doi: 10.48095/cctahd2021173

Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s vrozenou hemofilií a s inhibitorem FVIII/FIX

Consensual guidelines of the Czech National Haemophilia Programme (CNHP) for the diagnosis and treatment of patients with congenital haemophilia and FVIII/FIX inhibitors

Pracovní skupina ČNHP pro standardy:
Zápotocká E.[1], Blatný J.[2], Smejkal P.[3]

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

[1] Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha,
[2] Oddělení dětské hematologie, FN Brno
[3] Oddělení klinické hematologie, FN Brno
[4] Klinika dětského lékařství FN Ostrava
[5] Klinika hematoonkologie a Krevní centrum, FN Ostrava
[6] Dětská klinika FN Plzeň
[7] IV. Interní hematologická klinika FN Hradec Králové
[8] Ústav klinické biochemie a hematologie, FN Plzeň
[9] Dětská klinika FN Hradec Králové
[10] Hemato-onkologická klinika FN Olomouc
[11] Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno
[12] Dětská klinika FN Olomouc
[13] Dětská klinika Krajské zdravotní a.s., Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem
[14] Dětské oddělení, Nemocnice České Budějovice
[15] Oddělení klinické hematologie, Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
[16] Oddělení klinické hematologie, Nemocnice České Budějovice
[17] Oddělení klinické hematologie, Krajská nemocnice Liberec

SOUHRN: Cílem standardu je stanovit základní diagnostické a především terapeutické postupy v péči o pacienty s vrozenou hemofilií a s inhibitorem koagulačního faktoru VIII, resp. faktoru IX. Úprava původního konsenzuálního doporučení vychází z vývoje poznání a reflektuje nová data i vstup nových léčiv, jež mění léčebné přístupy.

KLÍČOVÁ SLOVA: hemofilie – doporučení – léčba – inhibitor – operace

SUMMARY: The aim of these guidelines is to set-up and standardize diagnostic as well as therapeutic approaches to patients suffering from congenital haemophilia and factor VIII or factor IX inhibitors. Update of the original consensual guidelines is based on evolution in our experience and reflects new available data as well as the advent of new drugs revolutionising our therapeutic approach.

KEY WORDS: haemophilia – guidelines – treatment – inhibitor – surgery

prolékaře.cz | 6.11.2026

PREAMBULE

Ačkoli doporučení a informace obsažené v následujícím textu jsou formulovány v dobré víře a na základě znalostí aktuálně dostupných v době zveřejnění dokumentu, autoři, Český národní hemofilický program (ČNHP), žádná ze zainteresovaných odborných společností ani vydavatel tohoto doporučení nenesou žádnou právní zodpovědnost za obsah tohoto textu.

VŠEOBECNÉ PŘEDPOKLADY

- Péče o pacienty s hemofilií a inhibitorem koagulačního faktoru (F) VIII či FIX je realizována v centrech komplexní péče (*haemophilia comprehensive care centre* – HCCC) v rámci center vysoce specializované hematologické péče (CVSHP).
- Pokud pacienti mají spádově blíže běžné hemofilické centrum (*haemophilia treatment centre* – HTC), pak vlastní léčba vč. vydávání bypassových aktivit může probíhat v hemofilických centrech dle instrukcí centra typu HCCC (CVSHP), pokud je HTC schopno léčbu zajistit. Tito pacienti by měli být v těchto komplexních centrech minimálně 1× ročně vyšetřeni a tato centra by měla doporučit pro centra typu HTC strategii léčby – léčba dle potřeby (*on demand*), profylaktická léčba a imunotolerance. Centra typu HTC tuto léčbu bez souhlasu HCCC nemění ani nemodifikují.
- Operační výkony elektivní, při možnosti transportu pacienta i akutní, u pacientů s hemofilií a inhibitorem, případně se získanou hemofilií, jsou prováděny pouze v HCCC (CVSHP). Pokud by bylo nutné akutní výkon provádět v centru typu HTC, toto musí postup konzultovat s centrem typu HCCC (CVSHP).

PATOFYZIOLOGIE

- U části hemofiliků po expozici alogennímu FVIII/IX dochází ke vzniku protilátek proti FVIII/FIX. Tyto protilátky se označují jako inhibitor, protože vazbou na molekulu FVIII/FIX inhibují různými mechanizmy jeho účast v koagulaci.
- Protože se protilátky proti FVIII vyskytují téměř 10× častěji než proti FIX, je známo mnohem více informací o inhibitoru FVIII. Jedná se o polyklonální protilátky třídy IgG, většinou podtřídy IgG4, méně často IgG1 a IgG2. Epitopy jsou lokalizované na lehkých i těžkých řetězcích FVIII, s preferencí pro A2 a C2 domény. K humorální odpovědi na podaný FVIII dochází za účasti FVIII-specifických T lymfocytů – zejména Treg (regulatorních) lymfocytů [1].
- Reaktivita inhibitoru se udává v tzv. Bethesda jednotkách (BU). Jedna BU je definována jako množství inhibitoru v krevní plazmě hemofilika, které při smíchání se zdravou krevní plazmou v poměru 1 : 1 a po následné dvouhodinové inkubaci při 37 °C sníží obsah FVIII/FIX v této zdravé krevní plazmě na polovinu oproti kontrolní směsi normální plazmy a pufru [2]. Diagnóza inhibitoru je stanovena při minimálně 2 konsekutivně pozitivních testech. Jestliže přes opakované podání FVIII/FIX nedojde ke vzestupu inhibitoru FVIII/FIX nad 5 BU/ml, označuje se takový pacient jako slabě reagující (*low responder*). Dojde-li k nárůstu hladiny inhibitoru nad 5 BU/ml, označuje se pacient jako silně reagující (*high responder*) [3].
- Pokud pacient není dál vystaven exogennímu FVIII/FIX, dochází u většiny pacientů ke spontánnímu poklesu inhibitoru, ale v případě opětovné aplikace koncentrátu FVIII/FIX inhibitor opět naroste. K jeho vzestupu dochází přibližně týden od počátku aplikace koagulačního faktoru [4].

EPIDEMIOLOGIE

- Riziko vzniku inhibitoru je nejvyšší u těžké hemofilie A, u dosud neléčených pacientů (*previously untreated patients* – PUPs) se kumulativní incidence pohybuje kolem 30 (25–35) %, přičemž 17–28 % představuje vysoký titr [5–7]. U hemofilie B se incidence pohybuje do 3 % [8], u těžké formy do 8–10 % [8,9]. Data z registru ČNHP z let 2003–2013 ukázala celkovou incidenci inhibitoru 22,7 %, všechny vznikly v průběhu prvních 50 ED. Vznik inhibitoru nebyl zaznamenán u pacientů s lehkou či středně těžkou hemofilií [10]. Jen ojediněle vzniká inhibitor u středně těžké a lehké hemofilie B, zatímco u stejné tíže hemofilie A se objevuje u 5–13 % pacientů [11]. Celková prevalence inhibitoru u hemofilie A je 5–8 % [6].
- Ke vzniku inhibitoru dochází většinou během prvních 50 dnů podávání koncentrátu koagulačního faktoru (expozičních dnů [ED]) s maximem do 20 ED (79 % všech inhibitorů) a s mediánem mezi 10. a 16. ED [12–17]. Riziko vzniku inhibitoru po 75. ED je již nízké – 0,5–2 případy na 1000 pacientů/rok [12,18]. U lehké formy hemofilie je riziko tvorby inhibitoru celoživotní [11].

