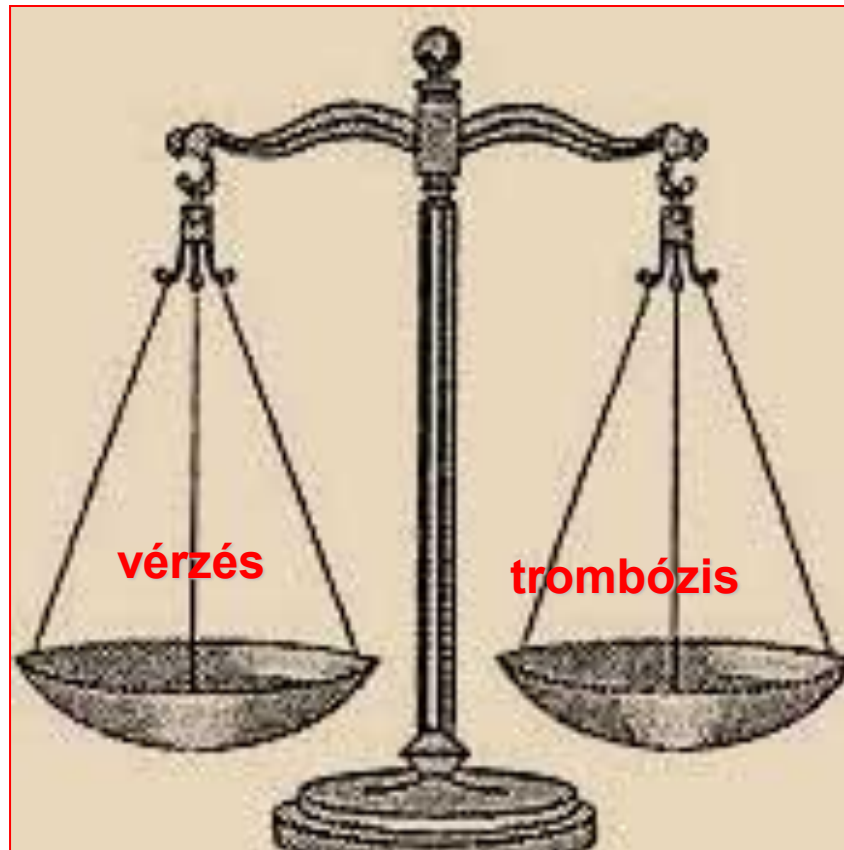


# Hereditær véralvadási betegségek

Dr. Nagy Ágnes  
PTE.KK.

# A hemosztázis normális működése megelőzi:

- spontán vérzést, vérvesztést érsérüléskor
- intravaskuáris trombus képződést

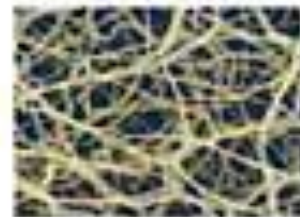


# Hemosztázis

Platelets =  
thrombocytes



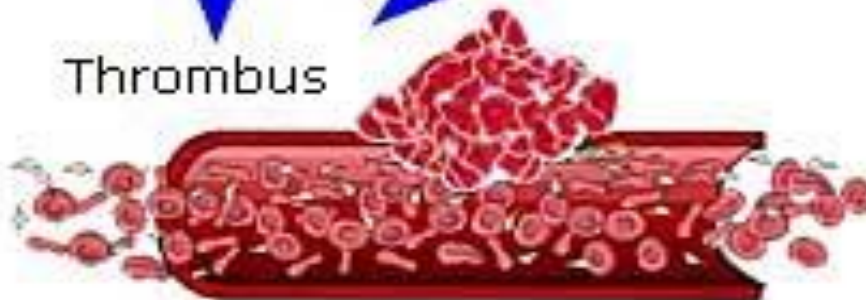
Clotting factors:  
I,II,V,VII,IX,X,XI,XII,XIII



