitor je nejobávanější a nejzávažnější komplikace léčby hemofilie (2). Vznik inhibitoru je ovlivněn faktory genetickými i získanými (3, 4). Byla vypracována teorie tzv. „nebezpečných signálů“ (danger signals), podle které by snaha vyhnout se takovým nebezpečným situacím měla významně snížit riziko vývoje inhibitoru (5). Souvislostmi vzniku vývoje inhibitoru se zabývala řada studií a metaanalýz. Studie CANAL prokázala přínos profylaxe u dosud neléčených dětí pro snížení rizika vzniku inhibitoru. Studie JOS (Joint Outcome Study) a ESPRIT (Evaluation Study on Prophylaxis: a Randomized Italian Trial) byly provedeny s rekombinantními preparáty a potvrzují přínos profylaxe ve smyslu nižšího počtu krvácení, a tedy nižšího rizika poškození kloubního aparátu (6, 7, 8, obrázek 1). Současné tyto studie prokazují efektivitu a virovou bezpečnost rekombinantní léčby, aniž by svědčily pro signifikantní zvýšení rizika vzniku inhibitoru (9).

Dle doporučení Českého národního hemofilického programu (www.cnhp.cz) jsou u nás od roku 2006 léčeny rekombinantním FVIII tzv. PTP (Previously untreated patients) a MTP (Minimally treated patients), tedy zejména děti. Dosud však u nás není k dispozici rekombinantní FIX. V roce 2010 tvořily rekombinantní přípravky FVIII asi 10 % celkové spotřeby FVIII v naší zemi.

Intravenózní substituce plazmatického nebo rekombinantního F VIII/FIX je podávána v režimu „on demand“ nebo jako „**léčba profylaktická**“.

Léčba „on demand“ je léčba „až se objeví krvácení“, v tomto režimu se lék podává, aby se zastavilo okamžité krvácení. Tato léčba je častější u lehkých či středních forem hemofilie, kde pacienti nemají tolik krvácivých epizod.

„Léčba profylaktická“ (profylaxe) je podávání faktoru krevního srážení v pravidelném intervalu, aby se předešlo krvácivé epizodě. Významná je především u těžkých hemofiliků, protože pravidelnou substitucí lze dlouhodobě zvýšit FVIII/IX a „z těžkého hemofilika se tak stane přechodně hemofilik střední“ a tím při vyšší hladině FVIII/IX nemusí dojít ke spontánním krvácivým epizodám. Pacient se tak může vyhnout opakovaným krvácením do kloubů, zejména velkých, a předejit tím vzniku závažných hemofilických artropatií. Pravidelná profylaxe je považována za ochrannou léčbu, snižující riziko a závažnost eventuálního krvácení. Dětský hemofilik v České republice na profylaxi krvácí asi 4x ročně, bez profylaxe asi 12 i vícekrát za rok. Pravidelná profylaktická léčba je primární nebo sekundární.

Primární pravidelná profylaxe je dlouhodobá nepřetržitá léčba, která začíná dříve, než dítě dosáhne dvou let věku a/nebo když u něj nastalo první kloubní krvácení (před jakýmkoliv postižením pohybového aparátu).

Sekundární pravidelná profylaxe je dlouhodobá nepřetržitá léčba, zahájená, když je dítě starší, a/nebo u něj proběhlo více závažných krvácení a/nebo pokud se převádí z léčby on demand na pravidelnou profylaxi.

V České republice je v současné době profylaxe u dětských hemofiliků zlatým standardem léčby, a to zejména u těžkých forem hemofilie. Průměrná dávka je kolem 25 IU FVIII/IX/kg 2–3x týdně. Jakákoliv substituční léčba hemofilika souvisí vždy s intravenózní aplikací léku.