DIAGNOSTIKA

- Vyšetření titru inhibitoru se provádí pomocí Bethesda metody, resp. její Nijmegen modifikace, která odfiltruje falešně pozitivní inhibitory o nízkém titru a která proto byla doporučena jako standard stanovení inhibitoru Mezinárodní společností pro trombózu a hemostázu [19–21]. Centra typu HCCC musí být schopna provést stanovení titru inhibitoru touto Nijmegen modifikací, v centrech typu HTC je dostačující stanovení titru inhibitoru klasickou Bethesda metodou.
- Inhibitor je nutno pravidelně sledovat v průběhu substituce koncentráty FVIII/FIX. Během prvních 20 ED koncentrátů FVIII/FIX je třeba vyšetřit inhibitor FVIII/FIX po každých cca 3–5 ED koncentrátu FVIII/FIX, později – do 50 ED – každých cca 10 ED a následně po 6 měsících do 150. ED. Později, již u léčených pacientů (*previously treated patients* – PTPs), by se měl inhibitor vyšetřit (je-li pacient léčen koncentráty FVIII/FIX) alespoň jednou ročně a také vždy před plánovaným operačním výkonem a při nedostatečné účinnosti substituční léčby [22,23].
- Při změně koncentrátu FVIII/FIX, vč. převodu na preparáty s prodlouženým poločasem (*extended half life* – EHL), je

Tab. 1. Faktory ovlivňující vznik inhibitoru inhibitoru [1,5–7,9,12–18,25–28,30–33].

vrozené (potvrzené)	typ genetického defektu FVIII: – riziko zvyšují mutace spojené s úplným chyběním FVIII – u středně těžké a lehké formy hemofilie je riziko zvýšeno při výskytu některých mutací: p.Arg612Cys, p.Trp2124Cys, p.Arg2169Cys, p.Trp2248cys, p.Pro2319Leu
	jiné genetické změny mimo gen pro FVIII: – HLA genotyp, polymorfismus TNF α a interleukinu 10
	rodinný výskyt inhibitoru: zejména v první linii
získané (podezřelé, vliv není často definitivně potvrzen)	typ koncentrátu: – v tuto chvíli neexistuje jasný důkaz o vyšším výskytu inhibitorů u rekombinantních koncentrátů, většinou není statisticky významný rozdíl v počtu high responderů, data zůstávají konfliktní – nebylo prokázáno zvýšení rizika při střídání různých druhů koncentrátů FVIII – u plazmatických koncentrátů je zvažováno nižší riziko díky vyššímu obsahu VWF v plazmatických koncentrátech, což ale nebylo doposud jednoznačně prokázáno
	první expozice koncentrátu FVIII: – věk při prvních expozicích koncentrátu FVIII nebyl prokázán jako rizikový – riziková je aplikace většího množství FVIII v krátkém časovém úseku (> 5 dnů a/nebo > 50 j/kg/den) během zejména prvních 20 ED
	způsob aplikace: – zvažováno nižší riziko při podávání FVIII formou profylaxe oproti *„on demand“*, zejména při použití nízkých dávek FVIII 25–35 j/kg 1× týdně
	nebezpečné signály: – imunologická stimulace, podezření je na vyšší riziko při aplikaci FVIII v průběhu infekce, velkého krvácení, operace

ED – expoziční den, FVIII – faktor VIII, HLA – *human leucocyte antigen*, TNF α – tumor nekrotizující faktor alfa, VWF – von Willebrandův faktor

vhodné vyšetřit inhibitor po přibližně 10 prvních ED, dále ideálně za 3 měsíce a následně po 6 měsících, je-li toto klinicky indikováno [24].

- Po intenzivní substituční léčbě trvající 5 a více po sobě následujících dnů je vhodné (během prvních 50 ED u těžké formy hemofilie a kdykoli v průběhu života pacienta u středně těžké a lehké formy hemofilie) vyšetřit inhibitor v rozmezí dvou týdnů až jednoho měsíce od poslední aplikované dávky faktoru v rámci dané intenzivní substituční léčby.

FAKTORY MAJÍCÍ VLIV NA VZNIK INHIBITORU A JEJICH MOŽNÉ OVLIVNĚNÍ V KLINICKÉ PRAXI

V tab. 1 jsou uvedeny faktory mající vliv na vznik inhibitoru, jde o údaje platné pro inhibitor FVIII, který je mnohem častější a je o něm známo i více informací než o inhibitoru FIX.

Z uvedeného vyplývají doporučení pro léčbu koncentráty FVIII, které lze převzít i pro FIX:

- Nově narozenému hemofilikovi aplikovat koncentráty FVIII/FIX, pokud možno až po 12. měsíci života, elektivní operace odložit minimálně po 6., ideálně po 12. měsíci života, respektive po minimálně 20 ED.
- U těžkých hemofiliků začít s profylaxí co nejdříve po první expozici koncentrátu koagulačního faktoru. Doporučeno je začít v podobě primární profylaxe mimo tzv. „nebezpečné signály“, ideálně tedy ještě před prvním krvácení, nebo pak co nejdříve po prvním rozpoznaném kloubním krvácení či klinicky významném měkkotkáňovém krvácení. Iniciální dávka se pohybuje nejčastěji mezi 20–35 IU/kg/dávku, s ohledem na dostupné velikosti ampulí, které se v praxi objevují v rozsahu 250–500 IU na infuzi. Iniciální dávka by neměla překročit 50 IU/kg/dávku Při zahájení léčby je zásadně doporučeno vyhnout se opakované aplikaci dávek 50 a více IU/kg po dobu delší než 5 dní (tzv. *peak treatment moments*) [15]. Frekvence i dávka profylaxe je následně eskalovaná v závislosti na krvácivém fenotypu dítěte [28,29]. Pro hemofili B bývá iniciální dávka v raném věku nejčastěji 500 IU [28]. Primární profylaxe je taková, která byla zahájena před ukončeným druhým rokem života. Minimálně v období prvních 75–100 ED nestřídat typy ani komerční značky koncentrátů FVIII/FIX.
- U středně těžkých a lehkých hemofiliků, zejména s mutací rizikovou pro vznik inhibitoru, perioperačně upřednostnit bolusovou aplikaci před kontinuální infuzí [30].
- Neexistují důvody pro doporučení upřednostňovat plazmatické koncentráty před rekombinantními, či naopak, protože nebylo dosud jasně prokázáno, že by použití rekombinantních faktorů bylo spojeno se signifikantně vyšším rizikem vzniku inhibitoru. Několik studií prokázalo vyšší výskyt inhibitorů po rekombinantních koncentrátech FVIII oproti plazmatickým derivátům [5,32], nicméně jiné studie [7,27], metaanalýza retrospektivních studií [33] a prospektivní evropská studie EUHASS (EUropean HAemophila Safety Surve-

prolékaře.cz | 6.11.2026

ilance) [17] signifikantně vyšší výskyt *high* responderů po léčbě rekombinantními koncentráty nepotvrdily.
- První finální data týkající se podávání EHL (rFVIIIFc) u PUPs s těžkou hemofilií naznačují stejné či lehce nižší riziko rozvoje inhibitoru vysokého titru ve srovnání s dosud dostupnými daty týkajícími se SHL preparátů [34].
- Pacienti s lehkou hemofilií A a prokázanou mutací s vysokým rizikem vzniku inhibitoru by měli být léčeni přednostně 1-deamino-8-D-arginin vasopressinem (DDAVP) [12,30], pokud u nich byla prokázána odpověď na DDAVP.
- U PUPs, zejména u dětí mladších 2 let, je zatím k dispozici málo dat týkajících se léčby emicizumabem. Nejasné zůstává, zda u PUPs primárně dostávajících profylakticky emicizumab neaplikovat současně koncentrát FVIII v nízké dávce (např. 25 IU/kg) a frekvenci (např. 1× za 7–14 dnů) jako formu imunotolerance. Klinické studie zaměřené na tuto otázku probíhají. Nabízí se možnost posunout začátek imunotolerance mimo časné dětství s cílem teoreticky snížit riziko rozvoje inhibitoru, nicméně pro potvrzení této hypotézy chybějí data [35].

LÉČBA KRVÁCENÍ

Low responder

Pacienti s inhibitorem pod 5 BU/ml, u kterých nedochází k vzestupu inhibitoru nad 5 BU/ml při opakovaném podávání koncentrátu lidského FVIII/IX.
- Inhibitor lze dočasně vysytit podáním FVIII/FIX v množství:
  - Dle vzorce: FVIII/FIX (IU) = objem plazmy (ml) × BU inhibitoru – a k tomu připočítat standardní dávku FVIII/FIX obdobně jako u pacientů bez inhibitoru za monitorování hladiny FVIII/FIX [36].
  - Jiný používaný vzorec: FVIII/FIX (IU) = tělesná váha (kg) × 80 × [(1–hematokrit)] × BU inhibitoru – a k tomu opět připočítat standardní dávku FVIII/FIX obdobně jako u pacientů bez ihibitoru za monitorování hladin [37].
- Podmínkou léčby je možnost monitorace laboratorní odpovědi – hladiny koagulačního faktoru. FVIII/IX je vhodné podávat v kratších intervalech, popř. formou kontinuální i.v. infuze.
- Pacienti s hladinou inhibitoru 5–10 BU/ml jsou posuzováni individuálně, dle klinické reakce na podání faktoru. V praxi je nicméně většinou přistupováno primárně k podání léčby jako u *high responderů*, tj. použití bypassových přípravků.
- Někdy lze i pacienty s hladinou inhibitoru kolem 5 BU/ml úspěšně léčit vysokou dávkou koncentrátu FVIII/FIX a udržovat hemostatickou hladinu FVIII/FIX do anamnestického vzestupu titru inhibitoru 5–7 dní od zahájení aplikace FVIII/FIX. Tento postup je doporučován zejména v léčbě život ohrožujícího krvácení, při nejistotě týkající se efektu bypassových přípravků, protože následně dochází k vzestupu titru inhibitoru, což pak znemožní tento způsob léčby na delší dobu. V období nástupu očekávané/možné anamnestické odpovědi inhibitoru (5.–7. den aplikace FVIII/FIX) je třeba hladinu faktoru pečlivě monitorovat, protože není jistota, že pacient odpovídající dříve jako *low responder* zůstane *low responderem* i nadále [4].
- Pokud low responder neodpovídá na vysoké dávky koagulačního faktoru, platí doporučení pro léčbu jako u *high responderů*.