Fibrin

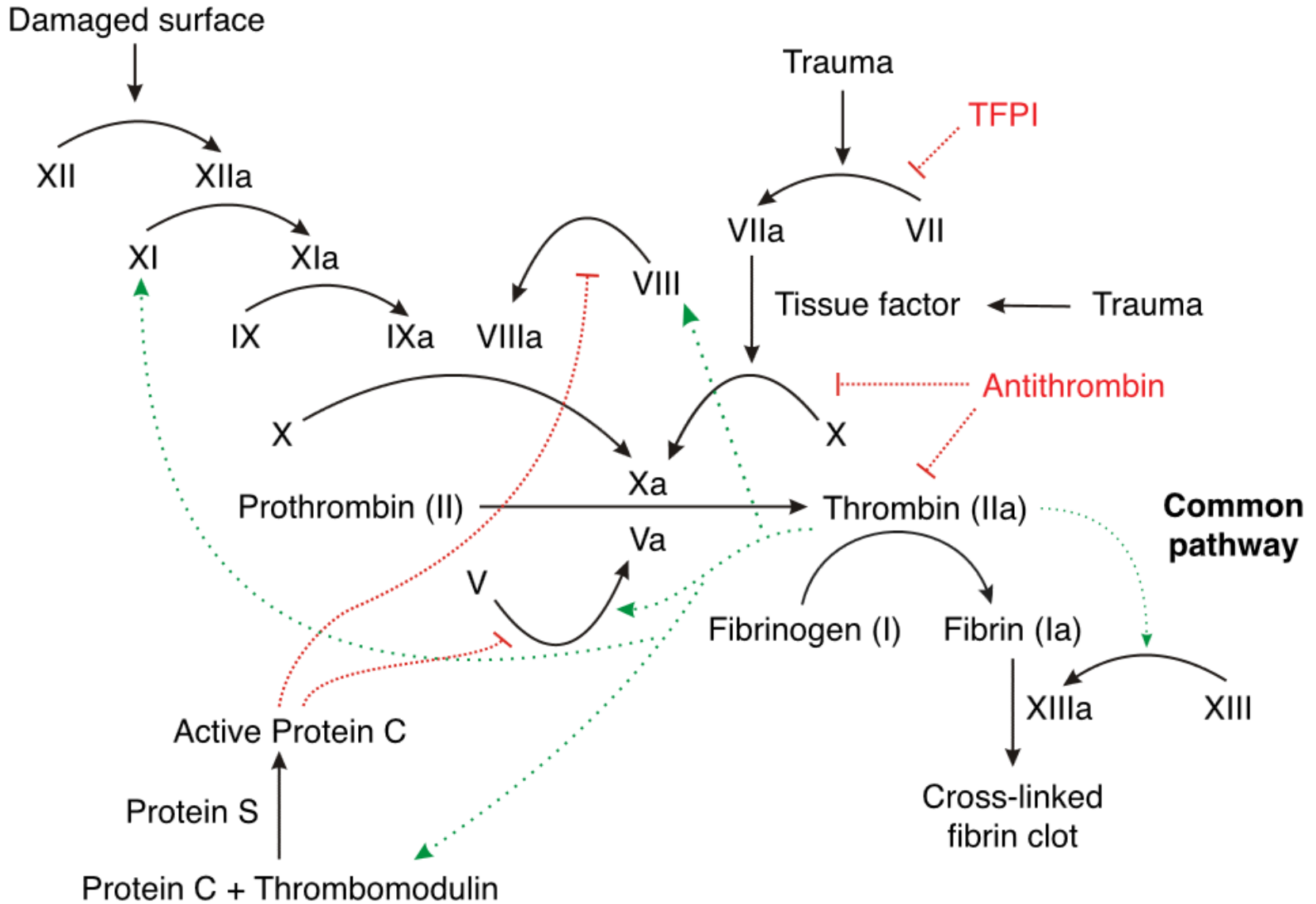


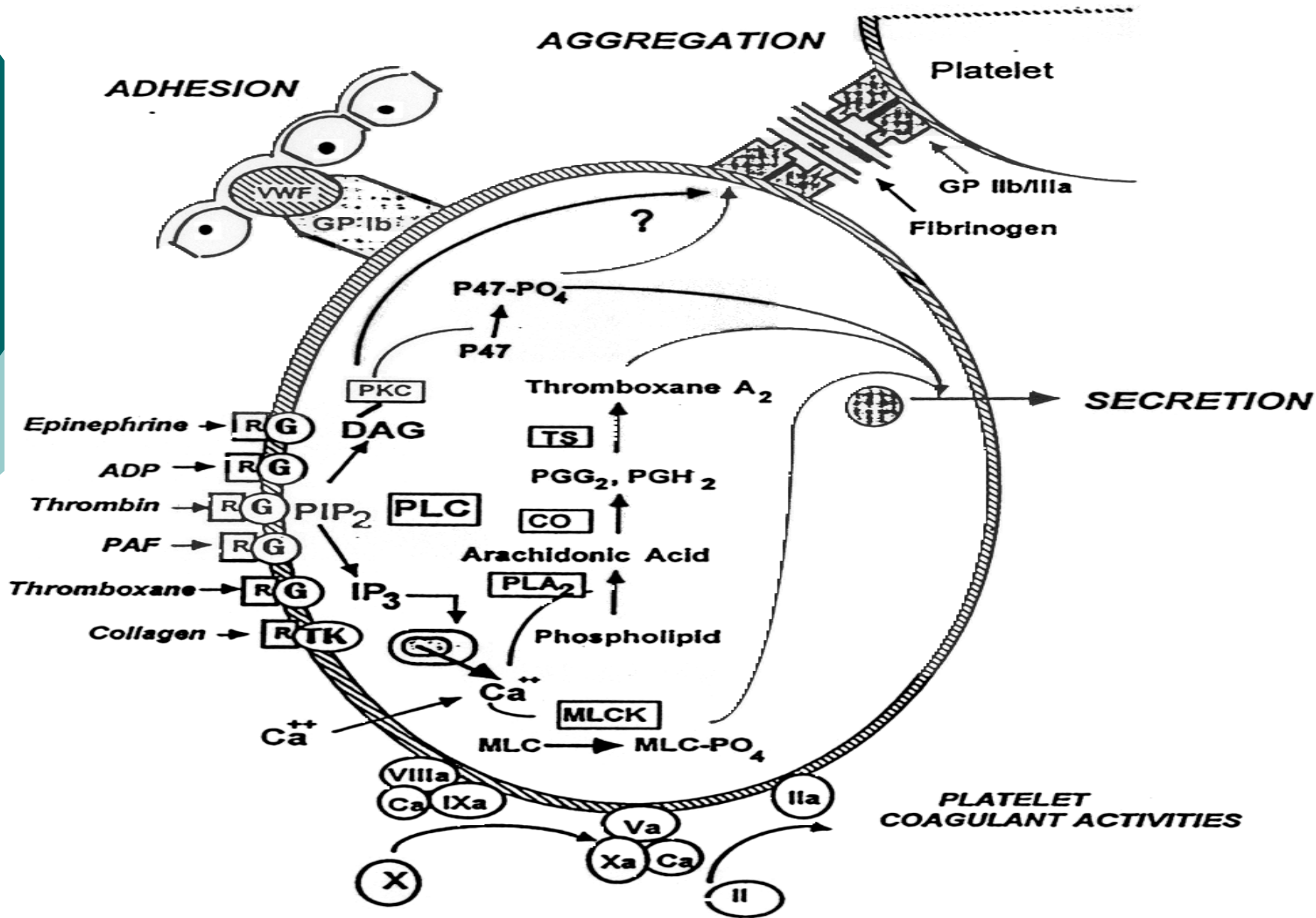
Thrombus



## Contact activation (intrinsic) pathway

## Tissue factor (extrinsic) pathway





# Hemosztázis

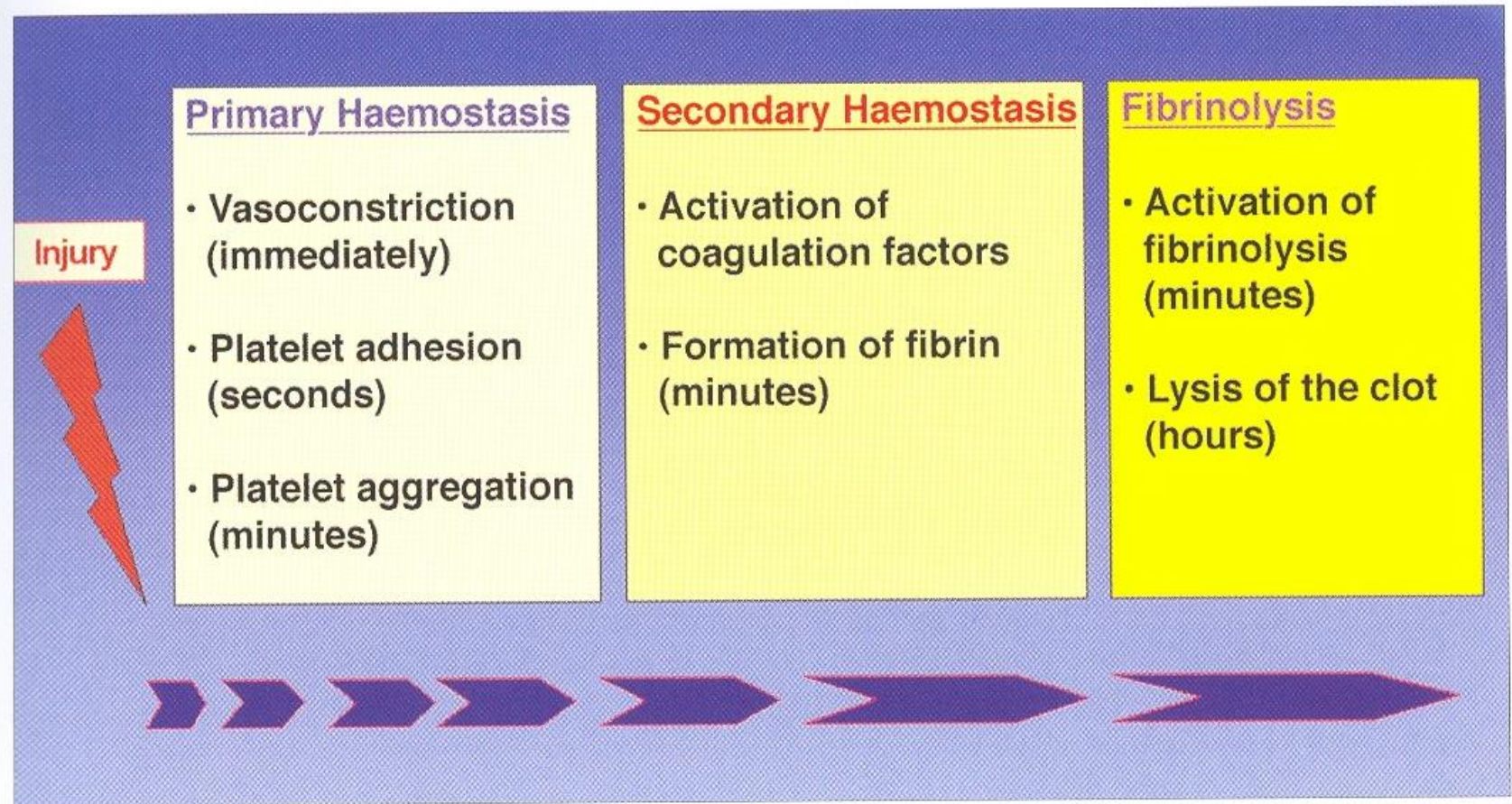


Figure 1.3: Timing of events in haemostasis

# A trombofília fogalma

---

- A trombofília fogalma fokozott véralvadási készséget jelent
- gyakran egyéb precipitáló hatások jelenlétében
  - **trombembóliás megbetegedéshez vezet.**
- A fokozott trombózis készségnek két fő formája ismert a
  - Veleszületett
  - Szerzett
