

Hemolytická nemoc plodu a novorozence

Haemolytic disease of the foetus and new-born

Kostrouchová H.¹, Tylečková J.¹, Gerychová R.²

¹ Transfuzní a tkáňové oddělení, FN Brno

² Gynekologicko-porodnická klinika FN Brno

SOUHRN: Kazuistika popisuje těhotenství inkompatibilní v Rh skupinovém systému erytrocytů. Těhotná s anamnézou RhD hemolytické nemoci plodu a novorozence v dřívějším těhotenství má již v prvním trimestru aktuální gravidity neobvykle vysoký titr protilátky anti-D a přidávají se i další protilátky anti-C a anti-G. Rozvíjí se závažná anémie plodu, která od 22. týdne gestace vyžaduje opakované substituce intrauterinními transfuzemi erytrocytů. Rozbor této kazuistiky ilustruje problematiku hemolytické nemoci plodu a novorozence po diagnostické i léčebné stránce zejména z pohledu transfuzního lékaře.

KLÍČOVÁ SLOVA: hemolytická nemoc plodu a novorozence – antierytrocytární protilátky – intrauterinní transfuze – RhD profylaxe – anti-G

SUMMARY: This case report describes Rh incompatibility during pregnancy. A pregnant woman with a history of RhD haemolytic disease of the foetus and new-born 6 years ago, presented in the 10th week of her current gestation with an already very high titre of the anti-D alloantibody. Further immunisation with anti-C and anti-G alloantibodies followed. Severe anaemia of the foetus required intrauterine transfusion treatment from the 22nd gestational week.

KEY WORDS: haemolytic disease of the foetus and new-born – red blood cell antibodies – intrauterine transfusion – Rh(D) immunoprophylaxis – anti-G

ÚVOD

Hemolytická nemoc plodu a novorozence (*hemolytic disease of the fetus and newborn* – HDFN) je charakterizována protilátkami tvořenými matkou proti „cizímu“ antigenu/ům na erytrocytech plodu, které zdědil od otce. Aloprotilátky třídy IgG pak prochází placentou, senzibilizují krvinky plodu a vedou k jejich zkrácenému přežívání v důsledku hemolýzy. Vzniklou anémii plod kompenzuje vyšší extramedulární erythropoézou, vedoucí (spolu s hemolýzou) k hepatosplenomegalii s jaterní dysfunkcí a hypoalbuminemií, a k vyšší rychlosti průtoku krve organizmem ve snaze zajistit adekvátní oxygenaci tkání, zejména mozku. Pokračující hemolýza s prohlubující se anémií tak mohou vyústit až v hydrops s následným kardiálním selháním a smrtí plodu. Po narození, kdy bilirubin tvořící se při hemolýze není transportován do mateřského krevního oběhu a funkční kapacita jater novorozence zatím nestačí

k jeho odbourání, hraje navíc roli toxická nekonjugovaného bilirubinu, a to především vůči centrálnímu nervovému systému s možným rozvojem jadrového ikteru [1,2].

K včasné identifikaci gravidit ohrožených rozvojem HDFN slouží imunohematologický screening, který je součástí standardních kontrol všech těhotných [3,4]. Závažnost a průběh HDFN závisí (mimo jiné okolnosti na straně matky i plodu) na specifitě, množství a aviditě (síle vazby na antigen) aloprotilátky. Rizikové jsou protilátky krevně skupinových systémů Rh, Kell (působí více mechanismem suprese fetální erythropoézy), Kidd a Duffy, jiné vzácněji. Ke kvantifikaci protilátky slouží určení jejího titru (stupeň ředění plazmy, při kterém ještě protilátka reaguje). Klinicky významný titr je pro anti-D či anti-C ≥ 128 (při použití sloupcové aglutinace LISS/NAT – roztok o nízké iontové síle/nepřímý antiglobulinový test): tě-

hotenství dále vyžaduje zvýšené sledování jinou než imunohematologickou metodou na specializovaném pracovišti, ideálně terciárního typu, v perinatologickém centru [1,3].

POPIS PŘÍPADU

U 36leté těhotné, IIG/IP (druhá gravidita, po jednom porodu), poprvé vyšetřované na našem pracovišti, byla při screeningu nepravidelných antierytrocytárních protilátek v 10. týdnu gravidity identifikována protilátka anti-D ve vysokém titru. Slabě reagovala i další protilátka, jejíž reakce odpovídaly specifitě anti-C (tab. 1, 2). Těhotná měla krevní skupinu A RhD negativní ccee C^w-K-.

