proLékaře.cz | 10.9.2025

Profylaxe versus léčba „on demand“ u dospělých pacientů s těžkou hemofilií A – zkušenosti z FN Brno

Chlupová G.[1,2], Smejkal P.[1,3], Ovesná P.[4], Penka M.[1,2]

[1]Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno
[2]Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno
[3]Katedra laboratorních metod, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno
[4]Institut biostatiky a analýz Lékařské fakulty, Masarykova univerzita, Brno

Transfuze Hematol. dnes, 22, 2016, No. 2, p. 97–104

SOUHRN

Profylaktická léčba u většiny dětských pacientů s těžkou hemofilií je v současné době již léčebným standardem a ponechání této léčby v dospělosti je rovněž doporučováno. Situace je však odlišná u dospělých pacientů s těžkou hemofilií doposud léčených režimem *„on demand“*. V průběhu let 2008–2015 jsme provedli následující srovnání u vybraných pacientů s těžkou hemofilií A. Po dobu 1 roku jsme srovnávali frekvenci krvácivých epizod ve skupině 8 pacientů ve věkovém rozmezí 20–27 let, medián (průměr) 22 (22,5) let s profylaktickou léčbou zavedenou od dětství se skupinou 8 pacientů ve věkovém rozmezí 26–65 let, medián (průměr) 36 (37,5) let léčených *„on demand“*. Současně byla tato skupina porovnávána po převedení na léčbu profylaktickou. V této skupině pacientů bylo vybráno individuální období 12 měsíců, během kterého konkrétní pacient neprodělal žádný invazivní výkon, nebo neměl závažnější poúrazové krvácení. Následně byli tito pacienti sledování další rok (12 měsíců), který v ideálním případě následoval po jejich převedení na léčbu profylaktickou. Skupinu pacientů s těžkou hemofilií A na profylaxi od dětství jsme do skupiny zahrnovali co nejdříve po jejich předání z Oddělení dětské hematologie FN Brno v případě, že v sledovaném období 12 měsíců neprodělali žádný invazivní výkon, nebo neměli žádné závažnější poúrazové krvácení. Z našeho srovnání vyplynulo, že převedením dospělých pacientů s častými krvácivými projevy z léčby *„on demand“* na léčbu profylaktickou došlo k redukci počtu krvácivých epizod o 82 % (z toho kloubních krvácení o 79 %), současně nedošlo k výraznějšímu navýšení finančních nákladů na léčbu. Mladí pacienti na profylaxi od dětství měli medián (průměr) frekvence krvácení 0 (0,4) za rok. U pacientů, kteří byli dlouhodobě léčeni *„on demand“* s mediánem (průměrem) 27,5 (26) krvácení za rok, došlo při převodu na profylaxi k poklesu mediánu (průměru) krvácení na 3,5 (4,8) za rok. Sekundární profylaxe u dospělých pacientů s těžkou hemofilií A výrazně redukuje frekvenci kloubního krvácení ve srovnání s léčbou *„on demand“*. Profylaxe je v dospělém věku určitě výhodná pro některé těžké hemofiliky. Do budoucna by u těchto pacientů mohlo současně dojít i k oddálení finančně náročných zejména ortopedických výkonů.

KLÍČOVÁ SLOVA

hemofilie – profylaktická léčba – léčba *„on demand“* – krvácivé epizody – kloubní krvácení – hemofilická artropatie

SUMMARY

Chlupová G., Smejkal P., Ovesná P., Penka M.

Prophylaxis versus on demand treatment in adult patients with severe haemophilia A – FN Brno experience

Prophylactic treatment is standard care for most children with severe haemophilia A and maintaining this treatment in adulthood is recommended. However, the situation differs in adult patients with severe haemophilia A previously treated on demand. Between 2008–2015, we performed the following comparison of selected patients with severe haemophilia A. Over one year, we compared the frequency of bleeding episodes in a group of 8 patients aged 20–27, median (average) 22 (22.5) on continued prophylactic treatment from childhood with a group of 8 patients aged 26–65, median (range) 36 (37.5) treated on demand. Meanwhile, this same group was compared after performance of prophylactic treatment. In this group of patients, an individual period of 12 months was chosen and during which a specific patient did not undergo any invasive treatment, or had any serious bleeding episode after injury.

proLékaře.cz | 10.9.2025

Consequently, these patients were observed for another year (12 months), which ideally followed after their switch to prophylactic treatment. A group of patients with severe haemophilia A on prophylactic treatment was included as soon as they had been referred from the Department of Paediatric Haematology University Hospital Brno if they had not undergone in that particular period any invasive treatment or suffered any serious bleeding episode after injury. Patients were selected at a time when not subjected to any invasive procedure or suffering severe bleeding requiring hospitalization. Our results showed that by switching adult patients with frequent bleeding episodes from on demand treatment to prophylactic treatment, bleeding episodes were reduced by 82% (joint bleeds by 79%), without significantly increasing treatment cost. The median (range) of bleeding episodes in the young patient group with ongoing prophylaxis from childhood was 0 (average 0.375) times per year. The median (range) of bleeding joint episodes in older adult patients with on demand treatment was 27.5 (26). The median (range) 3.5 (4.8) number of bleeds decreased significantly with prophylaxis. Secondary prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A significantly reduces the frequency of joint bleeds compared with on demand treatment. Prophylactic treatment of adults is certainly advantageous in certain complicated cases of haemophilia. In the future, costly surgery such as orthopaedic interventions could be postponed in these patients.