- **Veleszületett (az egész életen át tart)**
- különböző penetranciájú, egyes családtagokat nem egyformán érint
- Nem minden hordozó betegszik meg.



---

- Familiáris thrombophilia

# A familiáris trombofília klinikai gyanújelei

---

- A viszonylag **fiatal életkorban** (45 éves kor előtt) megjelenő trombózis, embólia
- A trombembóliás esemény megjelenése gyakran **idiopátiás**, visszatérő, minimális provokációs hatásra jelentkezhethet (pl. repülés)
- **A thrombózis szokatlan lokalizációjú lehet** (pl. véna cava inferior, mesenterialis)
- **A megbetegedések gyakran családi halmozódást mutatnak**

# A familiáris trombofília klinikai megjelenési formái

---

- Vénás trombembólia (>90%-az eseteknek)
- Tüdőembólia
- Felületes tromboflebitisz
- Mezentériális trombózis (ritka, de karakterisztikus)
- Szinusz trombózis (ritka, de karakterisztikus)
- Az első trombotikus esemény <45év alatt
- Gyakori recidíva
- Újszülött kori purpura fulminans
- Pozitív családi amanézis

# Veleszületett thromboticus rizikófaktorok

---

- Antitrombin hiány
- Protein-C hiány
- Protein-S hiány
- Leiden mutáció
- Protrombin20210A mutáció