Dle anamnézy těhotná nedostala transfuzi, ale již byla jedenkrát gravidní (před touto první graviditou neproběhl žádný potrat). První těhotenství před šesti lety bylo komplikováno RhD HDFN. Protilátka anti-D tehdy byla za-

Tab. 1. Identifikace protilátek (a vyšetření fenotypu) v 10. týdnu gravidity.

diagnostické erythrocyty		Rh-hr						Kell			Duffy		Kidd		Lewis		P		MNS			Luth. Colt.		Xg	výsledek	
č.	Rh	D	C	E	c	e	C ^w	K	k	Kp ^a	Js ^a	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	Lu ^a	Co ^b	Xg ^a	LISS/NAT
1	CCDee	+	+	0	0	+	0	+	+	0	nt	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	3+
2	Ccddee	0	+	0	+	+	0	0	+	0	0	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	0	0	0	+	1+
3	ccDee	+	0	0	+	+	0	0	+	0	nt	+	0	+	0	0	+	0	0	+	0	+	0	0	+	3+
4	ccddEe	0	0	+	+	+	0	0	+	0	nt	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	0	+	-
5	ccDEE	+	0	+	+	0	0	0	+	+	nt	+	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	0	0	+	3+
6	C ^w CDDee	+	+	0	0	+	+	0	+	0	nt	0	+	+	+	0	0	+	+	0	+	0	0	0	+	3+
7	ccddee	0	0	0	+	+	0	+	+	0	nt	0	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	0	0	+	-
8	ccddee	0	0	0	+	+	0	0	+	0	nt	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	0	0	-
9	ccddee	0	0	0	+	+	0	0	+	0	nt	+	0	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	+	-
10	ccddee	0	0	0	+	+	0	0	+	0	nt	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	0	0	+	-
11	CCDee	+	+	0	0	+	0	0	+	0	nt	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	3+
vlastní		0	0	0	+	+	0	0																		-

Tab. 2. Stanovení titru protilátky anti-D ve 12. týdnu gravidity (pozn.: doplněno později pro nedostatečné množství vzorku při prvním vyšetření).

Protilátky proti panelové krvince č. 5

titr	neřaděno	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1 024	2 048	4 096	8 192	16 384
LISS/NAT	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	3+	3+	3+ ^w	3+ ^w	(+)	-

chycena při druhém screeningu v titru 32 (první screening byl negativní). Titr významně vzrostl ke konci gestace, kdy dosáhl hodnoty 512. Ve 38. týdnu bylo rozhodnuto o indukci porodu, který byl nakonec pro poruchu naléhání plodu, nepostup a hrozící hypoxii plodu ukončen akutním císařským řezem. Porozená dívka měla 2 700 g / 45 cm s Apgar skóre 10–10–10 a pH umbilikální arterie 7,26. Významná hyperbilirubinémie, která se u A RhD pozitivní holčičky rozvinula, si vyžádala opakovanou fototerapii (výměnné transfuze nebylo třeba). Postupně ještě progredovala anémie, ve třetím týdnu od narození bylo nutné během krátké rehospitalizace provést transfuzi erythrocytů. Do vymizení anti-D protilátky ve 4. měsíci sledoval dívku ambulantně dětský hematolog, další léčbu stran HDFN ale již nepotřebovala. V případě dalšího těhotenství bylo doporučeno jeho zvýšené sledování.