High responder

Pacienti s inhibitorem nad 5 BU/ml, u kterých dochází k vzestupu inhibitoru po opakovaném podávání koncentrátu FVIII nad 5 BU/ml. Pro léčbu krvácení a zajištění operačních výkonů u *high responderů* jsou k dispozici následující možnosti:

NovoSeven® – rekombinantní aktivovaný FVII (rFVIIa)

Krvácení, které není život ohrožující:
- Standardní dávkování je 90–120 µg/kg a pokračovat stejnou dávkou à 2–3 h do zástavy krvácení [23,38–40]. Možné je následně podat ještě jednu stejnou zajišťující dávku za 2–6 h od poslední aplikace.
- Při nedostatečné léčebné odpovědi lze použít i dávkování vyšší než 120 µg/kg à 2 h (zejména u dětí pro kratší plazmatický poločas rFVIIa) [40].
- Při začínajícím, zejména kloubním či svalovém krvácení lze použít i jednorázovou aplikaci 270 µg/kg se stejnou účinností jako u opakovaných standardních dávek 90–120 µg/kg (dosažení zástavy krvácení přibližně u 90 % krvácivých epizod) [41,42]. Tato dávka by měla být podána co nejdříve od vzniku/počátku krvácení.

Závažná a život či končetinu ohrožující krvácení:
- Iniciální dávka 120–270 µg/kg, následně opakovaně podávat à 2–3 h dávku 90–120 µg/kg do zástavy krvácení s podáním jedné i více zajišťovacích dávek 90–120 µg/kg, mezi kterými lze intervaly prodloužit na 4–6 h.
- Následně dle klinického stavu lze přejít i na profylaktickou aplikaci 90–120 µg/kg 1–3× denně [43–46] dle stavu, se zvážením následující dlouhodobější profylaxe.

Malé operace (bolus vždy bezprostředně před výkonem):
- Bolus 90–120 µg/kg s pokračováním stejné dávky à 2–3 h po dobu 24 h, obvykle se snížením frekvence dávek po 4–6 h v následujících 3–7 dnech, dle konkrétní povahy zákroku.
- Na zubní extrakce je doporučené podat minimálně 4 bolusové dávky, tedy jednu před extrakcí a další minimálně 2–3 po extrakci [47,48], vícečetné či komplikované extrakce je pak vhodné zabezpečit obdobně jako malou chirurgii. V případě zubních extrakcí vždy přidat antifibrinolytikum na minimálně 5–7 dnů.
- Na zavedení i extrakci centrálního žilního katetru postupovat jako při malém výkonu, obvyklé je zajištění po minimálně prvních 72 h [47].

Tab. 2. Doporučené dávkování aPCC a rFVIIa pro operace [23,37–39,36,47,57].

aPCC denně max. 200 j/kg	Před zákrokem	Den 1–5 (1–7)	Den 6–14 (8–21)
malé operace	50–75 j/kg (50–100 j/kg)	50–75 (50–100) j/kg à 12–24 h, další 1–2 dávky (den 1–7)	
středně velké	75–100 j/kg	75–100 j/kg à 8–12 h	75–100 j/kg à 12 h
velké operace	75–100 j/kg	75–100 j/kg à 8–12 h (à 8 h den 1–7)	75–100 j/kg à 12 h
rFVIIa – bolusy	**Před zákrokem**	**Den 1–5**	**Den 6–14**
Malé operace	90–120 µg/kg děti 120–150 µg/kg	90–120 µg/kg à 2 h 4×, dále à 3–6 h dalších 24 h	
Středně velké	120 µg/kg děti 150 µg/kg	90–120 µg/kg à 2 h den 1, à 3 h den 2, à 4 h den 3–5	90–120 µg/kg à 6 h
Velké operace	jako středně velké		
	120 µg/kg děti 150 µg/kg	90–120 µg/kg à 2 h den 1+2, à 3 h den 3 + 4, à 4 h den 5–7	od 8. dne à 6 h do zhojení, většinou den 10–12, případně následované profylaxí
rFVIIa – kont. inf.	90 µg/kg	45–50 µg/kg/h	25 µg/kg/h

aPCC – aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu, rFVIIa – rekombinantní aktivovaný faktor VII

Velké operace:

- Bolus 120–180 µg/kg s pokračováním 90–120 µg/kg à 2 h dalších 48 h. Zvážit lze i vyšší úvodní bolus (až 270 µg/), ale individuálně při znalosti předchozích odpovědí na podání rFVIIa.
- 3.–4. den po operaci prodloužit intervaly aplikace na 3 h.
- 5.–7. den po operaci prodloužit intervaly aplikace na 4 h.
- Do zhojení pak pokračovat 90–120 µg/kg s prodloužením intervalů mezi dávkami na 4–6 h. [47–52]
- Publikovaná minimální délka pooperační léčby rFVIIa je 10 dnů, většinou je doporučována na 14 dnů, resp. individuálně do zhojení jizvy, kolísá mezi 10–20 dny, event. prodloužení při nutnosti intenzivnější rehabilitace [47–50,52].
- Následně lze dle klinického stavu přejít i na krátkodobou profylaktickou aplikaci 90–120 µg/kg 1–3× denně.
- Aplikace rFVIIa formou kontinuální infuze je popsána spíše ojediněle v několika pozorováních či malých postmarketinkových studiích, indikce je *off label*, dle dostupných dat se efektivitou zdá být srovnatelná s bolusovým podáním rFVIIa, přínos je naznačen v úspoře léčiva. Dle publikovaných prací lze zvážit iniciální bolus 90 µg/kg s následným podáním kontinuální infuze v dávce 45–50 µg/kg/h do 5. pooperačního dne, poté snížení na cca 25 µg/kg/h [53].
- rFVIIa je vhodné u operačních zákroků kombinovat s podáním antifibrinolytika, ve standardně doporučované dávce tranexamové kyseliny 25 mg/kg à 8 h p.o. nebo v poloviční dávce i.v. [47], není-li to kontraindikováno.
- Přehledně je doporučovaná perioperační substituce shrnuta v tab. 2, v tab. 3 je uveden souhrn výkonů zahrnovaných do malých a velkých operací.

FEIBA® – aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (aPCC)

- Minimální účinná dávka je 50 j/kg à 12 h, standardně doporučovaná jednotlivá dávka při větším krvácení je 75–100 j/kg [23,37–39,54].
- U menších dětí bývá uváděno pro vyšší *clearance* preparátu dávkování obecně vyšší: 80–100 j/kg.
- Maximální jednorázová dávka je 100 j/kg, maximální denní dávka je 200 j/kg. Při aplikaci více než 200 j/kg hrozí riziko rozvoje diseminované intravaskulární koagulace, které bylo popsáno především u dávek přesahujících 210 j/kg denně. Dle některých doporučení [37,38] lze v případě život ohrožujícího krvácení či při selhání standardních dávek tuto maximální denní dávku (200 j/kg) krátkodobě překročit (1–2 dny), což nastává při doporučeném dávkování 75 j/kg à 8 h.
- Pro anamnestický vzestup inhibitoru FVIII po podání aPCC u části pacientů není žádoucí používat aPCC před plánovanou imunotoleranční terapií, což se samozřejmě týká i hemofilie B vzhledem k FIX obsaženém v aPCC.
- Antifibrinolytika bývala tradičně při léčbě aPCC kontraindikována, výrobce doporučuje 6hodinový odstup od podání obou preparátů navzájem. Byly však publikovány některé práce, kdy byla tranexamová kyselina podávána pacientům s aPCC bez klinických i laboratorních nežádoucích účinků [55,56]. Event. podání aPCC spolu s antifibrinolytikem je nicméně nutné zvažovat přísně individuálně.

