

Nové trendy v léčbě imunitní trombocytopenie v době pandemie COVID-19

New trends in the treatment of immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic

Žibřidová K.¹, Konířová E.², Košťál M.¹

¹ IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

² I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN: Léčba imunitní trombocytopenie (ITP) doznala v době pandemie COVID-19 některých změn. Kromě tradiční terapie první linie se v posledních letech dostává do popředí i terapie agonisty trombopoetinového receptoru a kombinace imunosupresivních terapií. I přesto se stále objevují výzvy v podobě refrakterních případů, které vyžadují agresivnější přístup či terapii novými preparáty mimo schválené indikace nebo v rámci studií. Probíhající pandemie COVID-19 a následný rozmach očkování jsou často jedinou dohledatelnou příčinou nových případů ITP diagnostikovaných v posledních dvou letech. Cílem tohoto článku je shrnout dosavadní léčebná doporučení a zároveň poukázat na nové terapeutické možnosti z posledních let, které zatím nejsou součástí platných guidelines.

KLÍČOVÁ SLOVA: imunitní trombocytopenie – COVID-19 – imunosupresivní terapie – TPO mimetika

SUMMARY: Treatment of immune thrombocytopenia (ITP) underwent certain changes during the COVID-19 pandemic. In addition to traditional first-line therapy, thrombopoietin receptor agonists therapy and combination of immunosuppressants have achieved a stronger position in recent years. Nevertheless, there are still refractory cases that require a more aggressive approach or the administration of the new targeted drugs outside the approved indications or studies. The COVID-19 pandemic itself and the subsequent boom in vaccination are often the only unequivocal causes of new cases of ITP diagnosed in the previous two years. The aim of this article is to summarize the current treatment recommendations and highlight possible new therapeutic options according to our single-centre experience.

KEY WORDS: immune thrombocytopenia – COVID-19 – immunosuppressive therapy – TPO receptor agonists

ÚVOD

Imunitní trombocytopenie (ITP) je autoimunitní onemocnění, charakteristické snížením počtu destiček v krevním obraze a obvykle jen mírným stupněm krvácení bez jiných patologických laboratorních nálezů. Mechanizmem je jednak zvýšená destrukce trombocytů v monocyto-makrofágovém systému po opsonizaci autoprotilátkami, buněčně podmíněná destrukce a negativně ovlivněná funkce megakaryocytů v kostní dřeni [1].

Dle etiologie může být ITP **primární** v případě, kdy není zjištěno jiné asociované onemocnění (nejčastěji autoimunitní), a **sekundární**. Mezi nejčastější infekce asociované s ITP patří virové hepatitidy (HBV, HCV), infekce *Helico-*

bacter pylori, HIV, CMV, EBV či parvovirus B19. Patologická imunitní reakce proti trombocytům je často spjata se systémovými onemocněními pojiva (systémový lupus erythematodes, antifosfolipidový syndrom), imunodeficity (běžný variabilní imunodeficit), lymfoproliferacemi či hyperthyreózou [2,3].

Na základě průběhu onemocnění je používáno dělení na **nově diagnostikovanou** (do 3 měsíců od diagnózy), **perzistentní** (3–12 měsíců od diagnózy) a **chronickou** ITP (déle než 12 měsíců od diagnózy) [1,2]. Toto dělení, platné od roku 2009, je dáno čistě arbitrárním rozhodnutím a nemá oporu ve vlastním onemocnění ani v terapeutických souvislostech a zároveň je problematické

z hlediska úhradových omezení některých léčebných linií. Hranici počátku ITP je navíc často obtížné stanovit, leckdy se pacient dostává k lékaři s výrazným poklesem destiček až pod $10 \times 10^9/l$ a krvácivými projevy, přičemž onemocnění mohlo chronicky probíhat po měsíce či roky.

DIAGNOSTIKA

Historicky byla ITP považována za diagnózu *per exclusionem*. Diagnóza ITP je nicméně přesně ohraničená – je pro ni typický zrychlený obrat produkce i destrukce trombocytů a jen minimální klinické příznaky – obvykle pramenící z mírného slizničního či kožního krvácení. Toto by mělo být během diagnostiky do-

kladováno. Zvýšenou, či alespoň zachovalou produkcí trombocytů lze ověřit pomocí vyšetření nezralé frakce trombocytů (alternativy retikulocytů u červené krevní řady) nebo cytologickým vyšetřením kostní dřeně, které je obzvláště důležité u starších pacientů, u nichž je nutné ji diferenciatně diagnosticky odlišit od myelodysplastického syndromu [4,5]. Při diagnostických pochybnostech lze na ITP pomýšlet, pokud podání destičkového koncentrátu nevede k očekávanému zvýšení počtu trombocytů v kontrolním krevním obraze vzhledem k jejich zkrácenému přežívání. Tento praktický postup není standardem v diagnostice, jeho alternativou je přímé vyšetření přežívání a destrukce trombocytů pomocí Indiem-značených trombocytů. Jde však o vyšetření, které není na většině pracovišť běžně dostupné. Ze sekundárních příčin trombocytopenie je vždy nutné vyloučit mikroangiopatickou hemolytickou anémii a pátrat po eventuální přítomnosti vyvolávajících faktorů – virové či jiné infekce, nádorového či autoimunitního onemocnění aj. [1].

IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE A PANDEMIE COVID-19

Virové infekce jsou mnohdy vyvolávajícím faktorem autoimunitních onemocnění. Probíhající pandemie COVID-19 v tomto není výjimkou. Léčba infekce SARS-CoV-2 však přináší u ITP hned několik výzev. Trombocytopenie je často přidružená k infekci COVID-19 a v akutní fázi je dána spotřebou destiček při poškození cévního mikroprostředí, produkcí sníženou přímým ovlivněním hematopoetických buněk či zvýšenou destrukcí na podkladě tvorby autoprotilátek a cirkulujících imunokomplexů [6]. Snížená hodnota krevních destiček je považována za negativní prognostický znak infekce [7]. K rozvoji imunitní trombocytopenie také může dojít, a to obvykle za více než 7 dní od začátku infekce (medián 14 dní) [8]. V případech těžšího průběhu infekce nejsou imunosupresiva, jež jsou běžně užívána v léčbě

ITP, vhodná, a tak je třeba použít spolehlivou a neimunosupresivní terapii. Nabízí se podání malé dávky kortikoidu (např. prednison 20 mg/den), intravenózních imunoglobulinů (IVIg) a/nebo zahájení terapie agonisty trombopoetického receptoru (TPO mimetiky) jako první linie terapie, ačkoli v případě zvolení TPO mimetik dochází k významnému zvýšení rizika trombotických komplikací. Na to je nutno pomýšlet a zvážit současné profylaktické zajištění nízkomolekulárním heparinem individuálně dle stavu nemocného po vzestupu trombocytů nad $30 \times 10^9/l$ [9]. Jinak často užívaná terapie protilátkou anti-CD20 (rituximab), která zamezí tvorbě protilátek destrukcí B-lymfocytů, může být v případě COVID-19 infekce vysloveně nevhodná. Očkování proti infekci COVID-19 není po jejím podání min. 6 měsíců doporučované [10]. Dalším významným rizikem spojeným s infekcí virem SARS-CoV-2 je vyšší četnost tromboembolických příhod především u pacientů s těžším průběhem onemocnění [11]. U pacientů s ITP je toto navíc umocněno obecně vyšším výskytem trombotických komplikací jednak vlivem samotného onemocnění, terapií (kortikoidy, agonisty trombopoetického receptoru, splenektomií), a jednak následným vzestupem trombocytů [12]. Podobné otázky přináší i vakcinace samotná. ITP může vzniknout de novo, nebo již existující ITP v remisi relabuje. Relaps ITP je udáván až v 12–17 % případů [13,14]. Zdá se ale, že tito pacienti obvykle velmi dobře reagují na standardní terapii kortikosteroidy [13,14]. Incidence je nicméně poměrně nízká a vakcína se i přes toto riziko doporučuje [14].

TERAPIE

Volba léčebného režimu vychází z tíže trombocytopenie, krvácivých projevů, rizik pacienta (*diabetes mellitus*, věk, pracovní zatížení, mobilita atd.), subjektivních stesků na jedné straně, kontraindikací a dostupnosti léků na straně druhé. Cílů léčby tak lze stanovit hned několik – obvykle to není pouze určení hodnoty

destiček, ale především zmírnění obtíží (krvácení, únavnost), zkrácení hospitalizace, navození trvalé odpovědi, snížení množství ambulantních kontrol nebo dojíždění, redukce nežádoucích účinků léčby, možnost vakcinace, redukce rizika infekcí a jiné. Z toho je zřejmé, že v měnícím se světě pandemie a nových léků nelze jen rigidně sledovat zavedená doporučení nebo úhradové podmínky, které jsou málokdy schopné reagovat na změny indikací či vlnu infekce COVID-19. Léčbu je nutné přizpůsobit cílům a zájmu pacienta, stejně tak jako dostupnosti, okolnostem či lékovým úhradám. Terapie ITP je řazena do následných linií, kdy standardem je začít lékem první volby a následně vybírat dle zkušeností pracoviště či možností pacienta některý z léků další linie. Při mírnější trombocytopenii (obvykle $> 30 \times 10^9/l$) a absenci krvácivých projevů je možné nemocné pouze sledovat.

LÉČBA PRVNÍ LINIE

Kortikosteroidy

V první linii léčby nadále dominují kortikosteroidy. Existuje zde možnost volby mezi tradičně užívaným methylprednisolonem a dexametazonem. V případě methylprednisolonu současná doporučení hovoří o maximální době 6 týdnů s úvodní dávkou 0,5–1 mg/kg/den vč. období s postupným snižováním dávky při vzestupu trombocytů. Při refrakteritě po 2–3 týdnech je doporučována rychlá destrukce a vysazení [2,3]. Dexametazon je podáván v dávce 40 mg/den po dobu 4 dnů v až třech cyklech [1,3]. Dlouhodobé výsledky se u jednotlivých léčiv výrazně neliší, nicméně u dexametazonu je popisováno rychlejší dosažení léčebné odpovědi [15]. Stále se ovšem můžeme setkávat s dlouhodobou kortikoterapií, leckdy po řadu měsíců či let. Tento přístup již doporučován není (i kdyby byl efektivní), naopak je kladen důraz na minimalizaci dávky a s tím spojených nežádoucích účinků [16]. Ve výjimečných případech lze připustit nízké dávky kortikosteroidů (prednison do 5 mg/den) dlouhodobě, pokud benefit pro pacienta

převažuje nad rizikem. Nežádoucí účinky jako nárůst hmotnosti, otoky, iritabilita, deprese, osteoporóza, poruchy spánku, ztenčení kůže či hypertenze jsou dle studií pro pacienty (na rozdíl od lékařů) více obtěžující než choroba samotná. Jediným dokladovaným nežádoucím účinkem kortikoterapie, který vnímá hůře lékař, je steroidní *diabetes* [17].

Intravenózní imunoglobuliny

Intravenózní imunoglobuliny (IVIg) i nadále zůstávají léčebnou modalitou v první linii při nutnosti promptního vstupu trombocytů u pacientů s aktivním závažným krvácením při těžké trombocytopenii v doporučené celkové dávce 2 g/kg podávané během 1–5 dní [1].

LÉČBA DRUHÉ LINIE

Ve druhé léčebné linii se v léčbě ITP nabízí široké spektrum preparátů s různými mechanismy účinku a různou silou doporučení. Většina těchto preparátů (především starší imunosupresiva) neprošla standardním procesem hodnocení podle principů medicíny založené na důkazech a jejich užití vychází z logických předpokladů a dlouhodobých zkušeností.