Profylaxe u dětí tedy nutně souvisí s nácvikem autoaplikace (tj. podání léku rodičem nebo sám sobě do žíly), která obzvláště v mladším věku a u některých pak i v adolescentním věku není ze strany pacientů vždy vítána. Edukace zaměřená na nácvik autoaplikace probíhá in-

dividuálně v provozu ambulancí hemofilických center. Velmi žádané a úspěšné jsou edukační programy formou týdenního pobytu pro rodiny malých hemofiliků do 6 let a letního hemofilického tábora pro děti věku 6–16 let. Pokud nácvik intravenózní aplikace rodiče (a od určitého věku i samotní pacienti) zvládnou, pak je možná „**domácí léčba**“. To znamená vydání určitého množství léků na určitou dobu domů a profylaxe pak probíhá v domácím prostředí, což významně zvyšuje kvalitu života pacienta a jeho rodiny. U profylaxe a domácí léčby jde vždy o vzájemnou důvěru mezi lékařem a pacientem. Rodič/pacient aplikuje v domácím prostředí doporučené množství léku v předepsaných intervalech a nemusí několikrát týdně dojíždět do hemofilického centra. Navíc, pokud se přihodí krvácivá epizoda, rodič po telefonické konzultaci s hematologem může ihned podat potřebnou dávku léku. U krvácivých příhod je důležité podat první dávku co nejrychleji, nejlépe do hodiny od prvních obtíží, protože včasným podáním léčebné dávky se zamezí rozvoji významnějšího krvácení a i spotřeba léku je menší. Předpokladem domácí léčby je vždy dobrá spolupráce s rodinou a nemocným a ideálně nekomplikovaný průběh choroby.

Významnou součástí péče o hemofilika je **rehabilitace**. Jednak rehabilitace po krvácivé příhodě, kdy se cíleně rehabilituje kloub či lokalizace poškozená předchozím krvácením, ale i rehabilitace preventivní. V minulosti byl pohyb u hemofiliků v podstatě zapovězen, dnes jsou součástí hemofilických center „Laboratoře chůze“ a naopak jsou hemofilici vedeni ke zpevnění muskuloskeletárního aparátu pravidelným cvičením a plaváním. Do popředí se nyní u dětských hemofiliků dostávají motorické dovednosti úměrné vývoji dle věku. Zůstává však pravidlem, že pro hemofiliky nejsou vhodné kontaktní a zimní sporty.

Závěr

Zlatým standardem léčby dětských hemofiliků, zejména těžkých, je v současné době profylaktická léčba. Cílem profylaktické léčby je prevence vzniku hemofilické artropatie a tím zabránění invalidizace pacienta. Profylaxe, autoaplikace a domácí léčba vedou k významnému zlepšení kvality života osob s hemofilii a jejich rodin. Péče o hemofiliky se oproti minulosti přesuouvá do ambulantní sféry. Vyrůstá tak nová generace hemofiliků vedená k samostatnosti, sebeobsloužení a zodpovědnosti na základě vědomostí o limitech daných vlastní nemocí tak, aby profylaxe byla využívána, ne zneužívána.

Kvalita života dětí s hemofilii je v současné době srovnatelná s kvalitou života dětí zdravých.

*Tento článek vznikl za podpory projektu
OPVK Vzdělávací síť hemofilických center
(CZ.1.07/2.400/12.0048)*



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Literatura

1. Penka M, Tesařová E, a kol. Hematologie a transfúzní lékařství I., 2011: 244–245.
2. Brackmann HH, Effenberger W, Hess L, et al. Immune tolerance induction: a role for recombinant activated factor VII (rFVIIa)? Eur J Haematol 1998; (Suppl.)63: 18–23.
3. Giangrande PL. Adverse events in the prophylaxis of haemophilia. Haemophilia 2003; 9(Suppl. 1): 50–54.
4. Gouw SC, Van den Berg HM, Le Celsie S, et al. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia. A. J tromb Haemost. 2007; 5: 1383–1390.
5. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, et al. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. Haemophilia 2010; 16: 256–262.
6. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med, 2007; 357: 535–544.
7. Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, et al. A randomised clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Stud.) Journal of Thrombosis and Haemostasis 2011; 9: 700–710.
8. Gouw SC, Van der Bom JG, Auerswald G, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 2007; 109: 4693–4697.
9. Blatný J, Blažek B. Rekombinantní faktory krevního srážení v léčbě hemofilie. Postgraduální medicína 2012; 14(2): 211–214.

Článek doručen redakci: 21. 6. 2012

Článek přijat k publikaci: 20. 7. 2012

MUDr. Světlana Köhlerová

Oddělení dětské hematologie, Centrum pro trombózu a hemostázu, Hemofilické centrum
Dětská nemocnice – FN Brno
Černopolská 9, 613 00 Brno
skohlerova@fnbrno.cz