KEY WORDS

haemophilia A – prophylactic treatment – treatment on demand – bleeding episodes – joint bleeds – haemophilic arthropathy

ÚVOD

Hemofilie A je vrozené krvácivé onemocnění vázané na X-chromozom způsobené nedostatkem nebo snížením funkční aktivity koagulačního faktoru VIII. Hemofilie typu A postihuje cca 80–85 % hemofiliků, s prevalencí v populaci 1 : 10 000. Léčba onemocnění spočívá v substituci chybějícího lidského FVIII buď profylakticky, nebo *„on demand“*. Režim *„on demand“* znamená léčbu, kdy pacient dostává koncentrát chybějícího krevního faktoru ve chvíli, kdy se objeví hemoragická příhoda. Může zastavit rozvoj malého krvácení, a tím zabránit rozvoji velkého krvácení. Není ale prevencí rozvoje vzniku hemofilické artropatie s chronickými klinickými symptomy [1]. Profylaxe znamená preventivní, včas zahájené podávání krevního faktoru s pokračováním do dospělosti [2, 3, 4]. V případě úspěchu je strategií léčby změnit tíži nemoci na mírnější formu, čímž se zabrání spontánnímu krvácení a rozvoji následné hemofilické artropatie a život ohrožujícímu krvácení do centrálního nervového systému. Profylaxe se s postupem času stala standardem pro léčbu pacientů s těžkou hemofilií nejen v dětském, ale i v dospělém věku. Od zahájení prvního profylaktického režimu léčby ve Švédsku uběhlo již více než 50 let, kdy bylo pozorováno snížení počtu a závažnosti krvácivých epizod a současně zpomalení vzniku hemofilické artropatie u pacientů léčených profylakticky proti pacientům léčených režimem *„on demand“* [5]. Tento terapeutický přístup byl následně rozšířen do dalších evropských zemí a Severní Ameriky (USA, Kanada). Profylaktická aplikace chybějícího krevního faktoru je moderní léčbou v léčbě těžké hemofilie. U dětí se považuje včasné zahájení profylaxe za zlatý standard [6]. Primární profylaxe zahrnuje léčbu zahájenou před 3. rokem života nebo nejpozději po objevení prvního krvácení [4]. Sekundární profylaxe zahrnuje pozdější zahájení léčby. Terciární profylaxe znamená zahájení léčby již při existující artropatii. U dospělých pacientů může být profylaktická léčba buď následným pokračováním z dětského věku, nebo změnou z režimu *„on demand“* u starších pacientů z důvodu vysoké frekvence zejména kloubního krvácení. Účinnost terciární profylaxe proti léčbě *„on demand“* prokazuje i analýza studie SPINART [17], kdy profylaxe dokázala zredukovat celkový počet krvácení o 93 % – medián 0 krvácení za rok (2,0 ± 4,5) vs. 28 krvácení za rok (30,5 ± 19,5) v režimu *„on demand“*. Pokud se krvácení při profylaktické léčbě během studie objevilo, bylo jen nízké nebo střední závažnosti.

METODIKA

Na našem pracovišti je aktuálně dispenzarizovaných celkem 149 pacientů s hemofilií, 43 pacientů s těžkou hemofilií A (z toho 3 pacienti s inhibitorem) a 4 pacienti s těžkou hemofilií B. Profylaxi má zavedenou 22 pacientů s těžkou hemofilií bez inhibitoru (19 pacientů s hemofilií A a 3 pacienti s hemofilií B). Převažující část těžkých hemofiliků přicházejících k nám po dosažení dospělého věku má profylaxi zavedenou od dětství. V naší analýze tuto skupinu tvoří 8 pacientů s těžkou hemofilií A. V průběhu let 2008–2015 bylo na našem pracovišti provedeno následující srovnání u vybraných pacientů s těžkou hemofilií A: po dobu 1 roku byla srovnávána skupina pacientů s profylaktickou léčbou zavedenou od dětství (skupina 1; n = 8) se skupinou pacientů léčených *„on demand“* (skupina 2a; n = 8). Současně byla tato skupina porovnávána po převedení na léčbu profylaktickou (skupina 2b; n = 8), tedy skupinu 2a a 2b