Agonisté TPO receptoru jsou v přední léčby druhé linie s nejvyšším stupněm doporučení. V České republice jsou k použití v léčbě chronické ITP momentálně schválené tři preparáty z této skupiny: romiplostim, eltrombopag a avatrombopag. Jedná se o novou generaci léků vyvinutých speciálně pro terapii ITP, které prošly řádným klinickým testováním [18,19]. Všechny preparáty vykazují srovnatelnou, velmi dobrou účinnost a nízký výskyt závažných nežádoucích účinků i při dlouhodobé terapii [20,21].

Eltrombopag je standardně podáván perorálně v dávce 25–75 mg 1× denně, podání je nutno oddělit od jídla pro interakci s antacidami, mléčnými výrobky a minerálními doplňky. **Romiplostim** je subkutánně aplikovaná injekce s frekvencí 1× týdně 1–10 µg/kg. Obě léčiva jsou tradičně podávána dlouhodobě, ačkoli přibývají data o udržení remise i po jejich vysazení. U pacientů, kde dojde

k selhání léčby jednoho preparátu, je doporučována výměna za jiné TPO mimetikum s poměrně vysokou šancí na dosažení odpovědi [20]. Jsou vhodným neimunosupresivním doplňkem kombinovaných režimů terapie.

Mimo toto indikační omezení byla léčiva vyzkoušena také v první linii léčby. TPO mimetika fungují již v časných stádiích ITP, obvykle dokonce lépe než v pozdějších [22]. V období pandemie COVID-19 u obecně problematické imunosupresivní terapie nezbylo než překročit indikační práh a podávat TPO mimetika v dřívějších fázích onemocnění. Mají totiž vysokou spolehlivost (léčebné odpovědi je dosaženo až v 88 %) [18,23–26] a lze je podávat dlouhodobě.

Romiplostim u nově diagnostikované ITP v recentně publikovaných studiích dosáhl léčebné odpovědi až v 86 % [26] a setrvalé remise 32–53 % [24,27]. Přibližně u třetiny nemocných s nově diagnostikovanou ITP, kteří byli léčeni romiplostimem, mohla být ukončena či redukována konkomitantní terapie (nejčastěji kortikosteroidy) [24].

Také **eltrombopag** se ukazuje jako efektivní léčebná modalita i u nově diagnostikované ITP. Ve dvou studiích v kombinaci s pulzním dexametazonem vedl k odpovědi u 75–88 % nemocných a setrvalé remise dosáhlo 56,5–88 % zúčastněných [28,29]. TPO mimetika by se tak mohla stát vhodným doplňkem indukční terapie ITP.

Mezi preparáty, které nejsou primárně vyvinuty pro terapii ITP, ale mají dlouhodobé a silné důkazy efektivity, patří již zmiňovaný **rituximab**, anti-CD20 protilátka, cílící na produkci autoprotilátek B-lymfocyty. Standardní dávkování je 375 mg/m² ve čtyřech cyklech s odstupem 1 týdně, i když existují i data podporující podání nižší dávky [3,30], účinek byl prokázán i ve schématu 4× 100 mg v týdenních intervalech [32]. Přes počáteční dobrou léčebnou odpověď je dlouhodobé remise dosaženo u 20–30 % léčených [31]. Výhodnější je opět podání v kombinaci s kortikoidem (4denní pulz dexametazonu s následnou detrakcí

prednisonu do 28 dní) s léčebnou odpovědí 67,7 % v 1 roce (vs. 19,4 % při monoterapii kortikosteroidem) [32] či s TPO mimetikem [33]. Rituximab bývá také součástí léčby s lymfoproliferacemi asociovaných imunitních cytopenií (AIHA, ITP) – např. v režimech R-COP (rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison) či RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) [34]. Tyto režimy ale mohou znamenat pro pacienta nepříjemnou myelotoxickou zátěž a jejich užití je obvykle spojeno s léčbou primární lymfoproliferace.

Imunosupresivní léčba

Imunosupresiva nebo cytostatika jsou obvyklou léčbou druhé linie, zvláště u pacientů, kde nelze zvažovat splenektomii, nebo ji pacient odmítá.

Jde o léky s méně silnými důkazy účinnosti, jako jsou azathioprin, cyklosporin A, cyklofosfamid, danazol, dapsone, **mykofenolát mofetil** (MMF) či vinkristin (tab. 1). Prokázanou účinnost na malém souboru pacientů má kombinace imunosupresiv – azathioprin, cyklosporin a MMF. Dle studie z roku 2010, trvající přes 24 měsíců, s touto terapií 74 % výrazně předlžených pacientů s chronickou ITP dosáhlo odpovědi s jen mírnou reverzibilní lékovou toxicitou [35].

Slibné výsledky s přijatelnou toxicitou ukázala také práce Gudbrandsdottir et al. analyzující kombinaci TPO mimetika (romiplostim/eltrombopag), IVIg a imunosupresiva (volba mezi MMF a cyklosporinem). U 72 % z kohorty pacientů s refrakterní ITP vedla podávaná kombinace k dosažení léčebné odpovědi a u 54 % z nich bylo možné snížit či vysadit TPO mimetikum [36].

Recentně publikovaná práce britské skupiny ukazuje slibný efekt MMF již v první léčebné linii. Tento preparát byl srovnáván v kombinaci s kortikoidem oproti standardní léčbě kortikosteroidy v monoterapii. Ve skupině léčené s MMF dosáhlo remise 91,5 % pacientů (vs. 63,9 % při monoterapii kortikosteroidy) a léčebnou odpověď udrželo 78 % nemocných (vs. 56 % v kontrolní skupině),

Tab. 1. Možnosti léčby ITP 2. linie. Upraveno podle [2,3].

Léčivo:	Doporučené dávkování:	Třída doporučení / úroveň důkazů:	
rituximab	375 mg/m ² /4x po týdnu	B / IIa	
TPO mimetika	romiplostim	1–10 µg/kg/týdně	
	eltrombopag	25–75 mg/denně	A / Ib
	avatrombopag	20–40 mg/denně	
fostamatinib	200–300 mg/denně	A / Ib	
azathioprin	50–200 mg/denně		
cyklofosamid	50–200 mg/denně		
cyklosporin A	3–6 mg/kg/denně		
danazol	200–800 mg/denně	B / IIa–III	
dapson	50–100 mg/denně		
mykofenolát mofetil	500–2 000 mg/denně		
vinka alkaloidy	vinkristin	1–2 mg/2–4x týdně	
	vinblastin	10 mg/1–3x týdně	

ITP – imunitní trombocytopenie, TPO – trombopoetin

což jsou příznivější výsledky než v dosud publikovaných studiích s monoterapií kortikosteroidy. Medián sledování byl 18 měsíců [37].