Krvácení, které není život ohrožující:

- Minimálně 50–75 j/kg à 8–12 h do zástavy krvácení.

prolékaře.cz | 6.11.2026

Slizniční krvácení:
- 50 j/kg à 6–8 h do zástavy krvácení.

Rozsáhlejší krvácení a život či končetinu ohrožující krvácení:
- 75–100 j/kg à 12 h do zástavy krvácení.
- Dle klinického stavu následně krátkodobá profylaxe 50–85 j/kg/den [23,37–39,47,57–58].

Malé operace:
- 50–75 j/kg první dávka dle rozsahu plánovaného výkonu, podat v průběhu prvních 30 min před výkonem.
- Pokračovat 50–75 j/kg à 8–12 h po dobu 3–7 dnů dle povahy výkonu, při extrakci chrupu celkově 2–3 dávky.

Velké operace:
- První dávka 75–100 j/kg, podat v průběhu prvních 30 min před výkonem.
- Druhou dávku lze dle klinického stavu podat v intervalu kratším (za 6–8 h) než běžně doporučovaných 12 h.
- Další dávky individuálně do celkové dávky 200j/kg/24 h, doporučováno je podávat 100 j/kg à 12 h, případně 70–75 j/kg à 8 h [23,37–39,36,47,57].
- Překročení maximální denní dávky 200 j/kg nejvýše po 1–2 dny a nepřesáhnout cca 225 j/kg/den.
- Od 6. do 8. pooperačního dne by měla být postačující dávka 75–100 j/kg à 12 h.
- Délka aplikace dle klinického stavu, doporučovaná je na 14 dnů, resp. individuálně do zhojení jizvy, což je většinou 10–20 dnů.
- Dle klinického stavu následně krátkodobá profylaxe 75–85 j/kg/den.
- V přehledu je perioperační substituce uvedena v tab. 2.

Další poznámky k terapii krvácení bypassovými aktivitami:
- Účinnost obou preparátů (FEIBA® i NovoSeven®) je v léčbě nekomplikovaného krvácení porovnatelná, s individuální odpovědí u jednotlivého pacienta (většinou 80–90 % u FEIBA® [59] a kolem 90 % u NovoSeven® [36,60,61]. Mezinárodní komparativní studie FENOC ani metaanalýza rozdíl v účinnosti léčby nekomplikovaného krvácení do kloubu mezi oběma preparáty neprokázaly [62,63].
- Pro děti s nově diagnostikovaným inhibitorem FVIII je rFVIIa léčbou první volby s ohledem na perspektivu následné imunotolerance i pro jeho vyšší bezpečnost.
- V léčbě život ohrožujících krvácení a při velkých operačních výkonech je u rFVIIa výhodou, že lze jeho dávku zvyšovat při pokračujícím krvácení a lze jej kombinovat s antifibrinolytikem.
- Odpověď jednotlivého pacienta na daný preparát může být individuální, pokud nedojde k zástavě krvácení při použití jednoho, je nutno ho nahradit druhým preparátem (pouze u rFVIIa lze i navyšovat dávky).
- Při selhání samostatné aplikace aPCC či rFVIIa (refrakterní odpovědi) lze použít i jejich střídavou aplikaci (sekvenční léčba) v průběhu operace / krvácivé epizody – dle literárních zkušeností mohou být použity dávky aPCC cca 20–80 j/kg podávané každých 6–12 h a rFVIIa v dávce cca 90–270 µg/kg podávaných každých 2–12 h [37,64–66]. Možné je i použití konkomitantní infuze nízkých dávek bypassových přípravků při předpokladu synergistického působení, např. rFVIIa 30–70 µg/kg a aPCC v dávce 20–20 j/kg, dávky podávané každých 6 h [67]. Pro riziko trombotických komplikací je kombinovanou léčbu pomocí aPCC i rFVIIa a antifibrinolytik vhodné používat až po vyčerpání ostatních terapeutických možností, ideálně v centru s rozsáhlejšími zkušenostmi s léčbou inhibitoru a dobrým laboratorním zázemím.
- Dosud nebylo doporučeno ani určeno, jak lze účinnost podané terapie v léčbě krvácení u hemofilie s inhibitorem laboratorně monitorovat, resp. jakých parametrů je nutno dosáhnout, aby bylo dosaženo účinné hemostázy. Zkouší se především trombin generační test (TGT) a trombelastograf (TEG), nejsou však dosud stanovena žádná standardní doporučení, žádný z těchto testů není validován. Pro pracoviště typu HCCC, která zabezpečují operativu pacientů s inhibitorem, by tato vyšetření měla být dostupná a pacient s inhibitorem před elektivní operací by mohl profitovat z vyšetření odezvy TEG a/nebo TGA na obě dostupné bypassové aktivity (aPCC a rFVIIa) a z případné perioperační monitorace léčby těmito přístupy [68,69].
- Před operačním výkonem je nutné mít vyšetřen aktuální titr inhibitoru, agregaci trombocytů, vyloučit současné snížení i von Willebrandova faktoru (VWF), které je v populaci časté. Ideálně mít vyloučen i deficit ostatních koagulačních faktorů způsobujících prodloužení aPTT.

Imunoadsorpce a aplikace koncentrátu FVIII/FIX
- Hemostatickou hladinu FVIII/FIX lze v některých případech dosáhnout aplikací koncentrátu FVIII/FIX po předchozím snížení titru inhibitoru provedením série imunoadsorpcí IgG s následnou substitucí FVIII/FIX [70]. Toto je však v klinické praxi většinou obtížně proveditelné.
- Vždy je nutno počítat s anamnestickým vzestupem inhibitoru přibližně 5–8 dnů od počátku substituce FVIII/FIX. Je-li pacient high responder, anamnestický vzestup inhibitoru FVIII pak může zabránit dosažení účinné hemostatické hladiny FVIII/FIX, což také u většiny high responderů nastává.
- Je-li imunoadsorpce kromě substituce vysokými dávkami koncentrátu FVIII spojena i s imunosupresí (tzv. Malmö protokol), lze takto dosáhnout i trvalou eradikaci inhibitoru [70,71].

4. DDAVP
DDAVP je možností doporučovanou v léčbě krvácení u pacientů s lehkou formou hemofilie A a inhibitorem FVIII, kdy uvolnění endogenního FVIII může zabezpečit vzestup jeho plazmatické hladiny až na hemostaticky dostatečnou, zejména pokud inhibitor není namířen proti endogennímu FVIII, ale proti alogennímu při substituci [23].

proLékaře.cz | 6.11.2026

PREVENCE KRVÁCENÍ U PACIENTŮ S INHIBITOREM

Přípravky s bypassovou aktivitou

I u pacientů s inhibitorem lze dle klinického stavu přistoupit k profylaxi, a to jak před zahájením imunotolerance, tak i v jejím průběhu či po jejím selhání. aPCC se obvykle podává v dávkách od 50 j/kg 3× týdně až po 100 j/kg/den v závislosti na krvácivém fenotypu. V případě rFVIIa je dávkování ještě méně jasné, používají se různé režimy dávek a intervalů aplikace – od denního či obdenního podávání až po 3× týdně, nižší dávky kolem 90 µg/kg/den byly dle pozorování, s ohledem na míru krvácení, srovnatelné s dávkami vyššími (270 µg/kg) [23,37,43–46,72,73].