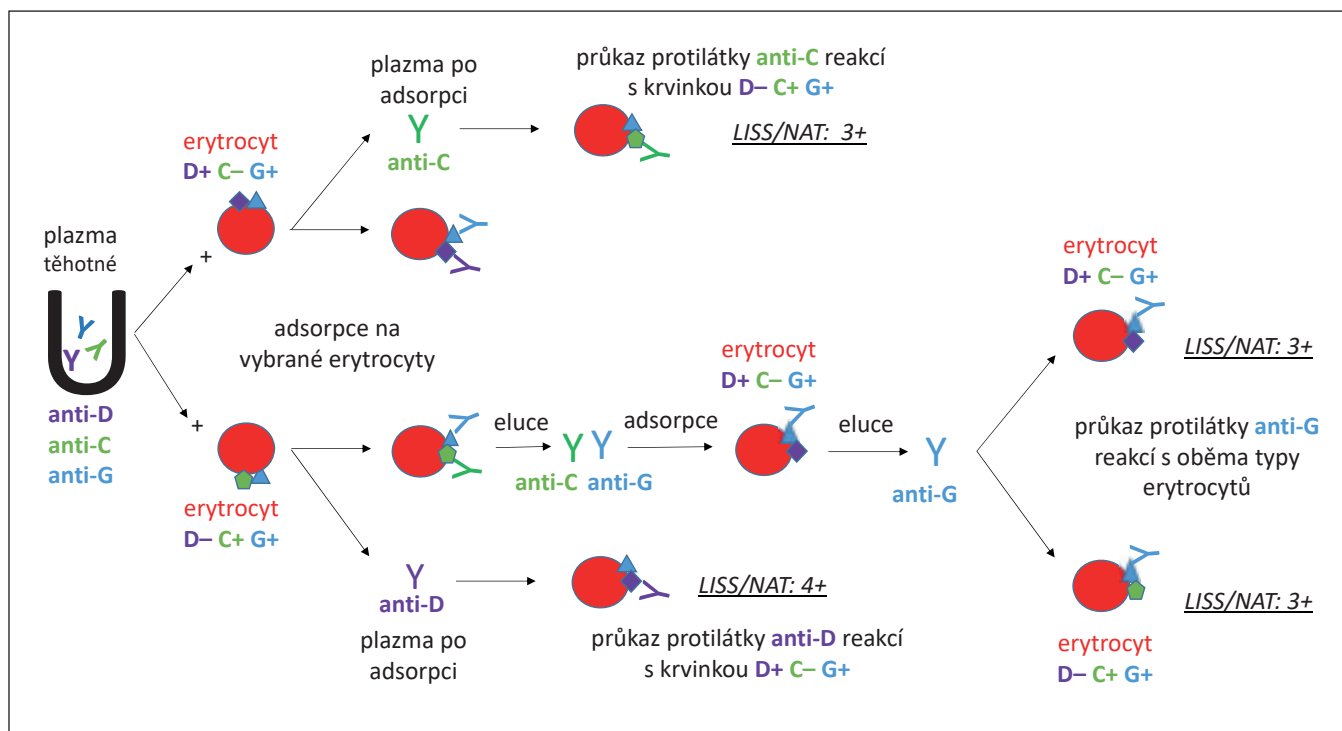
Vzhledem k imunohematologickému nálezu a anamnéze těhotné bylo žádoucí zjistit, zda je aktuální plod RhD pozitivní, a tedy ohrožen HDFN, či nikoli. Genotypizace *RHD* z volné fetální DNA izolované z mateřské plazmy, provedená v 16. týdnu gravidity, prokázala RhD pozitivitu plodu.

Při kontrolním imunohematologickém vyšetření v 16. týdnu gravidity reagovaly protilátky anti-D (v titru 8 000) a anti-C (v titru 4) a byla dourčena protilátka anti-G. Antigen G doprovází (zpravidla) antigen D a/nebo C, sérologicky reaguje jako anti-C+D [1,5]. Protilátka anti-G se stanovila pomocí adsorpčních a elučních testů s erythrocyty typu D+C-G+ a D-C+G+, jak znázorňuje obr. 1. Další protilátka se během těhotenství již neobjevila.

Pro zachycení rozvoje anémie plodu se pravidelně vyšetřovala průtoková rychlost v arteria cerebri media (*middle cerebral artery peak systolic velocity* –

MCA-PSV) pomocí ultrazvukové dopplerometrie. Při kontrole ve 22. týdnu gravidity bylo již zrychlení významné, MCA-PSV přesáhla 1,5násobku mediánu (*multiples of the median* – MoM), signalizující těžkou anémií plodu. Kardocentéza potvrdila pokles hematokritu pod hodnotu 0,3, indikující intrauterinní transfuzi [1,6]. Ze vzorku fetální krve byla také určena krevní skupina plodu: A RhD pozitivní Ccee C^w- K-. Přímý antiglobulinový test (PAT) byl silně pozitivní.

K substituci erythrocytů do oběhu plodu, intrauterinní transfuzi (IUT), byl vybrán a upraven čerstvý (do pěti dnů od odběru) deleukotizovaný erythrocytový transfuzní přípravek 0 RhD negativní ccee C^w- K-, tj. bez antigenů, proti kterým byly vytvořené mateřské protilátky, kompatibilní s plazmou matky [1,7]. U této transfuzní jednotky ERD (erythrocyty resuspendované deleukotizované) následovala úprava hematokritu ze standardní hodnoty 0,5–0,7 na 0,7–0,85 po-



Obr. 1. Rozlišení protilátek anti-D,-C,-G / potvrzení přítomnosti anti-G protilátky u těhotné.

Tab. 3. Podané intrauterinní transfuze.