V první linii léčby ITP tedy dochází k postupnému posunu od monoterapie k vícesložkové kombinované terapii, zahrnující různé působící preparáty s cílem zkrátit dobu hospitalizace a riziko krvácení, snížit množství nežádoucích účinků a dosáhnout dlouhodobé odpovědi s možností vysazení léčby. Pravděpodobnost dosažení dlouhodobé remise se snižuje s prodlužující se dobou trvání onemocnění [20,26]. Prognostický marker, který by identifikoval rizikové pacienty profitující z kombinovaných terapií, zatím není k dispozici.

Cílená léčba

Nadějí blízké budoucnosti jsou nově se vyvíjející cílené preparáty. Patří k nim např. **fostamatinib**, inhibitor splenické tyrosinkinázy (Syk), ovlivňující imunitní regulaci, proliferaci a diferenciaci buněk, fagocytózu a přes B buněčný receptor také produkci protilátek. Jeho účinnost byla prokázána v placebem kontrolované studii u výrazně předléčených pacientů s chronickou refrakterní ITP

(setrvalá remise u 18 vs. 1 %) bez závažnějších nežádoucích účinků (arteriální hypertenze, průjem). Pozitivními prediktory dosažení léčebné odpovědi byly počet trombocytů před léčbou mezi 15–30×10⁹/l a přítomnost autoprotilátek proti trombocytům [38]. Na základě výsledků studií FIT1 a FIT2 je fostamatinib od roku 2018 schválen americkou FDA k terapii chronické ITP u pacientů refrakterních k předchozí léčbě [2,3]. Lék je v České republice dostupný a má úhradu v terapii chronické ITP od 1. 7. 2022.

V léčebném hodnocení jsou další molekuly – od ibrutinibu odvozený **rilzabrutinib**, kovalentní selektivní reverzibilní inhibitor Brutonovy kinázy 2. generace. Rilzabrutinib nijak neovlivňuje destičkové funkce a díky vysoké selektivnosti má i minimum nežádoucích účinků. V dávce 400 mg 2x denně byla ověřena jeho účinnost u pacientů s ITP se selháním předchozích linií léčby, k léčebné odpovědi došlo u 39 %. Nemocní se setrvalou odpovědí pokračují v léčbě v rámci prodloužené fáze studie se zatím slibnými výsledky [39,40]. **Rozanolixizumab** je subkutánně podávána humanizovaná monoklonální protilátka proti neonatálnímu Fc receptoru s cílem od-

stranění antitrombocytárních autoprotilátek. Dle studie druhé fáze na 66 nemocných s perzistentní a chronickou ITP se jedná o preparát s promptním efektem na hodnoty trombocytů bez výraznějších nežádoucích účinků, nicméně s poměrně krátkou dobu trvající remisí [41]. Tentýž mechanismus působení a obdobné výsledky ve studii druhé fáze nabízí také intravenózně podávaný **efgartigimod** [42].

Chirurgická léčba

Splenektomie jakožto chirurgický způsob odstranění centra tvorby autoprotilátek a hlavního místa destrukce trombocytů [43] byla použita jako první léčebný přístup ITP v roce 1916 [44]. V současnosti je její role odsunuta do stále pozdějších fází onemocnění ve 2. linii léčby a je vyhrazena pro pacienty s nemocí rezistentní na předchozí léčebné modality s odstupem alespoň 12 či lépe 24 měsíců od diagnózy [1–3]. Setrvalé léčebné odpovědi po zákroku dosahuje 68 % nemocných, nicméně u 19 % se efekt nedostaví vůbec. Pacienti jsou naopak ve zvýšeném riziku komplikací, jednak chirurgických (12,8 %), ale především infekčních. Jako prevence infekce zejména opouzdřenými mikroby (OPSI syndrom) je pacientům podstupujícím splenektomii doporučena vakcinace proti chřipce, pneumokokům, hemofilům a meningokokům a po samotném výkonu někdy i antibiotická profylaxe [45,46]. Pro závažná rizika a rozšiřující se možnosti konzervativní léčby je od splenektomie čím dál více upouštěno.

ZÁVĚR

Imunitní trombocytopenie i nadále přes rozvoj nových preparátů zůstává onemocněním bez jednoznačného univerzálního spolehlivého léčebného přístupu. Problémem jsou pacienti s výraznými klinickými obtížemi nedosahující léčebné odpovědi ani po podání více různých preparátů. V době pandemie infekce COVID-19 jsou navíc problematické časté návštěvy zdravotnického zařízení a samotná imunosupresivní te-

rapie, ovlivňující jednak průběh přírodné infekce SARS-CoV-2, ale také mající negativní dopad na efekt vakcinace. Pro vysokou efektivitu bez výrazného imunopresivního účinku se nabízí do budoucna/mimo schválené indikace podání TPO mimetik již v první léčebné linii, při současné infekci COVID-19 je však nutné brát v potaz zvýšení rizika trombózy. Výhledově se jeví jako nadějně využití kombinované léčby jak v první, tak v následné linii. Současné terapeutické zacílení několika patofyziologických mechanismů již v začátku onemocnění zřejmě vede k vyššímu procentu setrvalých remisí a následné redukci či vysazení léčby. Přes počáteční zvýšení nákladů na léčbu v první linii by tento přístup mohl být ekonomicky výhodnější při absenci nutnosti chronické terapie, snížení počtu hospitalizací a ambulantních kontrol, a v neposlední řadě by také mohl zajistit zlepšení kvality života nemocných při dosažení dlouhodobé remise nemoci.