Nefaktorové přípravky

Představují moderní možnost profylaxe také u pacientů s inhibitorem. Recentně byl pro hemofilii A do praxe uveden emicizumab (Hemlibra®), monoklonální bispecifická humánní protilátka, která částečně nahrazuje funkci FVIII jako kofaktoru tím, že přemosťuje vazbu mezi aktivovaným FIX a FX, což vede k tvorbě aktivovaného FX, a tím k tvorbě efektivní hemostáze [74]. V programu klinických studií jsou další nefaktorové přípravky, které působí proti přirozeným antikoagulačním proteinům a mohly by teoreticky být použity jak u hemofilie A, tak hemofilie B, případně jiných poruch koagulace – cíle: antitrombin (siRNA produkt fitusiran), TFPI (monoklonální protilátka concizumab) či protein C [75].

a. Emicizumab je efektivní u hemofilie A bez inhibitoru i s inhibitorem, výše titr inhibitoru na jeho účinnost nemá vliv. Jeho podání není ovlivněno věkem. V klinických studiích u pacientů s inhibitorem bylo při profylaxi emicizumabem pozorováno snížení míry krvácení nejenom oproti dřívější *on-demand* terapii, ale také oproti předchozí profylaktické léčbě přípravky s bypassovou aktivitou [76,77]. Emicizumab je u pacientů s inhibitorem doporučeno podávat pouze v CCC centrech. Nutné je poučení pacienta a vybavení kartičkou informující o vlivu emicizumabu na laboratorní testy (zejména falešně „normální“ aPTT a nemožnost provedení zejména testů založených na jednostážových koagulačních metodách) a přetrvávání tohoto efektu až po dobu 6 měsíců po vysazení léku. Současně by jakékoli obtíže měly být řešeny vždy s ošetřujícím lékařem, a to co nejdříve [78,79]. První 4 dávky emicizumabu jsou tzv. nasycovací, podávají se v dávce 3 mg/kg subkutánně ve frekvenci 1 týdně. Po této fázi nastupuje fáze udržovací. Studie prokázaly, že téměř srovnatelné po stránce účinnosti jsou dávky 1,5 mg/kg podávané 1× týdně či 3 mg/kg podávané 1× 14 dnů subkutánně [80]. U řady pacientů může být dostačující i podávání 1× 4 týdny a to v dávce 6 mg/kg [81]. Ve fázi udržovací již plazmatické koncentrace emicizumabu zůstávají dlouhodobě stabilní.

b. Při **průlomovém krvácení** sice emicizumab není lékem volby k zástavě krvácení, není ale třeba žádným způsobem měnit jeho terapeutické schéma (tedy nepřidávat ani nevynechávat dávky). Klinická zkušenost ukázala, že řada krvácení nevyžaduje další léčbu, či je dostačující jen lokální opatření k zástavě krvácení či podání antifibrinolytika [37,76,78,79]. Je-li krvácení významnější, pak lze podat dle aktuálního titru inhibitoru buď koncentrát FVIII (při nízkém titru inhibitoru) či spíše přípravek s bypassovou aktivitou. Stěžejní klinická studie prokázala zvýšené riziko rozvoje trombotické mikroangiopatie (TMA) či trombotických komplikací při konkomitantním podávání aPCC (FEIBA) k emicizumabu v dávce vyšší než 100 IU/den po dobu delší než 24 h [76]. **Lékem volby v případě krvácení či při operačních výkonech** je primárně rFVIIa, jehož dávkování by nemělo iniciálně překročit 90 µg/kg. Často je jedna dávka rFVIIa dostačující, při rozsáhlejším krvácení by další dávka měla být podána za 2–3 h a dále pravidelně dle vývoje krvácení. U některých pacientů může být dostačující i nižší iniciální dávka rFVIIa (45–50 µg/kg), např. v kombinaci s antifibrinolytikem [78]. Pokud krvácení nedostatečně odpovídá na plnou dávku rFVIIa, je možné podat aPCC. Tento preparát by však měl být u osob léčených emicizumabem podáván za hospitalizace, v CCC centru. Úvodní dávka aPCC by neměla překročit 50 j/kg ani pokud by se jednalo o závažné krvácení. Pro některá krvácení může být dostačující i nižší iniciální dávka 25 j/kg. Další dávka aPCC 25–50 j/kg může být podána v průběhu 24 h, pokud to situace vyžaduje. Každopádně je doporučeno nepřekračovat dávku 100 j/kg/24 h a léčbu nepodávat pokud možno déle než jeden den [37,78]. Pokud krvácení pokračuje a nejsou k dispozici jiné možnosti, pak je možno zvážit podání vyšších dávek aPCC, případně po delší dobu, za předpokladu, že neléčené krvácení přináší vyšší riziko než event. komplikace podání vysokých dávek aPCC. V případě podávání aPCC, zejména opakovaných dávek, je nezbytné velmi pečlivě sledovat markery rozvoje TMA – KO + retikulocyty, schistocyty, LD, D-dimery, urea, kreatinin a haptoglobin. Při známkám možného rozvoje těchto komplikací je nutné podávání aPCC zastavit [37,78]. Opatrnosti je také třeba při podávání rFVIIa u osob s hemofilií A a inhibitorem léčených emicizumabem s rizikovými faktory pro trombózu (anamnézou trombotické události, obezitou, kouřením, chronickým zánětem), jelikož u nich existuje zvýšené riziko pulmonární embolie a infarktu myokardu s elevací ST úseku (STEMI) [37,82].

c. **Operační výkony** při léčbě emicizumabem vyžadují vždy konzultaci s ošetřujícím lékařem v CCC centru. Řadu menších operací, vč. zavedení centrálního katetru, lze provést bez podání přípravků s bypassovou aktivitou, většinou v kombinaci s antifibrinolytiky. Nicméně rFVIIa musí být k dispozici pro případ většího krvácení [79].

prolékaře.cz | 6.11.2026

Tab 3. Různé typy chirurgických výkonů dle závažnosti ve smyslu rizika krvácení [47,50].

Malé operace/výkony	Velké operace/výkony
CŽK: inzerce, extrakce, léčba komplikací	vícečetné extrakce chrupu
čištění rány	drenáž dutiny ústní
kožní štěp	synovektomie
výkony na nehtovém lůžku	výměna kloubu
extrakce jednotlivých zubů	artrodéza
radiosynovektomie	amputace končetiny
artroskopie	fixace kostní zlomeniny
cystoskopie	osteotomie
gastrointestinální endoskopie s biopsií	osteosyntéza
kolonoskopie s biopsií	pseudotumor
bronchoskopie s biopsií	čistění kosti či svalu pro infekci
adenotomie	embolektomie
cholecystektomie	cholecystektomie
hemoreidektomie	hernie dle rozsahu
cirkumcize	retroperitoneální hematom
hernie dle rozsahu	peritoneální drenáž
pleurocenteza	operace srdce
katarakta	transplantace rohovky
aspirační biopsie tenkou jehlou	thorakotomie
pacemeaker – inzerce, extrakce	operace srdce
	transplantace jater

CŽK – centrální žilní katetr

Pro výkony v oblasti dutiny ústní byla zaznamenaná vyšší krvácivost a rFVIIa v dávce nepřekračující 90 µg/kg byl často podán v jedné dávce. Pro velké operační výkony je doporučované primárně zajištění rFVIIIa v úvodní dávce 90–120 µg/kg před operací a dále opakovaně v prvních pooperačních dnech ve frekvenci 3–4 h a následně dle povahy výkonu méně často [79,83]. Při přítomnosti titru inhibitoru pod 5,0 BU/ml je možno podat vysoké dávky FVIII, za monitorace hladin FVIII (chromogenní metoda s bovinními reagenciemi) [84]. V případě závažnějších krvácivých komplikací v průběhu výkonu či v pooperačním období nebo při selhání odpovědi na rFVIIa je nutno zvážit podání aPCC v denních dávkách nepřekračujících 100 j/kg, s úvodní dávkou obvykle 50 j/kg. Opět je v tomto případě nutná pečlivá monitorace rozvoje trombotických komplikací.