proLékaře.cz | 10.9.2025

tvořili stejní pacienti, ale v různém sledovacím období. Tuto skupinu tvořili pacienti s již rozvinutou formou chronické hemofilické artropatie, čemuž odpovídala i vysoká frekvence kloubního krvácení. Srovnávacím obdobím byl u všech skupin 1 rok. Výběr pacientů byl prováděn na základě následujících kritérii. V průběhu let 2008–2015 bylo vybráno u každého pacienta individuálně období 12 měsíců, během kterého pacient neprodělal žádný invazivní výkon, nebo neměl závažnější poúrazové krvácení, které by vyžadovalo hospitalizaci (1 pacient byl vybrán na přelomu roku 2008–2009, 2 pacienti během roku 2009–2010, 2 pacienti během roku 2011–2012, 1 pacient během roku 2012 a poslední 2 pacienti během roku 2012–2013). Nutno podotknout, že nejobtížnější výběr pro toto srovnávací období byl ve skupině pacientů léčených nejdříve režimem *„on demand“* pro vysokou frekvenci závažných krvácivých projevů, současně i z důvodu častějšího absolvování různých invazivních výkonů. Dalším sledovacím obdobím u této skupiny pacientů byl rok (12 měsíců) po převedení na profylaktickou aplikaci koncentrátu FVIII. Pokud však v následujícím ročním období někteří z pacientů měli invazivní výkon nebo závažnější poúrazové krvácení vyžadující hospitalizaci, byl vybrán ke sledování další rok. Na začátku sledovacího období, tedy v roce 2008 jsme měli v této skupině nejdříve *„on demand“* a následně profylakticky léčených pouze 3 pacienty, do roku 2015 jsme do této skupiny již mohli zahrnout dalších 5 pacientů s těžkou hemofilií A. Skutečný počet pacientů s těžkou hemofilií A původně léčených *„on demand“* a následně profylakticky máme v současné době ve FN Brno 10. Z toho vyplývá, že 2 pacienti do sledování zahrnuti nebyli, protože ve sledovacím období 2008–2015 buď opakovaně absolvovali invazivní výkon (včetně extrakce zubů), nebo prodělali krvácení (spontánní nebo poúrazové), které vyžadovalo hospitalizaci. Současně bylo kritériem pro výběr sledovacího období dodržování pravidelné profylaktické aplikace koncentrátu FVIII. Dále jsme po dobu jednoho roku rovněž sledovali skupinu těžkých hemofiliků s profylaktickou aplikací koncentrátu FVIII od dětství. Sledovací období bylo zvoleno podle toho, ve kterém roce k nám byli předání z Oddělení dětské hematologie FN Brno, současně však i podle toho, jestli pacienti zrovna v období, během kterého byli sledování, neprodělali žádný invazivní výkon, nebo neměli žádné závažnější poúrazové krvácení, které by vyžadovalo hospitalizaci. Dalším neméně důležitým kritériem u této skupiny mladých pacientů bylo dodržování pravidelné profylaktické aplikace koncentráty FVIII během sledovacího období. Náklady na substituční terapii byly vypočítané podle aktuálních cen za jednotlivé typy koncentrátu FVIII. Cílem bylo snížit frekvenci a závažnost krvácení, zpomalit rozvoj vzniku hemofilické artropatie [7], zlepšit kvalitu života pacientů a v neposlední řadě to byla snaha prokázat, že po změně léčebného režimu na profylaxi u pacientů s častými krvácivými projevy nedojde k významnějšímu navýšení finančních nákladů na léčbu proti léčbě *„on demand“*. Data byla sumarizována pomocí standardních popisných statistik – průměr, směrodatná odchylka (SD), medián, minimum, maximum a celkový součet. Statistické srovnání všech tří skupin bylo provedeno metodou ANOVA s následným Dunnetovým testem pro srovnání skupin 2a a 2b se skupinou 1. Párový t-test byl použit pro srovnání pacientů, kteří přešli z *„on demand“* léčby na profylaxi (2a vs. 2b). Hladina významnosti byla zvolena 0,05.

VÝSLEDKY

Skupina 1 zahrnovala pacienty ve věkovém rozmezí 20–27 let, medián (průměr) 22 (22,5) let. Hmotnost pacientů byla v rozmezí 60–122 kg, medián (průměr) 90 (87) kg. V substituční léčbě byly použity koncentráty FVIII. Plazmatické koncentráty FVIII byly použity u tří pacientů, rekombinantní koncentráty FVIII u čtyř pacientů, u jednoho pacienta došlo v průběhu sledování ke změně plazmatického koncentrátu FVIII na rekombinantní koncentrát FVIII bez významnějšího klinického dopadu s ohledem na počet a závažnost krvácivých epizod během sledovaného období. Frekvence profylaktického podání FVIII byla 2–3krát týdně 1000–1500 IU; medián (průměr) 37 (39) IU/kg/týden.