LITERATURA

- Kozák T, Čermák J, Červinek L, et al. Doporučení ČHS pro diagnostiku a léčbu imunitní trombocytopenie (ITP). *Transfuzie Hematol dnes*. 2017;23(3):158–169.
- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Advances*. 2019;3(23):3829–3866.
- Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances*. 2019;3(22):3780–3817.
- Ali I, Graham C, Dempsey-Hibbert NC. Immature platelet fraction as a useful marker in the etiological determination of thrombocytopenia. *Exp Hematol*. 2019;78:56–61.
- Jeon K, Kim M, Lee J, et al. Immature platelet fraction: A useful marker for identifying the cause of thrombocytopenia and predicting platelet recovery. *Medicine*. 2020;99(7):e19096.
- Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1205–1208.
- Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1469–1472.
- Mahévas M, Moulis G, Andres E, et al. Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series. *Br J Haematol*. 2020;190(4):e224–e229.
- Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol*. 2020;189(6):1038–1043.
- Kant S, Kronbichler A, Salas A, Bruchfeld A, Geetha D. Timing of COVID-19 vaccine in the setting of anti-CD20 therapy: a primer for nephrologists. *Kidney Int Rep*. 2021;6(5):1197–1199.
- Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res*. 2020;192:152–160.
- Swan D, Newland A, Rodeghiero F, Thachil J. Thrombosis in immune thrombocytopenia – current status and future perspectives. *Br J Haematol*. 2021;194(5):822–834.
- Lee EJ, Beltrami Moreira M, Al-Samkari H, et al. SARS-CoV-2 Vaccination and immune thrombocytopenia in de novo and pre-existing ITP patients. *Blood*. 2022;139(10):1564–1574.
- Kuter DJ. Exacerbation of immune thrombocytopenia following COVID-19 vaccination. *Br J Haematol*. 2021;195(3):365–370.
- Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2016;3(10):e489–e496.
- Cuker A, Liebman HA. Corticosteroid overuse in adults with immune thrombocytopenia: Cause for concern. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(6):e12592.
- Guidry JA, George JN, Vesely SK, Kennison SM, Terrell DR. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: patient and hematologist perspectives. *Eur J Haematol*. 2009;83(3):175–182.
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395–403.
- Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763):393–402.
- Lozano ML, Mingot-Castellano ME, Perera MM, et al. Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia. *Sci Rep*. 2019;9(1):16680.
- Arnall JR, DiSogra KY, Downing L, Elmes JB, Tran T, Moore DC. Comparative utilization and efficacy of thrombopoietin receptor agonists in relapsed/refractory immune thrombocytopenia. *Am J Ther*. 2021;28(5):e525–e530.
- González-López TJ, Fernández-Fuertes F, Hernández-Rivas JA, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. *Int J Hematol*. 2017;106(4):508–516.
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2237–2247.
- Skopec B, Sninska Z, Tzvetkov N, et al. Effectiveness and safety of romiplostim among patients with newly diagnosed, persistent and chronic ITP in routine clinical practice in central and Eastern Europe: an analysis of the PLATON study. *Hematology*. 2021;26(1):497–502.
- Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113(10):2161–2171.
- Kuter DJ, Newland A, Chong BH, et al. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. *Br J Haematol*. 2019;185(3):503–513.
- Snell Taylor SJ, Nielson CM, Breskin A, et al. Effectiveness and safety of romiplostim among patients with newly diagnosed, persistent and chronic immune thrombocytopenia in European clinical practice. *Adv Ther*. 2021;38(5):2673–2688.
- Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Jaime-Pérez JC, et al. Eltrombopag and high-dose dexamethasone as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia in adults. *Blood*. 2014;123(25):3906–3908.
- Zhang L, Zhang M, Du X, Cheng Y, Cheng G. Safety and efficacy of eltrombopag plus pulsed dexamethasone as first-line therapy for immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020;189(2):369–378.
- Mahévas M, Ebbo M, Audia S, Bonnotte B, Schleinitz N, Durand JM, et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2013;88(10):858–861.
- Červinek L, Černá O, Čaniga M, et al. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice. *Int J Hematol*. 2012;96(5):594–599.
- Li Z, Mou W, Lu G, et al. Low-dose rituximab combined with short-term glucocorticoids up-regulates Treg cell levels in patients with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2011;93(1):91–98.
- Zhou H, Xu M, Qin P, et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood*. 2015;125(10):1541–1547.
- Hasan A, Michel M, Patel V, et al. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: Three dif-

ferent regimens. *Am J Hematol.* 2009;84(10):661–665.

35. Arnold DM, Nazi I, Santos A, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010;115(1):29–31.

36. Gudbrandsdottir S, Leven E, Imahiyebo A, Lee CS, Bussel J. Combination of thrombopoietin receptor agonists, immunosuppressants and intravenous immunoglobulin as treatment of severe refractory immune thrombocytopenia in adults and children. *Br J Haematol.* 2020;189(2):e37–e40.

37. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, et al. Mycophenolate mofetil for first-line treatment of immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021;385(10):885–895.

38. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol.* 2018;93(7):921–930.

39. Kuter DJ, Tzvetkov N, Efraim M, et al. Updated phase I/II safety and efficacy results for oral bruton tyrosine kinase inhibitor rilzabrutinib in patients with relapsed/refractory immune thrombocytopenia. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):14.

40. Kuter DJ, Bussel JB, Cooper N, et al. LUNA3 Phase III multicenter, double-blind, ran-

domized, placebo-controlled trial of the oral BTK inhibitor rilzabrutinib in adults and adolescents with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):1010.

41. Robak T, Kaźmierczak M, Jarque I, et al. Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances.* 2020;4(17):4136–4146.

42. Newland AC, Sánchez-González B, Rejtő L, et al. Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2020;95(2):178–187.

43. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood.* 2018;131(11):1172–1182.

44. KAZNELSON, Paul. Verschwinden der hamorrhagischen diathese bei einem fälle von essentieller thrombopenie (frank) nach milzexstiparation: Splenogene thrombolytische purpura. *Wien Klin Wochenschr* 1916;29:1451.