IMUNOTOLERANCE

- Jedná se o postup, který navodí imunotoleranci (*immune tolerance induction* – ITI) vůči podávanému koncentrátu FVIII/IX. Cílem je vymizení inhibitoru, dosažení normalizace recovery i plazmatického poločasu podaného FVIII/IX. Pacienta pak lze při krvácení či jeho profylaxi opět léčit koncentráty FVIII/IX.
- Navození imunotolerance by mělo být cílem u všech nově diagnostikovaných *high* responderů v dětském i v dospělém věku, u nichž je tato léčba možná a akceptovatelná i z pohledu kvality života. Tato léčba je indikována i u nově diagnostikovaných *low* responderů s těžkou formou hemofilie A, u kterých inhibitor přetrvává déle než půl roku v dětském věku i v dospělosti, pokud pacienti nemohou být při krvácení účinně léčeni substitucí koagulačního faktoru [8,23,37]. Většina publikovaných dat týkajících se diagnózy, prognózy či doporučení stran inhibitoru se týká FVIII. Dosažení imunotolerance u hemofilie B s inhibitorem je komplikované a vyžaduje zvážení kombinace s imunosupresí. Následující doporučení se tedy týkají hemofilie A s inhibitorem.
- Za nepříznivé prognostické známky jsou považovány titr inhibitoru před zahájením ITI nad 10 BU/ml, titr inhibitoru kdykoli v minulosti nad 200 BU/ml, v minulosti přerušená ITI [8,22,23,26,85,86,89], vzestup inhibitoru během ITI nad 250 BU/ml [90] a některými pracemi i délka trvání inhibitoru nad 5 let [8].
- Se zahájením ITI bylo tradičně doporučeno vyčkat do spontánního poklesu inhibitoru pod 10 BU/ml, což bylo považováno za významný prognostický faktor úspěchu ITI [8,23], nicméně recentní data naznačují, že i promptní zahájení ITI bez ohledu na výši titru inhibitoru vede k jeho úspěšné eradikaci a že na eradikaci inhibitoru může mít vliv spíše rychlost zahájení ITI po jeho detekci [87,88]. V současnosti řada pracovišť nevyčkává se zahájením ITI na spontánní pokles inhibitoru pod 10 BU/ml, zejména u pacientů s častým či těžkým krvácením [85,88].
- U pacientů s nepříznivou prognózou (především historický titr nad 200 BU/ml, vstupní titr nad 10 BU/ml) je většinou doporučován *a priori* vysoce dávkovaný (*high dose*) protokol s dávkou FVIII cca 200 j/kg/den aplikovanou rozděleně ve dvou denních dávkách [23,85,92]. Tzv. Bonnský protokol doporučuje současně i profylaktické podání aPCC v dávce přibližně 2× 50 j/kg/den, především v počátečních fázích protokolu, kdy je riziko krvácení největší [85,92]. Alternativně lze k profylaxi během tohoto protokolu použít i rFVIIa, jež je podáván denně v dávce 90–120 µg/kg [23,44,85].

- U pacientů bez nepříznivých prognostických známek jsou přibližně stejné výsledky ITI dosaženy s různými dávkami FVIII, např. 100 j/kg/denně, vs. protokol s nízkou dávkou (*low dose*) 25–50 j FVIII /kg obden, případně 3x týdně, přičemž při tomto protokolu se dá předpokládat pomalejší dosažení imunotolerance a o něco vyšší frekvence krvácení během iniciální části ITI [85,89–91].
- V rámci doporučení pro provedení ITI je vhodné uvést britský doporučený postup UKHCDO (*United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation*) [23,93], jež je v současné době akceptován pro ITI ve většině českých hemofilických center:
  - Při maximálním titru inhibitoru FVIII < 5 BU/ml podávat 50 j/kg obden.
  - Při maximálním titru inhibitoru FVIII < 200 BU/ml a výchozím titru > 5 BU/ml podávat 100 j/kg/den, dokud nedojde k poklesu inhibitoru < 5 BU/ml.
  - Při maximálním titru inhibitoru FVIII < 200 BU/ml a/nebo výchozím titru < 10 BU/ml podávat 200 j/kg/den.
  - Pokud v případě dávkování ITI 50 j/kg obden či 100 j/kg/den dochází ke krvácivým epizodám, ITI je doporučeno navýšit na 200 j/kg/den.
  - ITI by po zahájení neměla být přerušována, protože tím mohou být negativně ovlivněny výsledky.
  - Po zahájení ITI by měl být inhibitor měřen častěji (např. 1× týdně), k posouzení max. vzestupu inhibitoru, poté je již možné monitorovat inhibitor měsíčně.
- Hrubým odhadem je ITI při výše uvedeném dávkování koagulačního faktoru, které zohledňuje výchozí rizikové faktory, úspěšná v 70–80 % u hemofiliků A, i když celkové rozpětí účinnosti tohoto postupu kolísá většinou mezi 50–90 % [8,23,85,90,91]. Jde však o data získaná především od dětských pacientů léčených časně po diagnóze inhibitoru. V literatuře nejsou oddělená hodnocení výsledků imunotolerance u dětských a dospělých pacientů. Lze předpokládat, že u dospělých pacientů s déle trvajícím inhibitorem bude úspěšnost imunotolerance nižší, než jak je uvedeno výše.
- Tradičně se pro první linii ITI využívá koncentrát faktoru, během jehož podávání došlo k rozvoji inhibitoru (v praxi většinou rekombinantní preparát). Volba preparátu nicméně zohledňuje také rizikovost pacienta stran úspěšnosti dosažení imunotolerance. Data naznačují, že pro některé pacienty mohou být výhodnější plazmatické koncentráty s obsahem VWF, řada pracovišť je rezervuje pro další linie ITI, ale v případě velmi rizikových pacientů mohou být předsunuty již do první linie [85,94,95]. Observační kohorty také naznačují rychlejší dosažení imunotolerance [88] i u velmi rizikových pacientů při podávání faktorů s prodlouženým poločasem (EHL), nicméně data z klinických studií jsou očekávaná.
- U pacientů na profylaxi emicizumabem zatím jasná doporučení stran vedení ITI nejsou k dispozici. Z dosud publikovaných zkušeností byly podávány spíše režimy o nižší intenzitě FVIII/rFVIIIFc (50–100 IU/kg podávané obden či třikrát týdně) [96], jasná doporučení však dosud nebyla vydána a kontrolované klinické studie teprve probíhají. Použití emicizumabu však zřejmě průběh ITI v budoucnu změní.
- Za úspěšnou lze ITI tradičně považovat při dosažení negativní hladiny inhibitoru (≤ 0,6 BU /ml) a normalizace farmakokinetických parametrů FVIII [očekávaný vzestup FVIII (*recovery*) ≥ 66 % a plazmatického poločasu FVIII < 7 h po 72hodinové vymývací periodě] [8,85], resp. britský doporučený postup uvádí plazmatický poločas FVIII < 7 hod nebo hladinu před aplikací další dávky (tzv. *trough level*) FVIII ≥ 1 % při aplikaci koncentrátu FVIII v dávce ≤ 50 j/kg obden [23].
- Pokud nedojde k poklesu titru inhibitoru o > 20 % v průběhu 6–9 měsíců od zahájení ITI, pak je vhodné upravit dávku podávaného FVIII, popřípadě zvážit přechod na 2. linii léčby (v praxi přechod na plazmatický FVIII obsahující VWF) [23,85,94,95]. Dle rizikovosti pacienta lze zvážit i podání rituximabu, klinická odpověď však často bývá jen dočasná [97]. Na zvážení je rovněž ITI ukončit, zejména je-li k dispozici efektivní profylaxe krvácení jiným způsobem (např. nefaktorová léčba). Minimální doba, po kterou je vhodné ITI podávat, není jasně dána a pohybuje se mezi 9 a 36 měsíci [85,98].
- I při existenci efektivní profylaktické nefaktorové léčby je v současné době za zlatý standard managementu přítomného inhibitoru FVIII považovaný minimálně jeden pokus o ITI, jelikož i při léčbě např. emicizumabem stále existuje riziko průlomového krvácení a u některých operací je potřeba další hemostatické zajištění, tedy podávání přípravků s bypassovou aktivitou, jejichž efekt nemusí být vždy dostatečný. Jelikož je ITI náročná a znamená jistá omezení a zatížení pacienta/rodiny, vždy je nutno do rozhodnutí o zahájení ITI vzít v úvahu i cíle a představy pacienta. V klinické praxi je tedy možné, že nefaktorová léčba bude zahájena bez pokusu o ITI [85,95,98,99].
- Je-li pokus o ITI vyhodnocen jako selhání, je nefaktorová léčba (v době vzniku tohoto manuskriptu pouze emicizumab) efektivní profylaktickou možností namísto přípravků s bypassovou aktivitou [85,95,98,99].
- Po dosažení imunotolerance jakýmkoli způsobem existuje zhruba 15% riziko recidivy inhibitoru během 15 let [91]. Riziko snižuje následné profylaktické podávání koncentrátu FVIII nebo FIX, které je doporučováno minimálně po dobu 6–12 měsíců (ideálně trvale) od vymizení inhibitoru [89].
- Imunosuprese ani imunoadsorpce nejsou většinou doporučovány jako postup první volby. Dle evropského doporučení lze imunoadsorpci zvážit u pacientů s vysokým titrem inhibitoru před začátkem ITI a imunosupresi u pacientů s vysokým, dlouho trvajícím titrem inhibitoru neodpovídajícím na jinou léčbu [89].
- U pacientů se středně těžkou a lehkou formou hemofilie A vede inhibitor FVIII

prolékaře.cz | 6.11.2026

k významně zvýšené krvácivosti. Hlavním cílem lékařů je předcházet rozvoji inhibitoru s ohledem na rizikové mutace, možnost podání DDAVP namísto koncentrátu faktorů, či jejich vzájemná kombinace apod. Až 70 % inhibitorů u této skupiny pacientů vymizí samo bez specifické léčby [100]. Data týkající se klasické ITI jsou omezená, nicméně pouze aplikace FVIII v rámci ITI bývá neúspěšná. Je však možno ji zvážit, pokud se jedná o kombinaci s imunosupresí. Přijímaná je zejména kombinace s rituximabem [97].