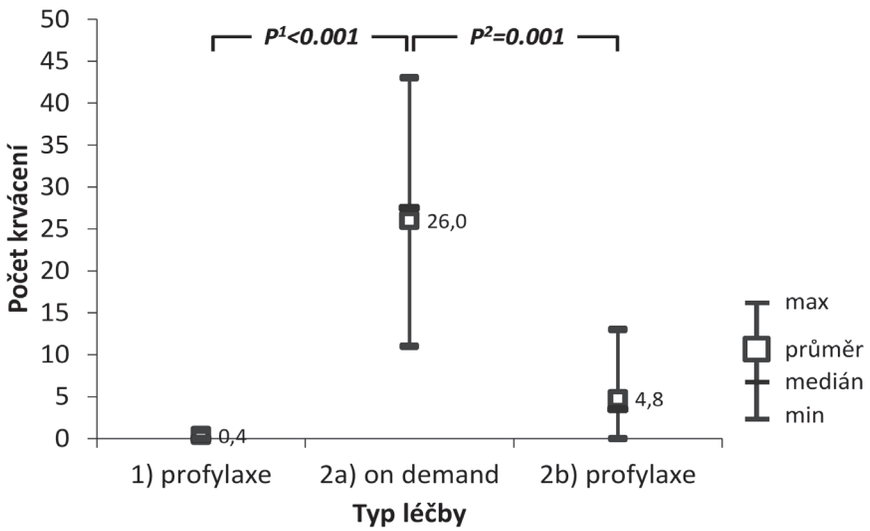
Věk pacientů druhé skupiny byl 26–65 let, medián (průměr) 36,5 (37) let, hmotnost pacientů byla 60 až 103 kg, medián (průměr) 86 (85) kg. Ve skupině 2a byli pacienti léčeni režimem *„on demand“*, léčba krvácivých epizod byla v úvodním dávkování 30–50 IU/kg. Všichni pacienti v této skupině byli léčeni plazmatickými FVIII. Ve skupině 2b byli stejní pacienti, jako ve skupině 2a, ale sledování bylo po jejich převodu na léčbu profylaktickou. V substituční léčbě byly použité opět plazmatické faktory VIII, frekvence podání FVIII byla 3krát týdně 1000–2000 IU; medián (průměr) 41 (40) IU/kg/týden. Pacienti z první skupiny byli podle očekávání významně mladší než pacienti z druhé skupiny ($p = 0,004$), hmotnost pacientů byla srovnatelná ($p = 0,853$).

Medián (průměr) krvácení u pacientů v první skupině byl 0 (0,38) epizod/rok, celkový počet zaznamenaných krvácení v této skupině byl 3 (z nich 2 do kloubů). Ve skupině 2a (*„on demand“*) byl medián (průměr) frekvence krvácení 27,5 (26) epizod/ rok, z toho medián (průměr) počtu krvácení do kloubů byl 24,5 (21,8) za rok, celkový počet 208 krvácení (z toho 174 krvácení do kloubů). Počty zaznamenaných krvácení ve skupině 1

proLékaře.cz | 10.9.2025

Tab. 1 Počet krvácení za rok zaznamenaný v jednotlivých skupinách

	Průměr	SD	Medián	Min	Max	Suma	P (ANOVA)	P (Dunnettův test)		P (párový t-test)
								1 vs. 2a	1 vs. 2b	2a vs. 2b
Počet krvácení za rok										
1. Profylaxe	0,38	0,52	0,0	0	1	3	< 0,001	< 0,001	0,339	0,001
2a. *„On demand“*	26,00	10,65	27,5	11	43	208				
2b. Profylaxe	4,75	4,59	3,5	0	13	38				
Počet kloubních krvácení za rok										
1. Profylaxe	0,25	0,46	0,0	0	1	2	< 0,001	< 0,001	0,209	0,002
2a. *„On demand“*	21,75	8,00	24,5	9	31	174				
2b. Profylaxe	4,50	4,41	3,0	0	12	36				
Počet krvácení do svalů za rok										
1. Profylaxe	0,13	0,35	0,0	0	1	1	0,111	0,111	0,990	0,186
2a. *„On demand“*	2,25	3,69	1,0	0	11	18				
2b. Profylaxe	0,25	0,46	0,0	0	1	2				
Počet krvácení do sliznic za rok										
1. Profylaxe	0,00	0,00	0,0	0	0	0	-	-	-	-
2a. *„On demand“*	0,50	1,07	0,0	0	3	4				
2b. Profylaxe	0,00	0,00	0,0	0	0	0				
Počet jiných krvácení za rok										
1. Profylaxe	0,00	0,00	0,0	0	0	0	-	-	-	-
2a. *„On demand“*	1,50	3,12	0,0	0	9	12				
2b. Profylaxe	0,00	0,00	0,0	0	0	0				



[1] Dunnetův nepárový test
[2] párový t-test

Graf 1. Počet krvácení za rok zaznamenaný v jednotlivých skupinách

na profylaxi byly tedy minimální ve srovnání s druhou skupinou léčenou *„on demand“* ($p < 0,001$). Po převedení pacientů z druhé skupiny na profylaxi (skupina 2b) se frekvence krvácení výrazně zredukovala ($p = 0,001$). Medián (průměr) frekvence krvácení se snížil na 3,5 (4,8) epizod/rok (graf 1). Statisticky významně se tyto počty nelišily od první skupiny na profylaxi ($p = 0,339$). Celkem bylo zaznamenáno 38 krvácení, z nich 36 krvácení do kloubů a 2 svalová krvácení. Počet krvácení se zredukoval o 82 % (z 208 na 38), počet kloubních krvácení se zredukoval o 79 % (ze 174 na 36). Detailní přehled o počtu krvácení včetně lokalizací – viz tabulka 1.