# Veleszületett trombofíliát okozó állapotok

- Anithrombin hiány
- Egeberg: 1964

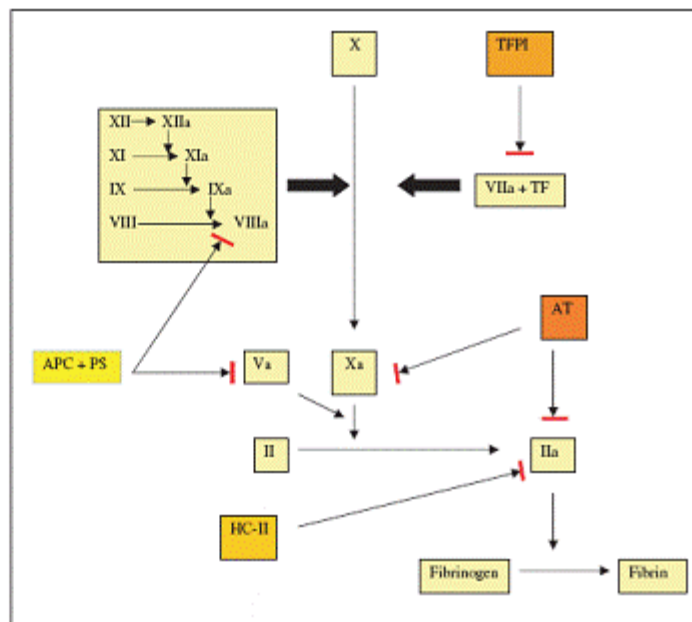


Fig. 1. Natural anticoagulants and the coagulation cascade. AT, antithrombin; II, prothrombin; IIa, thrombin; APC, activated protein C; PS, protein S; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; HC-II, heparin co-factor II.

# Antitrombin hiány

---

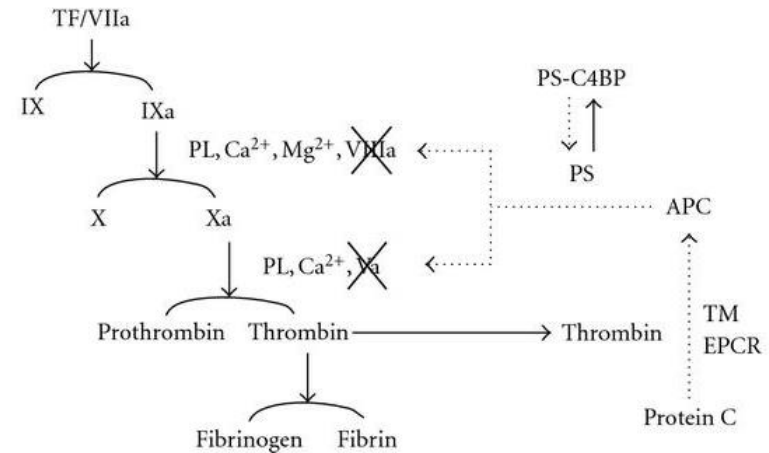
- A legsúlyosabb hajlamosító defectus
- Prevalencia: 1/3000
- Trombózis prevalenciája: 51%
- Főként vénás thrombózis, artériás csak 2%
- Rizikó faktor jelenlétében 32% (terhesség OC )
- A nők 60%-a kap trombózist a terhesség alatt
- Első trombotikus epizód 15-35 év
- 50%-nak legalább 1 PE-ja van, 50-60 éves korig 80-90%

# Protein C hiány

- 1981 Griffin
- Thrombózis rizikó fokozódás 8-10x
- HO: 1/500 000 purpura fulminans

Blood coagulation pathway

Protein C anticoagulant pathway





# Protein S hiány

---

- 1984-ben írták le (Comp, Schwartz)
- autosom dominánsan öröklődik
- vénás és artériás trombózisban is lehet rizikótényező
- 50%-ban az első thrombosis 45 év alatt jelentkezik

# Factor V Q506 Leiden mutáció

---

- A leggyakoribb trombózisra hajlamosító tényező
- **Prevalencia: normál populációban: 5-15%**
- A vénás thrombembóliás megbetegedésben **20-40%**
- **homozigóta forma: százszorosos rizikónövekedés**
- **heterozigóta forma: 8-10X-es rizikónövekedés**

# Prothrombin 20210 G>A defektus

## Gén: 12. kromoszóma

---

- **1996 novemberében fedezték fel**
- **Thromboemboliás megbetegedésben a géngyakoriság: 6,2%**
- **Az egészséges populációban: 2,3 %.**
- **A hordozók relatív rizikója 2,8x-os a nem carrierekhez képest.**

# Familiáris prothromboticus állapotok

---

<b>Defectus</b>	<b>Prevalentia</b>	<b>Prevalentia</b>
<b>thrombosisban (%)</b>	<b>a populációban (%)</b>	