č.	týden gravidity	hmotnost plodu	MCA-PSV před IUT (MoM)	hematokrit před IUT	hematokrit EDU	množství podané IUT	hematokrit po IUT	MCA-PSV po IUT (MoM)
1.	22 + 0	540 g	1,6	0,19	0,82	25 ml	0,40	1,0
2.*	24 + 2	700 g	1,8	0,25	0,83	30 ml	0,40	0,8
3.	26 + 2	780 g	1,4	0,34	0,80	22 ml	0,38	1,3
4.	28 + 2	1020 g	1,7	0,25	0,80	40 ml	0,37	1,1
5.	30 + 2	1400 g	1,5	0,32	0,79	40 ml	0,35	1,4
6.	33 + 2	1820 g	1,6	0,29	0,80	50 ml	0,42	1,1

*po 2. IUT zahájena indukce plicní maturace; EDU – erythrocyty deleukotizované, ozářené, pro IUT; IUT – intrauterinní transfuze; MCA-PSV (*middle cerebral artery peak systolic velocity*) – maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media; MoM (*multiples of the median*) – násobky mediánu

žadovaná pro EDU (erythrocyty deleukotizované, ozářené, pro IUT) [7]. Cílem je dodat plodu co nejvíce erythrocytů v minimálním možném objemu a nepřetížít jeho krevní oběh. Při výrobě přípravku proto byla po centrifugaci větší část supernatantu odstraněna, erythrocyty se důkladně a šetrně promíchaly, oddělilo se požadované množství pro IUT (s rezervou) a byl zkontrolován konečný hematokrit. Po ozáření γ paprsky v dávce 25–50 Gy byl definitivní přípravek vydán k podání [7].

IUT proběhla za aseptických kautel v analgosedaci matky. Pod ultrazvukovou kontrolou byla transabdominálně napíchnuta umbilikální vena a pomalu byly transfundovány erythrocyty v objemu zohledňujícím hmotnost a gestační stáří plodu, jeho výchozí a cílený požadovaný hematokrit (0,4–0,45) a hematokrit EDU. Po ukončení transfuze byl ještě odebrán vzorek ke kontrole dosaženého hematokritu. Při ultrazvukové kontrole plodu následující den sledované parametry vyhovovaly, MCA-PSV

byla v normě. K další IUT dospěl plod za 14 dnů, tentokrát se výchozí hematokrit vyšetřil v úvodu vlastního výkonu. Všechny provedené IUT shrnuje tab. 3.

Porod proběhl plánovaným císařským řezem ve 36. týdnu gravidity. Dívka s porodní hmotností 2 120 g / 44 cm měla Apgar skóre 9–10–10 a pH umbilikální arterie 7,22. Poporodní hospitalizace trvala 12 dnů, z části v inkubátoru. Ke zvládnutí HDFN bylo v tomto období potřeba intenzivní fototerapie, opakovaně podávání intravenózních imuno-

globulinů, ve věku 96 hod pak pro promptní nárůst bilirubinu a významnou anemizaci i výměnné transfuze. Mateřské protilátky přetrvávaly v plazmě dítěte několik měsíců a další transfuze byly nutné v 11. a 14. týdnu po narození, zajišťovaly se ozářenými 0 RhD negativními ERD. Krevní skupinu kojence nebylo možné sérologicky určit, výsledek vyšetření byl ovlivněn dříve podanými erytrocyty.

DISKUZE A ZÁVĚR

Péče o těhotenství s rizikem HDFN a následně o plod a novorozence s rozvinutou HDFN vyžaduje mezioborovou spolupráci na specializovaném pracovišti. Začíná identifikací potenciálně rizikových těhotenství v 10.–16. týdnu. Pozitivní screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek má v ČR cca 5 % těhotných (5 000 ročně), u 1,5 % je identifikována klinicky významná protilátka, přičemž plod nese komplementární antigen v 0,5 % (500 ročně). IUT vyžaduje do 10 % z nich (25–50 ročně) [4]. V případě negativního screeningu či jiného nálezu, který není nutné kontrolovat častěji, je doporučeno vyšetření opakovat cca v 28. týdnu gravidity [1,3].

Zvláštní rizikovou skupinou jsou RhD negativní těhotné bez dosud vytvořené anti-D protilátky, u kterých zavedení RhD profylaxe ve 28. týdnu těhotenství snížilo výskyt aloimunizace o 90 % (cca z 1 % na 0,1 %). Anti-D aloimunizace přesto zůstává nejčastější příčinou vážné HDFN [2]. Antigen D je totiž silně imunogenní, až 75 % RhD negativních jedinců si po kontaktu s RhD pozitivními erytrocyty vytvoří anti-D protilátku (za dva až pět měsíců, výjimečně dříve); na fetálních erytrocytech je D antigen navíc přítomen již velmi brzy (od 6. týdne) [1]. První těhotenství dosud nesenzibilizovaných žen ovšem nebývá rizikové, protože k dostatečně velkému fetomaternálnímu krvácení dochází obvykle až v pokročilém těhotenství / při porodu. Případná ABO inkompatibilita plodu bývá do určité míry protektivní (proti-

látky anti-A či anti-B vedou k odstranění fetálních RhD pozitivních erytrocytů proniklých do mateřského oběhu dříve, než způsobí aloimunizaci) [1]. Před zavedením RhD profylaxe si anti-D protilátku po porodu RhD pozitivního dítěte vytvořilo 16 % ABO kompatibilních RhD negativních matek oproti ≤ 2 % matek inkompatibilních s dítětem v ABO systému [6].