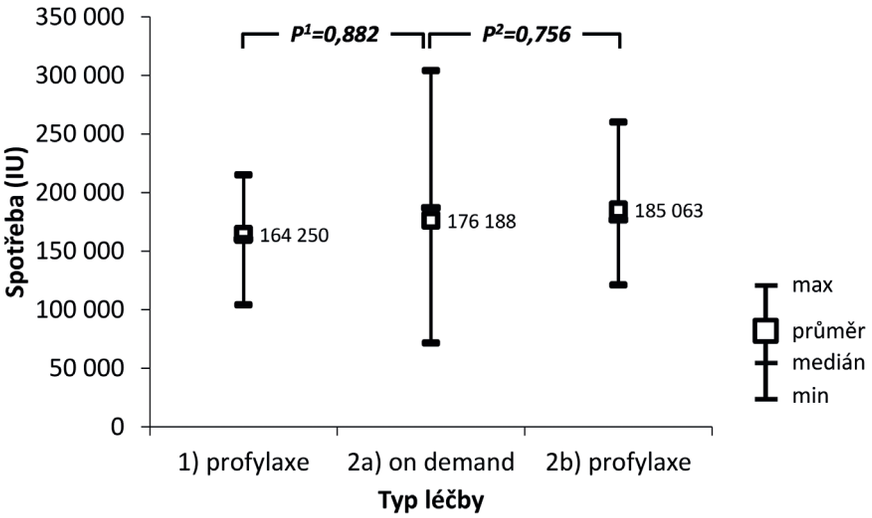
Medián (průměr) spotřeby krevních faktorů v první skupině byl 160 500

proLékaře.cz | 10.9.2025

Tab. 2 Roční spotřeba a náklady v jednotlivých skupinách

		Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum	P (ANOVA)	P (Dunnettův test)		P (párový t-test)
								1 vs. 2a	1 vs. 2b	2a vs. 2b
Spotřeba za rok (IU)										
	1. Profylaxe	164 250,0	35 119,2	160 500,0	104 000	215 000	0,768	0,882	0,692	0,756
	2a. *„On demand“*	176 187,5	82 987,5	187 000,0	71 500	304 000				
	2b. Profylaxe	185 062,5	40 864,3	176 750,0	121 000	260 000				
Spotřeba na kg/týden (IU)										
	1. Profylaxe	38,5	14,0	36,5	23	64	0,856	0,962	0,802	0,753
	2a. *„On demand“*	40,0	17,2	45,5	19	61				
	2b. Profylaxe	42,1	3,9	41,0	37	49				
Náklady na léčbu za rok (Kč)										
	1. Profylaxe	1 555 552,5	269 957,9	1 581 574,0	1 089 296	1 939 730	0,899	0,987	0,864	0,756
	2a. *„On demand“*	1 589 563,6	748 713,2	1 687 114,0	645 073	2 742 688				
	2b. Profylaxe	1 669 633,9	368 677,4	1 594 638,5	1 091 662	2 345 720				

(164 250) IU/rok, 1 921 (2010) IU/kg/rok; ve druhé skupině na režimu *„on demand“* byl průměr (medián) spotřeby 187 000 (176 188) IU/rok, 2 367 (2 069) IU/kg/rok a po převodu na profylaxi byl medián (průměr) 176 750 (185 063) IU/rok, 2 087 (2 079) IU/kg/rok. Spotřeba se ve srovnávaných skupinách významně nelišila (p = 0,768). Rovněž po převodu z režimu *„on demand“* na profylaxi nebyl zaznamenaný výrazný vzestup spotřeby (p = 0,756) – graf 2. Úměrné spotřebě jsou i náklady na léčbu v Kč. Detailní přehled o spotřebě a ceně uvádí tabulka 2 a graf 3. U posledního grafu v případě léčby *„on demand“* stojí za povšimnutí vysoká spotřeba koncentrátu FVIII a relativně nízký počet krvácení (nejvíce u pacienta č. 4) – viz graf 3. V tomto případě se jednalo o pacienta s vyšší hmotností (103 kg), současně ale pacient během sledovacího období absolvoval i intenzivnější ambulantní rehabilitaci, během které mu byl vždy v den před začátkem rehabilitace aplikován koncentrát FVIII v dávce 1000–1500 j. Současně ve sledovaném období došlo u tohoto pacienta ke krvácení do pravého kolenního kloubu s následnými protrahovanými atypickými potížemi, které si vyžádalo intenzivní podávání koncentrátu FVIII. Následně pak pacient absolvoval radiační synoviortézu (již mimo zpracované období).