45. Kosina P, Blechová Z, Koteš J, et al. Doporučený postup péče o pacienty s porušenou či zániklou funkcí sleziny (hyposplenismem/asplenií). *Klin Mikrobiol Inf Lek.* 2019;25(1):20–27.

46. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet.* 2011;378(9785):86–97.

PODÍL AUTORŮ NA RUKOPISU

KŽ – příprava rukopisu

EK – korekce a revize rukopisu

MK – korekce a revize rukopisu

PODĚKOVÁNÍ

Tento výstup vznikl v rámci projektu Cooperatio, vědní oblasti ONCO. Práce byla podpořena programem RVO (MZO 00179906).

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

K.Ž. nemá v souvislosti s tématem článku žádný střet zájmů. M.K. a E.K. deklarují potenciální konflikt zájmů – přednášková sdělení podpořená farmaceutickými firmami Novartis, Amgen (M.K., E.K.) a SOBI (E.K.).

Doručeno do redakce dne: 5. 4. 2022.

Přijato po recenzi dne: 6. 6. 2022.

MUDr. Kateřina Žibřidová

IV. interní hematologická klinika

LF UK a FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: zibridova.katerina@fnhk.cz

KLOUBNÍ ZDRAVÍ A NEFAKTOROVÁ PROFYLAXE HEMOFILIE A. CO VÍME A CO SE DOMNÍVÁME?

V rámci 8. národního kongresu České společnosti pro trombózu a hemostázu proběhlo sympozium společnosti Roche s názvem „Kloubní zdraví a nefaktorová profylaxe hemofilie A. Co víme a co se domníváme?“. Panel odborníků složený ze specialistů v oblasti hematologie, ortopedie, fyzioterapie a matky malého hemofilika – rehabilitační lékařky, se zabýval různými aspekty kloubního zdraví se zvláštním důrazem na profylaxi krvácivých příhod v kontextu nefaktorové terapie. Diskusi moderovala MUDr. Ester Zápotočká (FN Motol, Praha).

Definice kloubního zdraví

V úvodu zaznělo od všech účastníků jejich pojetí definice kloubního zdraví. Panelisté uváděli různé definice kloubního zdraví, všichni se však shodli na anatomicky a fyziologicky normálním kloubu bez krvácení, bolesti, omezení v rozsahu pohybu a aktivitách, které si pacient přejí dělat.

Jak souhrnem uvedla MUDr. Zápotočká, přesná definice kloubního zdraví neexistuje¹, jedná se o velmi komplexní entitu. Pro posuzování kloubního zdraví se v klinické praxi nejčastěji používá nástroj HJHS (Hemophilia Joint Health Score), zobrazovací metody a hodnocení úrovně aktivity a kvality života související se zdravím podle WHO.²⁻⁴

Cíle profylaktické léčby hemofilie⁵

Hlavním cílem profylaktické léčby hemofilie je předcházet krvácivým epizodám, zvláště do kloubů, a umožnit lidem s hemofilií žít zdravý a aktivní život včetně fyzických a společenských aktivit, a tím dosáhnout kvality života srovnatelné s běžnou populací.

Kazuistika pacienta s hemofilií a kloubním krvácením

MUDr. Věra Geierová (ÚHKT, Praha) popsala 38letého muže s těžkou formou hemofilie A bez přítomnosti inhibitoru FVIII, který zahájil profylaktickou léčbu ve 23 letech, kdy už za sebou měl převážně ponáhamová a pouřazová krvácení do hlezna a lokte. Postupně se dávka koncentráту FVIII eskalovala pro opakovanou spontánní krvácení do pravého hlezna. Klinicky manifestovaná hemofilická artropatie hlezenních kloubů byla

potvrzena na magnetickou rezonanci v roce 2018. Pacient odmítá intenzivnější profylaxi, v současném léčebném režimu se necítí omezený v běžném životě. MUDr. Študentová (Viscerum, Plzeň), jež je matkou tříletého dítěte s hemofilií, doplnila svůj pohled a popsala velmi těžkou situaci rodičů, kteří se museli naučit ošetřovat klouby poškozené krvácením a zároveň se vyrovnávat s úzkostí z dalšího vývoje onemocnění dítěte.

Kloubní krvácení z pohledu ortopeda

MUDr. Radovan Kubeš (FN Bulovka, Praha) uvedl, že neexistuje definitivní limit počtu přípustných hemartróz, kvůli individuálním rozdílům mezi pacienty v zánětlivé odpovědi na krvácení. Mění se paradigma léčby – již nestačí jen snižovat počet hemartróz, cílem by mělo být dosažení nulového počtu hemartróz.⁶ Dále vysvětlil odlišnost v patofyziologii hemofilické a nehemofilické artropatie.

Komplikace operačních výkonů⁷

Je známou skutečností, že totální endoprotézy jsou u hemofiliků zatíženy mnohem větším počtem infekčních komplikací včetně komplikací pozdních, a to i v odstupu několika let od výkonu. Např. riziko periprotetických kloubních infekcí (PJI) po totální artroplastice kolene (TKA) v běžné populaci je méně než 1 %, avšak průměrná míra infekce po TKA u pacientů s poruchami krevního srážení představuje 7,1 %. Někteří autoři dokonce uvádějí míru PJI až 17 %. Intravenózní aplikace bílkoviny třikrát týdně u hemofilika může být zatěžující pro imunitní systém. Samotný žilní vstup je pak jedním z rizikových faktorů pro rozvoj bakteriémie. Tyto faktory jistě sehrály významnou roli ve vývoji inovativních léků překonávajících limity intravenózního podání.