U těhotné z této kazuistiky byly plody z obou gravidit ABO kompatibilní. První gravidita byla vstupně bez zvýšeného rizika HDFN, když byl první imunohematologický screening negativní. Aloimunizaci během tohoto těhotenství prokázal druhý screeningový test, při kterém protilátka anti-D reagovala v nízkém titru a podání anti-D imunoglobulinu nebylo indikováno. Titr anti-D se velmi rychle zvýšil v závěru těhotenství a již u prvního RhD inkompatibilního dítěte se rozvinula HDFN s nutností transfuze ve třetím týdnu života (protilátky matky přetrvávaly v oběhu dítěte ještě několik měsíců).

Přestože druhé těhotenství nastalo s víceletým odstupem, těžká fetální hemolýza se manifestovala brzy a vyžádala si celkem šest IUT. Tento invazivní výkon nese 1–3% riziko vážných komplikací. Alternativy v podobě výměnné plazmaferýzy či podání intravenózních imunoglobulinů těhotné jsou zvažovány v časných fázích těhotenství, kdy IUT technicky ještě nelze provést. V pokročilejší fázi těhotenství mívá před IUT přednost předčasný porod s postnatální léčbou (za předpokladu dostatečné zralosti plodu) [1,4,6].

Kontrolní imunohematologická vyšetření mají význam i poté, co je plod kontrolován pomocí MCA-PSV, a to z důvodu možného vzniku nových protilátek, které ovlivní výběr erytrocytů k transfuzi (ať už plodu, nebo matce) a mohou být důležité pro další těhotenství. Opakovat titrování protilátky po dosažení kritické hodnoty ovšem není třeba [1,3].

Protilátka anti-G je vzhledem k možným hemolytickým komplikacím považovaná za klinicky významnou. Je třeba

na ni myslet při zachycení reakce odpovídající kombinaci protilátek anti-D+C [1,5]. Upřesnění specifity těchto protilátek má velký význam pro rozhodnutí, zda provést RhD profylaxi u RhD negativní dosud nesenzibilizované těhotné tehdy, když není zřejmé, zda se za nálezem anti-D+C neskrývá anti-C+G nebo samostatná anti-G. V těchto případech je aplikace imunoglobulinu indikována (pokud není známo, že je plod RhD negativní) [1].

U této těhotné nebyly vzhledem k její anamnéze pochybnosti o přítomnosti anti-D protilátky. Určování anti-G probíhalo v rámci identifikace a odlišení další nové protilátky, která byla v druhé graviditě detekovaná při vstupním imunohematologickém vyšetření diagnostickým panelem erytrocytů jako anti-C a nebylo zřejmé, zda se nejedná o kombinaci protilátek včetně anti-G. V této době také nebyl známý výsledek stanovení fetálního D antigenu: pokud by byl plod RhD negativní, přítomná anti-D protilátka by neměla klinické uplatnění a těhotenství by nebylo komplikované. Imunohematologické vyšetření těhotné by se zaměřilo na novou protilátku.

Literatura

1. Masopust J, Písačka M. Praktická imunohematologie Erytrocyty. 1. vyd. Praha, Mladá fronta a.s., 2016.
2. Solheim BG, Grönn M, Hansen TWR. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: Simon TL, McCullough J, Snyder EL, Solheim BG, Strauss R. G. Rossi's Principles of Transfusion Medicine. 5th edition UK, John Wiley & Sons, Ltd., 2016; 528–534.
3. Doporučení Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP č. STL2010_06 ze dne 1. 3. 2010 verze 3 (2010_06). Imunohematologická vyšetření v těhotenství a po porodu. Dostupné na: <https://www.transfuznispolecnost.cz/doporučení-stl/doporučení-stl-c-6-immunohematologicka-vyšetření-v-tehotenství-a-po-porodu-12-231>
4. Lubušský M, Holusková I, Procházková M, Hálek J, Klásková E. České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP ze dne 2. 12. 2016. Management těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence. Doporučený postup. Ceska Gynekol 2017;82(1):82–84.
5. International Society of Blood Transfusion; Immunohematology Case Studies 2020–4. Dostupné na: <https://www.isbtweb.org/isbt-wor>

king-parties/immunohaematology/resources/immunohaematology-case-studies.html

6. Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015. 2015;(1): 146–151.