- Pro hemofilii B je k dispozici mnohem méně dat vzhledem k asi 10× menší incidenci inhibitoru FIX. Účinnost imunotoleranční terapie se udává 15–31 % [8]. Při ITI u inhibitoru FIX často dochází k anafylaktické alergické reakci na podávaný koncentrát FIX a opakované podávání FIX bývá spojeno s rozvojem nefrotického syndromu, jehož patogeneze dosud nebyla plně objasněna. Doporučení pro ITI u hemofilie B nejsou mnohdy jednoznačná. Vzhledem ke snaze zkrátit období vysoké expozice koncentrátům FIX by k ITI u hemofilie B mohl být vhodnou variantou Malmö protokol, u kterého v případě úspěchu ITI (pět z devíti pacientů) byla průměrná doba aplikace koncentrátu FIX do dosažení eradikace inhibitoru pouze 23 dnů [70]. S úspěchem byla v průběhu ITI použita i kombinace imunosuprese imunoglobuliny, mykofenolátem, dexamethasonem a s anti-CD20 protilátkou (rituximab) [85,101].

Literatura

1. Astermark J. FVIII inhibitors: pathogenesis and avoidance. Blood. 2015;125:2045–2051.
2. Kasper C, Aledort L, Counts R, et al. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. Thrombos Diathes Haemorrh. 1975;34:869–872.
3. White GC, Rozendal F, Aledort L, et al. Definitions in hemophilia. Thromb Haemost. 2001;85:560.
4. Kasper C. Human factor VIII for bleeding in patients with inhibitors. Vox Sang. 1999;77(Suppl 1): 47–48.
5. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial fo factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. N Eng J Med. 2016;374:2054–2064.
6. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia. 2003;9:418–435.
7. Gouw SC, vand der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med. 2013;368:231–239.
8. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemophilia. 2007;13(Suppl. 1):1–22.
9. Male Ch, Andersson NG, Rafowicz A, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patiens with severe haemophilia B: A PedNet Study. Haematologica. 2021;106(1):123–129.
10. Blatný J, Komrska V, Blazek B, et al. Inhibitor's incidence rate in Czech previously untreated patients with haemophilia A has not increased since introduction of recombinant factor VIII treatment in 2003. Blood Coag Fibrinolysis. 2015;26:673–678.
11. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. J Thromb Haemost. 2004;2:1047–1054.
12. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. Blood. 2013;122:1954–1962.
13. Van den Berg, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. Blood. 2019;134: 317–320.
14. Hay CRM. The epidemiology of factor VIII inhibitors. Haemophilia. 2006;12(Suppl. 6):23–29.
15. Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood. 2007;109:4648–4654.
16. Calvez T, Chambost H,Claeyssens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. Blood. 2014;124(23):3398–3408.
17. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophila Safety Surveilance (EUHASS) project. Thromb Haemost. 2015;113: 968–975.
18. Hassan S, Cannavo A, Gouw SC, et al. Factor VIII products and inhibitor development in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A: a systematic review. J Thromb Haemost. 2018;16:1055–1106.
19. Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE, et al. A detailed comparison of the performance of the standard versus the Nijmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII:C inhibitors in the haemophilia A population of Canada. Thromb Haemost. 1998;79:872–875.
20. DiMichele D. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: inhibitor diagnosis. Haemophilia. 2006;12(Suppl. 6):37–42.
21. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, et al. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitor. Improved specifity and reliability. Thromb Haemost. 1995;73:247–251.
22. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, et al. European principles of inhibitor management in patiens with haemophilia. Orphanet J Rare Dis. 2018;13:66.
23. Collins PW, Chlamers E, Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). Br J Haematol. 2013;160:153–170.
24. Collins PW, Chlamers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. Haemophilia. 2016;22:487–498.
25. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. Haemophilia. 2010;16:747–766.
26. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. Haemophilia. 2006;12(Suppl. 6):15–22.
27. Gouw SC, van der Born 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.
28. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, et al. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: Communication from SSc of the ISTH. J Thromb Haemost. 2016;14:1105–1109.
29. Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, et al. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: results of the 16-years Canadina Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal kohort. Lancet Haematol. 2018;5:e252–e260.
30. Eckhardt CL, Menke LA, van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593 ® Cys station are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. J Thromb Haemost. 2009;7:930–937.
31. Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. Haemophilia. 2007;13:149–155.
32. Mancuso ME, Mannucci PM, Rocino A, et al. Source and purity of factor VIII producst as risk factors for inhibitor development in patiens with hemophilia A. J Thromb Haemost. 2012;10:781–790.
33. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patient with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systemic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2012;8: 82–93.

