



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Nové léčebné možnosti u hemofilie a von Willebrandovy choroby

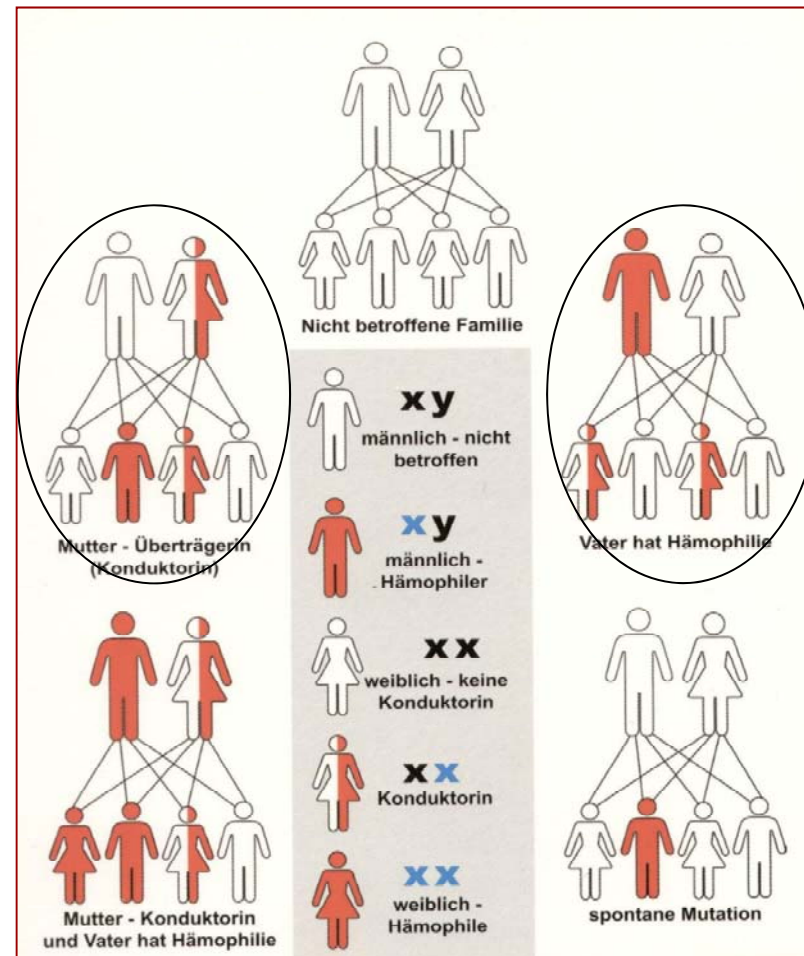
J.Šlechtová

Hematologický úsek ÚKBH FN a
LF UK v Plzni

Hemofilie

- Co je hemofilie ?
- Hemofilie A – nedostatek koagulačního faktoru VIII (**kofaktoru** koagulačního faktoru IX)
- Hemofilie B – nedostatek koagulačního faktoru IX
- **Onemocnění vázané na pohlavní chromozom X (X^H)**
- Onemocní pouze muži (X^HY)
- Ženy jsou jen přenašečkami (X^HX) bez krvácivých projevů
- Hemofilie A – 85% vrozených koagulopatií, hemofilie B - 10-12% vrozených koagulopatií, 3-5% ostatní vrozené koagulopatie (deficit FXII, FVII)
- Prenatální diagnostika – analýza choriových klků v 10.-12. týdnu nebo chordocentéza v 18. týdnu těhotenství
- Jak se hemofilie projevuje ?
- Pohmoždění vyvolá neadekvátně silné krvácení do měkkých tkání
- Časté spontánní krvácení do kloubů → **hemofilická artropatie**
Zákaz podávání injekcí i.m. a užívání léků, obsahujících ASA !
Jak sekundární prevencí ICHS ?
- Drobné kožní poranění krvácí přiměřeně
- **Podkožní injekce lze podávat bez nebezpečí krvácení (očkování)**
- Závažnost krvácivých projevů je v dobré korelaci s aktivitou FVIII/FIX, která bývá obdobná u všech postižených členů jednoho rodu
- **těžká forma – aktivita FVIII/FIX <1%**
- **středně těžká forma – aktivita FVIII/FIX = 1- 5%**
- **lehká forma – aktivita FVIII/FIX >5%**

Dědičnost hemofilie



Výhled do historie

královna Viktorie – Alexandrina Victorina Hanover (1819-1901) – první známá nositelka mutovaného genu pro hemofilii B

- Jedna z nejbohatších žen světa měla se svým manželem, princem Albertem Sasko-Kobursko-Gothajským (1819-1861) 9 dětí. V pořadí 3. a 9. dítě – princezny Alice a Beatrice – byly přenašečkami, v pořadí 8. dítě – princ Leopold – byl těžkým hemofilikem