7. Doporučení Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP č. STL2015_12 ze dne 01. 09. 2015 verze 1. Doporučené postupy pro podání transfuzních přípravků. Dostupné na: [https://www.transfuznispolecnost.cz/doporu-ceni-stl/doporu-ceni-stl-c-12-doporucene-po-](https://www.transfuznispolecnost.cz/doporu-ceni-stl/doporu-ceni-stl-c-12-doporucene-po)

stupy-pro-podani-transfuznich-pripravku-12-225

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

HK – příprava a napsání rukopisu

JT – kontrola a revize rukopisu

RG – ošetřující lékař těhotné, kontrola a revize rukopisu

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ AUTORŮ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou

ve střetu zájmů a vznik a publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce dne: 26. 4. 2022

Přijato po recenzi dne: 28. 7. 2022

*MUDr. Helena Kostrouchová
Transfuzní a tkáňové oddělení*

FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: kostrouchova.helena@fnbrno.cz

NOVINKY V ČLENSKÉ EVIDENCI ČLS JEP

www.cls.cz



NOVÁ ON-LINE PŘIHLÁŠKA NA WEBOVÝCH STRÁNKÁCH

- * rychlá registrace pro nové členy
- * propojení s administrátorem organizační složky
- * on-line schvalování nových členů

PŘIHLÁŠENÍ DO PROFILU ČLENA

- * možnost rychlé aktualizace kontaktních údajů člena
- * přehled evidovaných odborných společností
- * možnost rozšíření členství o další společnosti, sekce, spolky
- * přehled uhrazených a neuhrazených členských příspěvků
- * možnost on-line platby prostřednictvím QR kódu
- * doklad o úhradě členského příspěvku ke stažení

Pro přihlášení do profilu člena je nutné znát e-mail člena (zaevidovaný v členské evidenci ČLS JEP) a evidenční číslo (variabilní symbol).

Při potížích s přihlášením vám rádi pomůžeme.
Kontaktujte Centrální evidenci členů ČLS JEP cle@cls.cz

To nejdůležitější, co zaznělo o emicizumabu ▼ na konferenci Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (ISTH) 2022



Data zveřejněná na této konferenci potvrzují účinnost a bezpečnost emicizumabu v souladu s daty, která byla prezentována v minulosti.

Bezpečnost a účinnost emicizumabu u pacientů s hemofilii A dle ATHN 7 (Hemophilia Natural History Study)¹

ATHN 7 je longitudinální prospektivní kohortová studie, která sleduje pacienty s hemofilii A a B v průběhu 4 let, kteří jsou léčeni substituční faktorovou léčbou nebo emicizumabem a jsou dispenzarizováni v jednom z 26 ATHN (American Thrombosis and Hemostasis Network) center v USA. Informace od nemocných byly sbírány cestou rozhovorů, dotazníků (EQ-5D-5L, vizuální analogová škála, CATCH, PROMIS profil) a medicínské dokumentace. Ve studii bylo monitorováno celkem 253 pacientů s hemofilii A léčených emicizumabem.

Medián věku byl 14 let s nejvyšším horním limitem 79 let a medián délky léčby byl 85 týdnů. Z celkového počtu sledovaných bylo 85 % (n = 215) pacientů s těžkou formou hemofilie A, z toho bylo 156 osob bez detekovatelného inhibitoru FVIII, 56 mělo detekovatelnou hladinu inhibitoru FVIII a u třech pacientů nebyl stav inhibitoru znám. Parametrem k hodnocení efektivity terapie emicizumabem bylo ABRs skóre.

Nežádoucích účinků bylo hlášeno celkem 15 u 9 pacientů léčených emicizumabem, z toho 8 případů byla lokální alergická reakce v místě aplikace injekce. V současnosti tato analýza představuje jednu z největších observačních prospektivních studií v Americe, která se věnuje monitoraci bezpečnosti a zároveň účinnosti emicizumabu u pacientů s hemofilii A. **Výsledky studie ATHN 7 jsou konzistentní s výsledky registračních studií HAVEN.**

Sumarizované výsledky studie ATHN 7

Roční míra krvácení (ABR)	Těžká forma hemofilie A (n = 156)
Léčená krvácení	
Průměr (střední hodnota)	1,36 (2,75)
Medián (rozmezí)	0,42 (0,00–22,00)
Léčená kloubní krvácení	
Průměr (střední hodnota)	0,78 (2,02)
Medián (rozmezí)	0,00 (0,00–14,40)
Všechna krvácení	
Průměr (střední hodnota)	1,77 (3,20)
Medián (rozmezí)	0,66 (0,00–26,40)
Expozice (týdny)	
Medián (rozmezí)	84,3 (5,1–174,0)

Emicizumab v profylaxi u pacientů s těžkou formou hemofilie A bez inhibitoru FVIII – zkušenosti z Anglie²

Data z observační studie získaná v Anglii v období od 1. 8. 2019 do 30. 9. 2021, kdy u souboru 673 pacientů s těžkou formou hemofilie A bez inhibitoru FVIII došlo ke změně profylaktické terapie ze substituční na nefaktorovou (emicizumab).