Reference: 1. Ribeiro, T., et al. (2019). "Developing a new scoring scheme for the Hemophilia Joint Health Score 2.1." *Res Pract Thromb Haemost* 3(3): 405-411. WFH Guidelines 2020. 2. Guedes, V. G., et al. (2021). "Monitoring the joint health of patients with haemophilia in a middle-income country: Considerations on the use of the Haemophilia Joint Health Score." *Haemophilia* 27(2): e267-e269. 3. Smejkal P. Konsenzuální doporučení Českého národního hemofiliického programu (ČNHP) pro dia gnostiku a léčbu pacientů s hemofilií, vydání 3., rok 2021. 4. Gooding, R., et al. (2021). "Asymptomatic Joint Bleeding and Joint Health in Hemophilia: A Review of Variables, Methods, and Biomarkers." *J Blood Med* 12: 209-220. 5. SRIVASTAVA, Alok, Elena SANTAGOSTINO, Alison DOUGALL, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* [online]. [cit. 2020-08-04]. DOI:10.1111/hae.14046. ISSN 1351-8216. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.14046>. 6. Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A, et al. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too Haemophilia 2014;20:459-463. 7. Mortazavi, S. J., et al. (2020). "Total Knee Arthroplasty in Patients with Hemophilia: What Do We Know?" *Arch Bone Jt Surg* 8(4): 470-478. 8. CALLAGHAN, Michael U. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with/without FVIII inhibitors from the HAVEN 14 studies. *Blood* [online]. 2020. 1-39 [cit. 2021-01-15]. Dostupné z: doi:10.1182/blood.202009217/1794713/blood.202009217. 9. Pitukcheewanont P, Panyasavatsut N, Feuille M. Physical activity and bone health in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2010 Mar-Apr;7(3):275-82. PMID: 20526241. 10. Weaver PS, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016 Apr;27(4):1281-1386. doi: 10.1007/s00198-015-3440-3. 11. Manco-Johnson M., et al. ISTH 2021; ústní prezentace OC 49.2.

HEMLIBRA 30 mg/ml injekční roztok, HEMLIBRA 150 mg/ml injekční roztok – Zkrácená informace o přípravku • Účinná látka: emicizumab. Držitel rozhodnutí o registraci: Roche Registration GmbH, Grenzach - Wyhlen, Německo. Registrační číslo: EU/1/18/1271/001-004. **Indikace:** Přípravek Hemlibra je indikován k rutinní profylaxi krvácivých epizod u pacientů s hemofilií A s inhibitorem faktoru VIII a u pacientů s těžkou hemofilií A (vrozený deficit koagulačního faktoru VIII, FVIII < 1 %) bez inhibitoru faktoru VIII. Přípravek Hemlibra mohou používat všechny věkové kategorie. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušeností s léčbou hemofilie a/nebo krvácivých poruch. Před prvním dávkem přípravku Hemlibra musí být ukončena léčba (včetně rutinní profylaxe) bypassovými přípravky. Profylaxe faktorem VIII (FVIII) může pokračovat během prvních 7 dnů léčby přípravkem Hemlibra. Doporučená dávka je 3 mg/kg jednou týdně během prvních 4 týdnů (nasycovací dávka), po kterých následuje udržovací dávka buď 1,5 mg/kg jednou týdně, nebo 3 mg/kg každé dva týdny, nebo 6 mg/kg každé čtyři týdny, všechny dávky podávané formou subkutánní injekce. Režim nasycovací dávky je vždy stejný bez ohledu na režim udržovací dávky. Při sestavování celkového objemu dávky pro podání nesmíte různé koncentrace roztoku Hemlibra (30 mg/ml a 150 mg/ml). Nepodávejte objem větší než 2 ml na injekci. Přípravek Hemlibra je určen k dlouhodobé profylaktické léčbě. Nejsou doporučeny žádné úpravy dávkování přípravku Hemlibra. Přípravek Hemlibra je určen pouze k subkutánnímu použití a musí být aplikován pomocí vhodné aseptické techniky. Během léčby přípravkem Hemlibra mají být jiné léčivé přípravky k subkutánní aplikaci aplikovány přednostně v jiných místech. Přípravek Hemlibra je určen k používání pod vedením zdravotnického pracovníka. Po důkladném zaškolení v aplikaci subkutánní injekce jej může aplikovat pacient nebo pečovatel, uzná-li to lékař za vhodné. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Imunogenita:** U pacientů s klinickými projevy ztráty účinnosti (např. nárůst počtu průlomových krvácivých příhod) je třeba okamžitě zhodnotit etiologii a při podezření, že příčinou jsou neutralizující protilátky proti emicizumabu, je třeba zvážit jiné možnosti léčby. **Významné interakce:** Nebyly provedeny žádné adekvátní ani dostatečně kontrované interakce. Klinické zkušenosti naznačují, že emicizumab interaguje s aPCC. Emicizumab zvyšuje koagulační potenciál; dávka FVIIa nebo FVIII potřebná k zajištění hemostázy může být proto nižší než bez profylaxe přípravkem Hemlibra. Zkušenosti se současným podáváním antifibrinolytik s aPCC nebo rFVIIa u pacientů léčených emicizumabem jsou omezené. Při podávání systémových antifibrinolytik v kombinaci s aPCC nebo rFVIIa u pacientů léčených emicizumabem je však třeba vzít v úvahu možnost trombotických příhod. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejzávažnějšími nežádoucími účinky hlášenými v klinických studiích s přípravkem Hemlibra byly trombotická mikroangiopatie (TMA) a trombotické příhody včetně trombózy kavernózního svalu (CST) a trombóza povrchových žil s kožní nekrózou. Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených přípravkem Hemlibra byly reakce v místě vpichu, bolest kloubů a bolest hlavy. Celkem tři pacienti na profylaxi přípravkem Hemlibra v klinických studiích ukončili léčbu kvůli nežádoucím účinkům, ke kterým patřila TMA, kožní nekróza současně s povrchovou tromboflebitidou a bolest hlavy. **Druh obalu a dostupná balení:** Injekční lahvička 3ml. Hemlibra s koncentrací 30 mg/ml obsahuje emicizumabum 30 mg v 1 ml injekčního roztoku. Injekční lahvička 3ml. Hemlibra s koncentrací 150 mg/ml obsahuje emicizumabum 60 mg v 0,4 ml injekčního roztoku, nebo obsahuje emicizumabum 105 mg v 0,7 ml injekčního roztoku, nebo obsahuje emicizumabum 150 mg v 1 ml injekčního roztoku. Balení obsahuje vždy jednu injekční lahvičku. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Neotevřená injekční lahvička lze po vyjmutí z chladničky uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) až po dobu 7 dnů kumulativně. Chraňte před mrazem a před světlem. **Datum poslední revize textu:** 10.3.2022.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoliv podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/ nebo na [nahlasit-nezadouc-ucinek](mailto:nahlasit-nezadouc-ucinek@roche.com).