¹ Dunnetův nepárový test
² párový t-test

Graf 2. Roční spotřeba koncentrátu FVIII v jednotlivých skupinách

DISKUSE

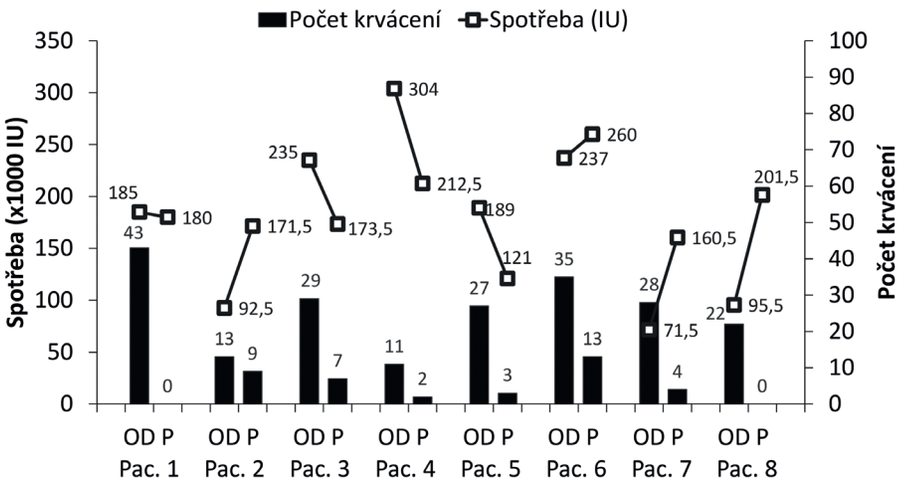
Převedením dospělých pacientů z léčby *„on demand“* na léčbu profylaktickou došlo k redukci počtu krvácivých epizod o 82 % (u kloubních krvácení o 79 %), současně nedošlo k výraznějšímu finančnímu navýšení léčby. Mezi sledovanými pacienty však chybí ti, kteří měli během sledovacího období intenzivní substituční léčbu pro úraz, chirurgický nebo jiný invazivní výkon včetně extrakce zubů. Mladí pacienti na profylaxi od

proLékaře.cz | 10.9.2025

Tab. 3 Frekvence kloubního krvácení po převedení z *„on demand“* na profylaxi

Autor	Pacienti	Věk (medián, rozsah)	Výsledky
Miners, 1998 [9]	19 HA, 5 HB, 1 VWD	30 (4–63)	SPT snížení frekvence krvácení (z mediánu 37 krvácení/rok na ODT na medián 13 krvácení při SPT), ale zvýšení spotřeby koagulačních faktorů až od 350 %
Loverin, 2000 [10]	4 HA	-	snížení frekvence kloubního krvácení o 89 % a zlepšení stavu kloubů a snížení spotřeby koagulačních faktorů během SPT
Saba, 2000 [11]	6 HA, 1 HB	37 (29–49)	SPT snížení počtu kloubních krvácení za měsíc (4,16 na ODT na 0,48 při SPT), ale zvýšení nákladů na léčbu
Fischer, 2005 [12]	61 H	26 (19–43)	dlouhodobá sekundární profylaxe je prevencí kloubního krvácení, ale nezabrání progresi hemofilické artropatie
Coppola, 2005 [13]	19 HA	29 (17–46)	redukce krvácivých epizod o více než 70 % se zvýšením spotřeby FVIII a nákladů na léčbu o 30 % během SPT
Tagliaferri, 2006 [14]	17 HA, 3 HB	27 (12–74)	redukce počtu kloubních krvácení při SPT (z 26,1 za rok při ODT na 3,4 za rok při SPT)
Tagliaferri, 2008 [8]	76 HA, 8 HB	28 (13–76)	SPT signifikantně zredukovala počet kloubních krvácení a zpomalila ortopedické postižení se zvýšením nákladů na léčbu, speciálně u adolescentů
Collins, 2009 [15]	19 HA	36 (30–45)	medián počtu kloubních krvácení při ODT 15 (sledování 6 měsíců) po převedení na SPT 0 (sledování 7 měsíců)
Tagliaferri, 2015 [16]	53 HA	12–25 mladí; 26–55 starší	pacienti na profylaxi měli nižší počet krvácení než pacienti na ODT (1,97 vs. 16,80 a 2,46 vs. 16,71 u mladých a starších pacientů)

Zkratky: HA – hemofilie A, HB – hemofilie B, H – hemofilie, VWD – von Willebrandova choroba, ODT – léčba *„on demand“, SPT* – sekundární profylaxe