- **Léčba**

- Ještě na začátku XX. století - nic
- Později plazma, CPAG, plná krev....
- Ještě později (konec XX. století) **středně čištěné krevní deriváty** s nebezpečím přenosu virových onemocnění - Kryobulin *Immuno Baxter*, Criostat *Grifols* (A)
" Octanine F *Octapharma*, Nonafact *Sanguin* (B)
- Dnes **vysoce čištěné plazmatické krevní deriváty** - Fanhdi *Grifols*, Immunate *Immuno Baxter*, Octanate *Octapharma*, Haemoctin SDH *Biotest* (A)
Immunine *Immuno Baxter*, Octanine *Octapharma* (B)
- **Rekombinantní krevní deriváty**, které se vyrábějí rekombinantní biotechnologií v buněčných kulturách buněk ledvin mláďat čínských křečků prostřednictvím aktivovaného koagulačního faktoru XIa nebo XIIa - **Advate** *Immuno Baxter*, Kogenate *Bayer*, Recombinate *Immuno Baxter*, ReFacto *Wyeth*, Octanate *Octafarma* (A)
BeneFIX *Wyeth* (B)

rFVIIa – NovoSeven *Novo Nordisk* (A, B, získaná hemofilie, Glanzmannova trombastenie a off label indikace - ŽOK)
- **Genová terapie** (virus jako nositel genetické informace)
- Domácí léčba on demand, prevence
- Elektivní náhrady velkých kloubů (kyčle, kolena)

Chlapec s hemofilií dříve a dnes



Problém !

- **Získaný inhibitor u vrozené hemofilie**
- – rozsáhlé krvácení, rezistence na léčbu koncentráty chybějících faktorů - **aloprotilátky**
- Orientační diagnostika – APTT test, který se nekoriguje normální plazmou v poměru 1:1 do normy
- Přesná diagnostika – stanovení Bethesda jednotek inhibitoru
- *Jedna Bethesda jednotka představuje 50% zbytkové aktivity FVIII nebo FIX po dvouhodinové inkubaci plazmy při 37 °C (BU/ml)*
- Léčba : by-passové preparáty, rVFIIa – NovoSeven, imunotoleranční protokoly u dětí
- **APTT** 69,7 s
- **APTT-R** 2,19
- PT 14,8 s
- PT-R 1,10
- INR 1,1
- TT 15,6 s
- TT-R 0,99
- Fbg 2,80 g/l
- **Korekce APTT-R = 1,74**
- (N 0,8-1,2)
- **FVIII = 2%** (N 50-150%)
- **Inhibitor = 35 BU/ml**

Získaná hemofilie

- Vyskytuje se u **mužů i žen** s jiným vážným onemocněním – SLE, překryvný sy, malignity, RCMD/RS nebo RAEB I-II, polymorbidní nemocní
- 1/1 000 000 / obyvatel / rok
- **Autoprotilátky**
- Léčba : imunosupresiva, by-passové preparáty, rFVIIa – NovoSeven (*Novo Nordisk, DK*)



Von Willebrandova choroba a její objevitel – finský lékař Erik Adolf von Willebrand, MD (1870-1949)

- vWCH nepatří mezi koagulopatie, ale je **nejčastější krvácivou nemocí**
- Příčinou je nedostatek, funkční deficit nebo porucha struktury vWF → porušená funkce destiček (vázne adheze a agregace trombocytů) a porušená schopnost vázat FVIII



vWCH je autozomálně dědičné onemocnění a na rozdíl od hemofilie **postihuje obě pohlaví**. Nemocných s klinickými projevy je asi 125 / 1 mil. obyvatel a z toho pouze asi 1/10 potřebuje léčbu

- V 70. letech XX. století byla vWCH rozdělena na tři základní typy
- **typ 1 - lehčí kvantitativní defekt**
- **typ 2 - kvalitativní defekt**
- **typ 3 - kompletní kvalitativní defekt**
(homozygoti mají od dětství „hemofilické“ krvácivé projevy)

Laboratorní diagnostika lehkých forem je obtížná → hladina vWF kolísá v průběhu infekčního onemocnění, menstruačního cyklu, v průběhu těhotenství, je závislá na krevní skupině

Jistá dg: laboratorně prokázaný defekt vWF (aktivita, antigen, aktivita ristocetinového kofaktoru) **nejméně při 2 vyšetřeních** provedených v časovém odstupu 2-3 měsíců

Nezapomenout na možný získaný von Willebrandův sy (lymfomy, myelom, leukémie, jiné nádory, hypothyreóza, ateroskleróza....)

- Léčba von Willebrandovy choroby
- Dříve nic, později plazma, CPAG, plná krev (jako u hemofilie)
- Dnes plazmatické vysoce čištěné krevní deriváty
- Wilfactin/Willfact *LFB* (vWF:FVIII = 10:1)
 Haemate P *Aventis Behring* (vWF:FVIII = 2,4 : 1)
 Fanhdi *Grifols* (vFW:FVIII = 1,2 : 1)
 Wilate *Octapharma* (vWF:FVIII = 1,2 : 0,8)
 Immunate *Immuno Baxter* (vWF:FVIII = 0,5 : 1)
- V případě potřeby trombocytární koncentráty
- DDAVP (analog vazopresinu) zvyšuje uvolňování vWF z endotelu
- ***Základem léčení je důsledná lokální zástava krvácení !***

Závěr

- Prognóza vrozených krvácivých nemocí je dnes velmi dobrá, ale za předpokladu kvalitní diagnostiky, důsledné prevence a léčby krvácivých komplikací, což společně vede k výraznému zlepšení kvality života nemocných
- Nezbytnou podmínkou je spolupráce odborníků různých medicínských oborů

Děkuji za pozornost