Zařazení pacientů do studie bylo na základě dostupnosti informací o krvácení a léčbě v intervalu šesti a více měsíců před převedením na emicizumab a po něm, cestou online systémů Haemtrack. Analýza dat proběhla na souboru 401 nemocných, rozdělených dle věku. První skupina představovala nemocné do 18 let (136/401), druhá skupina byla nad 18 let (265/401), u obou skupin došlo po změně terapie na emicizumab k signifikantnímu poklesu

krvácení. Dále proběhla i subanalýza souboru 144 pacientů udávajících krvácení během terapie emicizumabem, která ukázala klinicky a statisticky významné snížení ABR u 73 % nemocných (105/144).

U skupiny pacientů s cílovým kloubem proběhlo další sledování s mediánem 21 měsíců, které ukázalo, že více cílových kloubů bylo vyřešeno na profylaxi emicizumabem vs. pokračující profylaxe koagulačními faktory. 85 pacientů z 673 mělo ve své anamnéze historii inhibitoru FVIII. Během léčby emicizumabem došlo k rekurenci inhibitoru u 4 osob, a to v době mezi 4 a 15 lety od získání tolerance a mezi 2. a 6. měsícem léčby emicizumabem. Jeden pacient vyvinul protilátky proti emicizumabu a léčba byla ukončena.

Současná situace z pohledu profylaktické léčby u těžké formy hemofilie A v Austrálii³

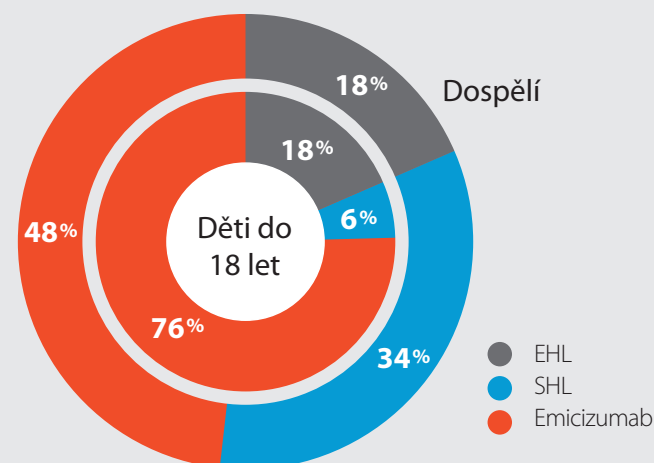
Profylaktická léčba u pacientů s hemofilii A představuje základní pilíř péče. Cílem je redukce nebo zamezení krvácení a tím zlepšení kloubního zdraví a kvality života. Aktuálně jsou k dispozici preparáty FVIII se standardním nebo prodlouženým eliminačním poločasem a emicizumab.

Ke zhodnocení aktuálního trendu v preskripci profylaktické léčby a přístupu k imunotoleranční terapii posloužila data získaná z australského registru ABDR (Australian Bleeding Disorder Registry), která byla prezentována formou posteru na konferenci ISTH 2022.

Registr disponuje údaji o 2 346 pacientech s hemofilii A, z toho 731 s těžkou formou onemocnění. 87,1 % těžkých hemofiliků užívá profylaktickou léčbu (n = 637).

Registr ABDR:

Zastoupení profylaktické léčby u těžké formy hemofilie A



Celkem 70 nemocných mělo detekovatelný inhibitor proti FVIII, z toho 17 pacientů bylo na léčbě epizodické, třem byla indikována imunotoleranční terapie pouze FVIII a zbytek, tj. 50 nemocných, byl na profylaktické léčbě emicizumabem, z toho 4 měli navíc i substituci faktorem VIII. Nebyl zaznamenán žádný závažný nežádoucí účinek v souvislosti s faktorovou nebo nefaktorovou terapií.

Leptší dostupnost k různým léčebným možnostem vedla ke zvýšenému počtu pacientů s hemofilii A na profylaktické léčbě.