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek Hemlibra je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz www.sukl.cz. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Hemlibra, nebo na adrese Roche s.r.o., Sokolovská 685/136f, 18600 Praha 8, Tel: +420 220382111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 383 111, www.roche.cz



IM-02-00002339

MUDr. Študentová potvrdila velkou výhodu podkožního podávání léčiva pro rodiče dítěte trpícího hemofilií. I když dítě utíká, vždy se dá chytnout kožní řasa a je možno lék podat. Další výhodou vidí ve stabilní koncentraci emicizumabu, která je dle jejího názoru naprosto dostatečná pro ochranu před krvácením při běžných aktivitách.

Fyzioterapie hemofilických pacientů

Mgr. Marie Katzerová (Dětská FN Brno) uvedla, že pohyb je třeba vnímat jako důležitou součást života celé populace včetně pacientů s hemofilií. Nové léčebné postupy přinášejí více bezpečí pro děti nejen v pohybových aktivitách a snižují úzkost rodičů.

Co se týče rehabilitace po operačních výkonech, jsou mezinárodní doporučení bohužel velmi opatrná a uvádí se, že k zahájení rehabilitace po operaci by mělo dojít cca až po 5 dnech od výkonu. Pokud jsou však pacienti dobře profylakticky zaléčeni, mohou být považováni z hlediska rehabilitace za zdravé a rehabilitace může probíhat de facto stejně jako u běžné populace.

MUDr. Geierová doplnila své zkušenosti z pracoviště ÚHK, kde je proškolený fyzioterapeut přítomen přímo na pracovišti a je v kontaktu s pacienty, kteří docházejí na pravidelnou fyzioterapii a jsou instruováni k samostatnému cvičení.

Diskusi na toto téma uzavřel MUDr. Kubeš, který uvedl, že rehabilitaci hemofiliků lze rozdělit v podstatě na tři oblasti: bezprostřední pooperační rehabilitaci, rehabilitaci po akutní hemartroze a kondiční rehabilitaci. Zásadní podmínkou úspěšné rehabilitace je vždy adekvátní hematologická léčba.

Inovativní terapie v léčbě hemofilie A

MUDr. Zápotocká nastínila směr a cíle inovativních terapeutických postupů, což je ještě větší snížení počtu krvácivých příhod, nižší frekvence a pohodlnější způsob podání. Léčba již dostupnou nefaktorovou léčbou vede k dosažení dobré hemostázy bez nutnosti podávání chybějícího faktoru.⁸ Další výzkum léčby je zaměřen na nalezení dalších alternativních cílů pro obnovení srážlivosti a genovou terapii.

▼ Emicizumab – data z následné analýzy registračních studií⁸

MUDr. Věra Geierová uvedla, že emicizumab byl registrován na základě výsledků studií HAVEN 1–4. V loňském roce byla publikována souhrnná analýza těchto studií (N = 400), která prokázala, že většina pacientů dosáhla nulové míry léčených krvácení (82,4%). Medián doby expozice byl více než 2 roky.

Jedna ze subanalýz byla zaměřena i na hodnocení kloubního zdraví. Celkově bylo hodnoceno 226 pacientů s postižením alespoň jednoho cílového kloubu při vstupu do studie. Emicizumab byl užíván profylakticky nejméně 52 týdnů. Kloubní obtíže odezněly u 95,1 % cílových kloubů a 89,4 % pacientů mělo nulový počet krvácení do cílových kloubů. Odeznění kloubních obtíží bylo definováno jako ≤ 2 spontánní nebo traumatické případy krvácení během 12 měsíců.

Vliv fyzické aktivity na stav pohybového aparátu⁹

MUDr. Ester Zápotocká zdůraznila, že je nezbytné podporovat pohybovou aktivitu u dětí a dospívajících tak, aby bylo dosaženo maxima v kostní hmotě, aby kosti zůstávaly silné i po ztrátě hustoty v pozdějším životě. Pro správný rozvoj kostní hmoty jsou naprosto zásadní první dvě dekády života.¹⁰ V dřívějších dobách bylo běžné omezování hemofiliků v pohybu, což mohlo vést k suboptimální denzitě kostní hmoty. Podávání inovativních léků by se mělo zahájit co nejdříve, aby byla umožněna pravidelná fyzická aktivita.

Nedávno publikovaná práce (Manco-Johnson, ISTH 2021)¹¹ věnující se metabolismu kostí pacientů užívajících emicizumab přináší první náznaky odpovědi na otázku, zda bude emicizumab pro metabolismus kostí postačovat. Byly porovnávány hodnoty kostních biomarkerů před podáním emicizumabu a po převedení na emicizumab. Výsledky potvrzují, že kostní markery při léčbě emicizumabem nejsou přinejmenším horší než při profylaktickém podávání faktoru VIII, a mohou být v některých parametrech i o něco lepší.

Shrnutí a závěr

Udržení co nejlepšího kloubního zdraví u pacientů s hemofilií není nedostižným cílem, protože máme k dispozici účinnou preventivní léčbu, která může být zahájena již v časném věku a může pokračovat až do stáří. Nový léčebný režim také podporuje adherenci pacienta, která je pro úspěšnost léčby klíčová.

Efektivní profylaxe umožňuje aktivnější životní styl s prevencí narušení kostního zdraví spojeného s inaktivitou. U již poškozených kloubů nastaví příznivou výchozí situaci pro optimální rehabilitaci. Snižuje výskyt kloubního krvácení a všech komplikací s ním spojených a díky ní může být naplněna nová WFH definice přínosu profylaxe pro běžný život hemofiliků.



HEMLIBRA® – CESTA K NULOVÉMU KRVÁCENÍ