Graf 3. Roční spotřeba koncentrátu FVIII a počet krvácení u jednotlivých pacientů podle typu léčby
OD = „on demand“, P = profylaxe

dětství měli medián (průměr) krvácení 0 (0,38) za rok. O pokračování profylaxe u mladých pacientů z dětského věku tedy není jistě pochyb. U pacientů, kteří byli dlouhodobě léčeni *„on demand“* s mediánem (průměrem) 27,5 [26] krvácení za rok, došlo při převodu na profylaxi k poklesu mediánu (průměru) krvácení na 3,5 (4,8) za rok. Naším rozhodujícím kritériem pro změnu léčebného režimu byla vysoká frekvence krvácení do cílových kloubů (3 a více krvácení za 3 měsíce nebo 4 a více krvácení za 6 měsíců), nebo vysoká frekvence jiných krvácení nebo závažné život ohrožující spontánní krvácení. Předpokládáme, že u těchto pacientů by mohlo dojít k oddálení realizace finančně náročných, zejména ortopedických výkonů a v neposlední řadě by se mohlo předejít i dalším závažným spontánním krvácivým projevům včetně život ohrožujícího krvácení, zejména do CNS a GIT. Tyto výsledky podporují pozorování Tagliaferriho et al. [8], kdy při převodu z léčby *„on demand“* na profylaxi došlo u dospělých pacientů k poklesu kloubního krvácení průměrně z 32,4 za rok na 3,3 za rok. Frekvenci krvácení a spotřebu jednotek FVIII po převedení na profylaxi dokumentuje Coppola et al. [3], (viz tab. 3, původní tabulka autora byla doplněna o dva další autory a jejich výsledky).

Tato situace ale nemusí jednoznačně platit pro všechny pacienty doposud léčené režimem *„on demand“*. Jistě mají jednotlivá centra pro léčbu pacientů s hemofilií zkušenosti s typem těžkých hemofiliků, kteří i při léčbě *„on demand“* krvácí minimálně. Tato skutečnost může být ovlivněna jak individuálním krvácivým feno-

proLékaře.cz | 10.9.2025

typem pacienta, tak i jeho životním stylem (pravidelná individuální rehabilitace pacienta, zdravý životní styl, zdravý úsudek při realizaci fyzicky náročnějších aktivit). Současně však u některých pacientů ani výše uvedený životní styl nedokáže zabránit vysoké frekvenci krvácení při léčbě *„on demand“*, a právě pro tyto pacienty je vhodné převedení na léčbu profylaktickou. Profylaxe může zlepšit výsledky u pacientů proti léčbě *„on demand“*. Naše výsledky tedy korelují s výsledky SPINART study [17]. Krvácení s nejčastější frekvencí v rámci této studie bylo kloubní krvácení, často se jednalo o cílové klouby. Recidivující krvácení do cílových kloubů přináší v konečném důsledku postupné poškození kloubů a rozvoj hemofilické artropatie [18]. Cílem primární profylaxe, ideálně podpořené znalostí farmakokinetiky, je předejít poškození kloubů u dětí [19]. Jaká je optimální strategie pokračování v profylaxi do dospělosti? Na našem pracovišti máme aktuálně na profylaxi 22/44 těžkých hemofiliků bez inhibitoru. Převahu těchto pacientů tvoří mladí pacienti, kteří mají léčbu zavedenou od dětství. Po dosažení dospělého věku profylaxi bezdůvodně nevysazujeme. Přibližně 1/3 pacientů pokračuje nadále v profylaxi, asi 1/3 pacientů si léčbu vysadí sama, časem se opět ale na profylaxi vrátí, často na základě prodělaného závažného život ohrožujícího krvácení. Třetina pacientů si však léčbu vysadí jen s mírným nárůstem krvácivých epizod a na profylaxi se nevrací. Podobné výsledky mají i v Kanadě [20]. Van Dijk publikoval výsledky v Evropě, ze kterých vyplývá, že 35 % pacientů, kteří přeruší profylaxi po dosažení dospělého věku, do kloubů krvácí minimálně [21]. Richards publikoval, že až u poloviny hemofiliků (219 pacientů), kteří po dosažení dospělého věku léčbu úspěšně zredukovali nebo vysadili, vyžadovalo jen 28 % návrat k profylaxi a k intenzivnějšímu režimu se muselo vrátit 20 % z těch pacientů, kteří zredukovali profylaxi [22]. Mondorf publikoval výsledky 182 pacientů, kde na léčbě *„on demand“* z dětství bylo 61 % pacientů a na profylaxi 39 % [23]. Z první skupiny v léčbě *„on demand“* úspěšně pokračovalo 20 %, dalších 41 % mělo změněný režim z *„on demand“* na profylaxi. Ze skupiny s profylaxí od dětství pokračovalo v dospělosti 35 % a 4 % přešla na režim *„on demand“*.

ZÁVĚR

Profylaxe v dospělém věku je nesporně výhodná pro většinu mladých pacientů s těžkou hemofilií, kdy je mnohdy pokračováním profylaxe z dětství jako prevence závažných krvácivých epizod a rozvoje hemofilické artropatie. Avšak u velké části dospělých pacientů předtím léčených *„on demand“* je hemofilická artropatie již plně rozvinuta. I u těchto pacientů může zavedení profylaxe významně snížit frekvenci krvácivých epizod i bez navýšení spotřeby koagulačních faktorů. Kromě prevence závažného krvácení může snížením kloubního krvácení částečně oddálit realizaci finančně náročných ortopedických výkonů.