Účinnost emicizumabu v profylaxi u pacientů s těžkou hemofilií A v Německu – data získaná cestou smart aplikace eDiary⁴

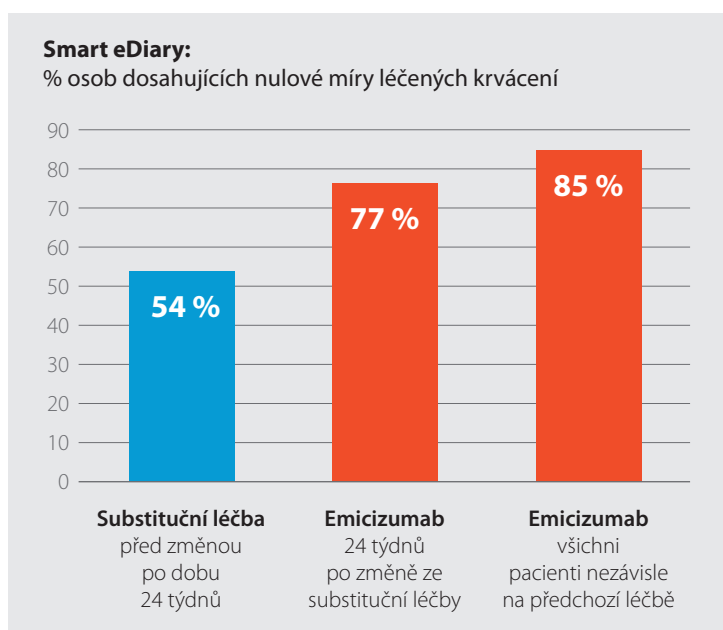
Smart aplikace eDiary je jedním z nástrojů telemedicíny, jejíž přínos spočívá v získání informací o probíhající léčbě v reálném čase, s možností optimalizace a individualizace léčby nemocného s hemofilií. Na konferenci ISTH byly prezentovány výsledky z retrospektivní studie, která vycházela z dat získaných ze smart aplikace eDiary od pacientů dispenzarizovaných v 47 centrech pro léčbu hemofilie v Německu.

Cílem studie bylo pomocí hodnot ABR nebo AJBR zhodnotit efekt terapie u pacientů s těžkou formou hemofilie A bez inhibitoru na profylaktické léčbě, kteří byli převedeni na emicizumab.

Podmínkou zařazení pacienta do studie bylo mít k dispozici elektronickou dokumentaci v rozsahu 24 týdnů před zahájením léčby emicizumabem a 24 týdnů po změně. Do studie bylo zařazeno celkem 39 pacientů s těžkou formou hemofilie A bez inhibitoru, s věkovým mediánem 42 let.

Substituční léčba před přechodem na emicizumab byla v zastoupení: 11× pdFVIII, 8× SHL a 7× s EHL. Výsledky bylo možné srovnávat u podskupiny 26 nemocných. Průměr AJBR na faktorové léčbě u nemocných byl 2,28, po přechodu na emicizumab 0,68 (81,4% redukce). Průměr ABR klesl z 5,89 na 1,09 (70,4% redukce).

Data retrospektivní studie získaná prostřednictvím telemedicíny jasně ukazují na významný pokles epizod léčených krvácení při přechodu na emicizumab.



* Z důvodu legislativní regulace externí komunikace o léčivých přípravcích vázaných na preskripci na informace týkající se schválených indikací uvádíme výsledky studií pouze v tomto rozsahu. Pro informace mimo tento rámec kontaktujte medicínské partnery Roche.

FVIII – koagulační faktor VIII, **ABR** – roční míra krvácení, **AJBR** – roční míra kloubních krvácení, **pdFVIII** – plazmatický koncentrát koagulačního faktoru VIII, **SHL** – koncentráty koagulačního faktoru se standardní dobou eliminačního poločasu, **EHL** – koncentráty koagulačního faktoru s prodlouženou dobou eliminačního poločasu.

1. Recht M, et al. ISTH 2022; ústní prezentace OC40.4; 2. Wall C, et al. ISTH 2022; ústní prezentace OC30.1; 3. Parikh S, et al. ISTH 2022; prezentace posteru PB0683; 4. Escuriola Ettingshausen C, et al. ISTH 2022; ústní prezentace OC30.2

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 všichni věkové kategorie. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušeností s léčbou hemofilie a/nebo krvácivých poruch. Den před zahájením léčby přípravkem 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 (nasyčovací 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 nesměšujte 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 kontrolované studie interakcí. 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 souběžným 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 splavu (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 1ml 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 uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Neotevřené injekční lahvičky 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 registrace: 23.2.2018 **Datum poslední úpravy textu Zkrácené informace o přípravku:** 10.3.2022. **Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na** <https://www.roche.cz/cs/produkty-vpoids.html>

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/nahlasit-nezadouci-ucinek.

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

M-CZ-00002947