34. Königs C., Ozelo MC, Dunn A, et al. Final results of PUPs A-LONG Study: evaluating safety and efficacy of rFVIIIFc in previously untreated patients with haemophilia A. [abstract] Res Pract Thromb Haemost. 2020;4(Suppl 1). https://abstracts.isth.org/abstract/final-results-of-pups-a-long-study-evaluating-safetz--and-efficacy-of-rfviiifc-in-previously-untreated-patients-with-haemophilia-a./ accessed September 2.2020
35. Le Quellec S. Clinical evidence and safety profile of emicizumab for the management of children with hemophilia A. Drug Des Devel Ther. 2020;14:469–481.
36. Jones ML, Wight J, Paisley S, Knight C. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. Haemophilia. 2003;9:464–520.
37. Srivastava A, Santangostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(S6): 1–158.
38. Teitel J, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. Haemophilia. 2007;13:256–263.
39. Astermark J, Rocino A, von Depka M, et al. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia. 2007;13:38–45.
40. Santagostino E, Escobar M, Ozelo M, et al. Recombinant activated FVII in the treatment of bleeds and for the prevention of surgery-related bleeding in congenital haemophilia with inhibitors. Blood Rev. 2015;29(Suppl 1):S9–S18.
41. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. J Thromb Haemost. 2006;4:367–371.
42. Young G, Shafer FE, Roja P, et al. Single 270 ug/kg dose rFVIIa vs standard 90 ug/kg dose rFVIIa and APCC for home treatment of joing bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. Haemophilia. 2008;14:287–294.
43. Morfini M, Auerswald G, Kobelt RA, et al. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centres. Haemophilia. 2007;13:502–507.
44. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost. 2007;5:1904–1913.
45. Young G, McDaniel M, Nugent DJ. Prophylactic recombinant factor VIIa in haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia. 2005;11:203–207.
46. López-Fernández MF, Roca CA, Alvarez-Román MT, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. Thromb Haemost. 2016;115:872–895.
47. Mingot-Castellano ME, Alvarez-Román MT, López-Fernández MF, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents for surgery in patients with haemophilia and inhibitors. Eur J Haematol. 2016;96:461–474.
48. Valentino LA, Cooper DL, Goldstein B. Surgical experience with rVIIa (NovoSeven) in congenital haemophilia A nad B patiens with inhibitors to factors VIII or IX. Haemophilia. 2011;17:579–589.
49. Castaman G. The role of recombinant activated factro VII in the haematological management of elective orthopaedic surgery in haemophilia A patients with inhibitors. Blood Transfus. 2017;15:478–486.
50. Rodriguez-Merchan EC, Rocino A, Ewenstein B, et al. Consensus perspectives on surgery in haemophilia patients with inhibitors: summary statement. Haemophilia. 2004;10(Suppl. 2):50–52.
51. Giangrande PLF, Wilde JT, Madan B, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII (eptacog alfa (activated); NovoSeven) in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. Haemophilia. 2009;15:501–508.
52. Kulkarni R. Comprehensive care of the patient with haemophilia and inhibitors undergoing surgery: practical aspects. Haemophilia. 2013;19:2–10.
53. Rajpurkar R, Cooper DL. Continuous infusion of recombinant activated factor VII: a review of data in congenital hemophilia with inhibitors and congenital factor VII deficiency. J Blood Medic. 2018;9:227–239.
54. Negrier C, Gomperts ED, Oldenburg J. The history of FEIBA: a lifetime of success in the treatment of haemophilia complicated by an inhibitor. Haemophilia. 2006;12(Suppl. 5):4–13.
55. Tran HTT, Sorensen B, Rea CJ, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. Haemophilia. 2014;20:369–375.
56. Valentino LA, Holme PA. Should anti-inhibitor coagulant complex and treanexamic acid be used concomitantly? Haemophilia. 2015;21:709–714.
57. Rangarajan S, Austin S, Goddard NJ, et al. Consensus recommendation for the use of FEIBA® in haemophilia A patiens with inhibitors undergoing elective orthopaedic and non-orthopaedic surgery. Haemophilia. 2013;19:294–303.
58. Stasyshyn O, Antunes S, Mamonov V, et al. Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health related quality of life in haemophilia patients with inhibitors: results from FEIBA NF Prophylaxis study. Haemophilia. 2014;20:644–650.
59. DiMichele D, NEgrier C. A retrospective postlicentsure survery of FEIBA efficacy and safety. Haemophilia. 2006;12:352–362.
60. Young G, Cooper DL, Gut RZ: Dosing and effectiveness of recombinant activated factor VII (rFVIIA) in congenital haemophilia with inhibitors by bleed type and location: the experience of the Haemophilia and Thrombosis Research Society (HTRS) Registry (2004-2008). Haemophilia. 2012;18:990–996.
61. Chambost H, Santagostino E, Laffan M, et al. Real-world outcomes with recombinant factor VIIa treatment of acute bleeds in haemophilia patients with inhibitors: results from the international ONE registry. Haemophilia. 2013;571–577.
62. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. Blood. 2007;109:546–551.
63. Matino D, Makris M, Dwan K, et al. Recombinatn factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemohilia and inhibitors. Cochrane Dat Syst Rev. 2015;CD004449.
64. Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, Zouny G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patiens with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience. Haemophilia. 2007;13:244–248.
65. Gomperts ED, Astenmark J, Gringeri A, Teitel J. From theory to practice: applying current clinical knowledge and treatment strategies to the care of hemophilia A patients with inhibitors. Blood Rev. 2008;22(Suppl. 1):1–11.
66. Gringeri A, Fischer K, Karafoulidou A, et al. Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. Haemophilia. 2011;17: 630–635.
67. Martinowitz U, Livnat T, Zivelin A, et al. Concomitant infusion of low doses of rFVIIa and FEIBA in haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia. 2009;15:904–910.
68. Mancuso ME, Fasulo MR. Thrombin generation assay as a laboratory monitoring tool during bypassing therapy in patients with hemophilia and inhibitors. Semin Thromb Hemost. 2016;42:30–35.
69. Dargaud Y, Sorensen B, Shima M, et al. Global haemostasis and point of care testing. Haemophilia. 2012;18(Suppl. 4):81–88.
70. Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, et al. Immunoadsorption for removal of inhibitors: update on treatments in Malmö-Lund between 1980 and 1995. Haemophilia. 1998;4:16–20.
71. Nilsson IM, Berntorp E, Freiburghaus Ch. Treatment of patiens with factor VIII and IX inhibitors. Thromb Haemost. 1993;70(1):56–59.
72. Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, et al. When should prophylaxis therapy in inhibitor patients be consider? Haemophilia. 2011;17:e849–e857.
73. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of propfylaxis and on-demand regres FEIBA NF in the treatment of haemopgilia A and B with inhibitor. Haemophilia. 2014;20:65–72.

prolékaře.cz | 6.11.2026

74. Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. N Engl J Med. 2016;374:2044–2053.
75. Arruda VR, Doshi BS, Samelson-Jones BJ. Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges. Blood. 2017;130:2251–2256.
76. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med. 2017;377:809–818.
77. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia Awith inhibitors. Blood. 2019;134:2127–2138.
78. Collins PW, Liesner R, Makris M, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving emicizumab. Interim guidance from UKHCDO inhibitor working party and executive committee. Haemophilia. 2018;24: 344–347.
79. Castaman G, Santoro C, Coppola A, et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab. Blood Transf. 2020;18:143–151.
80. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. N Engl J Med. 2017;377:809–818.
81. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A /HAVEN4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. Lancet Haematol. 2019;6:e295–e305.
82. Gundabolu K, Goldweig A, Bhatt VR, et al. ST-segment elevation myocardial inferction and pulmonary embolism in a hemophilia A patient receiving emicizumab and recombinant activated factor VII. Haemophilia. 2020;26:e5-e8.: 111–122.
83. Santagostino E, Oldenburg J, Chang T, et al. Surgical experience from four phase III studies (HAVEN 1-4) of emicizuumab in persons with haemophilia A (PwHAú with or without FVIII inhibitors. Rec Pract Thromb Haemost. 2019;3(S1):115.
84. Santagostino E, Mancuso ME, Novembrino C, et al. Rescue factor VIII replacement to secure hemostasis in a patient with hemophilia A and inhibitors on emicizumab prophylaxis undergoing hip replacement. Haematologica. 2019;104:e380–e382.
85. Ljung R, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Duffy A, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficul-to-treat patients. Eur J Haematol. 2019;102:111–122.
86. Hay CRM, Recht M, Carcao M, Reipert B. Current and Future Approaches to Inhibitor Management and Aversion. Semin Tromb Hemost. 2006;32(Suppl. 2):15–21.
87. Nakar C, Manco-Johnson MU, Lail A, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overal success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. Haemophilia. 2015;21:365–373.
88. Carcao M, Shapiro A, Staber JM, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors – A retrospective analysis. Haemophilia. 2018;24:245–252.
89. Astermakr J, Morado M, Rocino A, et al. Current European practise in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia. 2006;12:363–371.
90. Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. Blood. 2012;119:1335–1344.
91. Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patiens with haemophilia with inhibitors: a systematic review. Haemophilia. 2003;9:436–463.
92. Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors-twenty years „bonn protocol". Vox Sang. 1997;70:30–35.
93. UKHCDO protocol for first line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: A protocol from the UKHCDO Inhibitor and Paediatric Working Parties ze dne 1.2.2017 – dostupné na: http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2017/01/ITI-protocol-2017.pdf.
94. Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Vdovin V, et al. First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an onservational immune tolerance induction study. Haemophilia. 2016;22:87–95.
95. Carcao M, Escuriola Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. Haemophilia. 2019;25:676–684.
96. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, et al. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. Haemophilia. 2019;25:789–796.
97. Lim MY, Nielsen B, Lee K, et al. Rituxibam as first-line treatment for the management of adult patients with non-severe hemophilia A and inhibitors. J Thromb Haemost. 2014;12:897–901.
98. Holstein K, Batorova A, Carvalho M, et al. Current view and outcome of ITI therapy – a change over time? Thromb Res. 2016;148:38–44.
99. Young G. Emplementing emicizuman in hemophilia inhibitor management: emicizumab should be prescribed after tolerance. Blood Adv. 2018;2:2780–2782.
100. Van Velzen AS, Eckhardt CL, Hart DP, et al. Inhibitors in nonsevere haemophilia A: outcome and eradication strategies. Thromb Haemost. 2015;114:46–55.
101. Beutel K, Hauch HF, Rischewski JF, et al. ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. Hamostaseologie. 2009;29:155–157.

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ AUTORŮ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

Zápotocká E., Blatný J., Smejkal P.
E. Z. – příprava revidované verze rukopisu
B. J. – kritická revize rukopisu a schválení konečné verze
S. P. – příprava první verze rukopisu, kritická revize rukopisu a schválení konečné verze.
Výsledný rukopis pak prošel revizí a souhlasem zástupců všech center sdružených v Koordinační radě ČNHP (Český národní hemofilický program, viz.: http://cnhp.registry.cz/)

Do redakce doručeno dne 1. 12. 2020.

MUDr. Ester Zápotocká
Klinika dětské hematologie a onkologie
FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: ester.zapotocka@fnmotol.cz