LITERATURA

1. Mannucci Pier M, Schutgens Roger EG, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. Blood 2009; 114: 5256–5263.
2. Berntorp E. Methods of haemophilia care delivery: regular prophylaxis versus episodic treatment. Haemophilia 1995; 1 (Suppl. 1): 3–7.
3. Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A. Prophylaxis in people with heaemophilia. Thromb Haemost 2009; 101: 674–681.
4. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19: e1–e47.
5. Steen Carlsson K, Höjgard S, Glomstein A, et al. On–demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome. Haemophilia 2003; 9: 555–566.
6. Blanchette VS, Manco–Johnson M, Santagostino E, Ljung R. Optimizing factor prophylaxis for the haemophilia population: where do we stand? Haemophilia 2004; 10 (Suppl. 4): 97–104.
7. Smejkal P, Blatný J, Blažek B, et al. Diagnostika a léčba hemofílie. Transfuze Hematol dnes 2013; 19: 100–114.
8. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. Haemophilia 2008; 14: 945–951.
9. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, et al. Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand´s disease. J Intern Med 1998; 244: 515–522.
10. Loverin JA, Mensah P, Nokes TJC. Limited prophylaxis in adults with severe haemophilia: a pilot study. Haemophilia 2000; 6: 274–275.
11. Saba HI, Tannenbaum B, Morelli G, et al. Factor prophylaxis in the management of adult haemophiliacs. Haemophilia 2000; 6: 276–277.
12. Fischer K, Van Dijk K, Van den Berg HM. Late prophylaxis for severe haemophilia: effects of prophylaxis started in adulthood. J Thromb Haemost 2005; 3 (Suppl. 1): OR205.
13. Coppola A, Cimino E, Macarone Palmieri N, et al. Clinical and pharmacoeconomic impact of secondary prophylaxis in young-adults with severe haemophilia A. J Thromb Haemost 2005; 3 (Suppl. 1): P1428.
14. Tagliaferri A, Rivolta GF, Rosetti G, et al. Experience of secondary prophylaxis in 20 adolescent and adult Italian haemophiliacs. Thromb Haemost 2006; 96: 542–543.
15. Collins P, Faradji A, Morfini M, et al. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant FVIII treatment in adults with severe haemophilia A: results from a 13-month crossover study. J Thromb Haemost 2009; 8: 83–89.
16. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, et al. Benefits of prophylaxis ver-

proLékaře.cz | 10.9.2025

sus on-demand treatment in adolescents and adult with severe haemophilia A: the POTTER study. Thromb Haemost 2015; 114: 35–45.
17. Mancho-Johnson M J, Kempton C L, Reding M T, et al. Randomized, controlled, parallel – group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe haemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013; 11: 1119–1127.
18. Valentino LA. Blood induced joint disease: the pathophysiology of haemophilic arthropathy. J Thromb Haemost 2010; 8:1895–1902.
19. Blatný J, Zapletal O, Köhlerová S, et al. Farmakokinetika jako nástroj k optimalizaci léčby osob s hemofilií. Transfuze Hematol dnes 2014; 20: 103–106.
20. Biss TT, Chan AK, Blanchette VS, et al. The use of prophylaxis in 2663 children and adults with haemophilia: results of the 2006 Canadian national haemophilia prophylaxis survey. Haemophilia 2008; 14: 923–930.
21. Van Dijk K, Fischer K, Van der Bom, et al. Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Result from Denmark and the Netherlands. Br J Haematol 2005; 130: 107–112.
22. Richards M, Altisent C, Batorova A, et al. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. Haemophilia 2007; 13: 473–479.
23. Mondorf W, Kalnins W, Klamroth R. Patient-reported outcomes of 182 adults with severe haemophilia in Germany comparing prophylactic vs. on-demand replacement therapy. Haemophilia 2013; 19, 558–563.

Podíl autorů na tvorbě manuskriptu

GCH – napsala manuskript
PS a MP – text připomínkovali a podíleli se na jeho závěrečné formě. Současně se tito autoři intenzivně věnují sledování a léčbě pacientů s hemofilií.
PO – vytvořila obrázky a většinu tabulek a podílela se na závěrečné formě textu.
Mgr. Jakub Gregor, Ph.D., provedl formální úpravy textu odpovídající standardům časopisu.

Poděkování
Podpořeno z dotačního programu Ministerstva zdravotnictví Národní akční plány a koncepce.

Prohlášení autora
Autorka práce prohlašuje, že s v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

Doručeno do redakce: 20. 1. 2016.
Přijato po recenzi: 22. 3. 2016.

MUDr. Gabriela Chlupová
Oddělení klinické hematologie
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: romanova.gabriela@fnbrno.cz

Inzerce Ai161005430 ▶