○ <b>FV Leiden (HO)</b>	<b>4-7 (RR. 80)</b>	<b>20-60</b>
○ <b>FV Leiden (HZ)</b>	<b>0,1 (RR:6)</b>	
○ <b>FII G20210A</b>	<b>2,3 (RR:2,8)</b>	<b>6,2</b>
○ <b>AT</b>	<b>0,1</b>	<b>4</b>
○ <b>AT 1-es típus</b>	<b>0,05 (RR:20)</b>	
○ <b>PC</b>	<b>0,3</b>	<b>3</b>
○ <b>PS</b>	<b>0,2 (RR:11,2)</b>	<b>3</b>

# A szerzett rizikófaktorok átmeneti formái

---

- **Műtétek**
- **Szülés**
- **Kontraceptív szer szedése**
- **Ösztrogén kezelés**
- **Trauma**
- **Gipszelés**
- **Immobilizáció, minimum két egymást követő napon**
- **Infekció**
- **Citosztatikus kezelés**

# Szerzett rizikófaktorok permanenes formái

---

- **Életkor**
- **Korábbi thromboticus esemény**
- **Krónikus vénás elégtelenség**
- **Varicositas**
- **Obesitas**
- **Chr. belgyógyászati megbetegedés**
- **Szívelégtelenség**
- **Autoimmun betegségek**
- **Malignitás**

# Szerzett rizikó a malignitás

---

- **Trombózis, pulmonalis embólia felhívhatja a figyelmet malignitásra.**
- **Korábbi stabil INR után kumarin túladagolás belbetegségre hívhatja fel a figyelmet (malignitás, májbetegség).**
- **A malignitás, különösen nagy tu. masszánál fokozott rizikó, ugyanakkor májmetastasis, GI tumor nehezíti az antikoaguláns kezelést**



# Súlyos szerzett rizikó: Klasszikus antifoszfolipid szindróma

---

- **Trombózis kialakulásának kockázata 60%**

## **klinikai jellemzői:**

- **Vénás, artériás trombózisok**
- **Vetélés**
- **Thrombocytopenia**
- **Antifoszfolipid antitestek jelenléte**
- **Lupusz antikoaguláns**
- **Béta 2-glikoprotein ellenes antitest**

# Trombofília szűrés

---

Nem indokolt válogatás nélküli szűrni az első trombózison átesett betegeket

mivel

az első véna trombózison átesett betegeknél a jelenlévő rizikófaktorok döntenek el az antikoaguláns kezelés hosszát

Nem ajánlott szűrni a felsővégtag thrombosison átesett betegeket.

Nincsen pontos ajánlás a páciensek válogatására, ezért a kezelőorvosnak az összes ismert körülményt mérlegelni kell.

# Ajánlott a trombofília szűrővizsgálat

---

- A **40 év alatt** trombózisban megbetegedett betegek esetében
- Bizonyos szituációban azokat a betegeket akiknek **két vagy több elsőfokú családtagjuk érintett** véna trombózissal,
- Azokat a betegeket, akik **provokáló tényező nélkül** kaptak trombózist.
- A **Syncumar nekrózisos** felnőtteket le kell szűrni portein C és portein S hiányra kortól függetlenül

# Ajánlott a trombofília szűrővizsgálat

---

- A **purpura fulminansos gyermekeket** sürgősen kell tesztelni PC és protein S hiányra.
- Érdemes szűrni azokat a fiatal betegeket akik **magasra terjedő trombózist** szenvedtek el.
- Érdemes szűrni a **hasi véna trombózison** átesett betegeket.
- **Inhibitor defectussal rendelkező betegek gyermekeit pubertásban.**

# Ajánlott a trombofília szűrővizsgálat

## Fogamzásgátlás, Terhesség, hormonpótlás

---

- **Pozitív családi anamnézis** esetén ajánlott a szűrés azoknál a nőknél akik **hormonális fogamzásgátlót** alkalmaznak.
- **Hormónpótlás esetén érdemes szűrni**, kivéve a transzdermális oestrogén pótlást.
- Érdemes szűrni azokat az **idiopathias trombózison átesett nőket** akik **terhességet szeretnének vállalni**.
- Különösen érdemes szűrni azokat az **aszimptomatikus nőket** akiknek **családjukban terhességgel összefüggő trombózis** vagy **vetélés** volt.
- Érdemes szűrni az **antithrombin hiányos családok** tünetmentes nőtagjait
- **A visszatérő vetélőket**

# Nem kell szűrni:

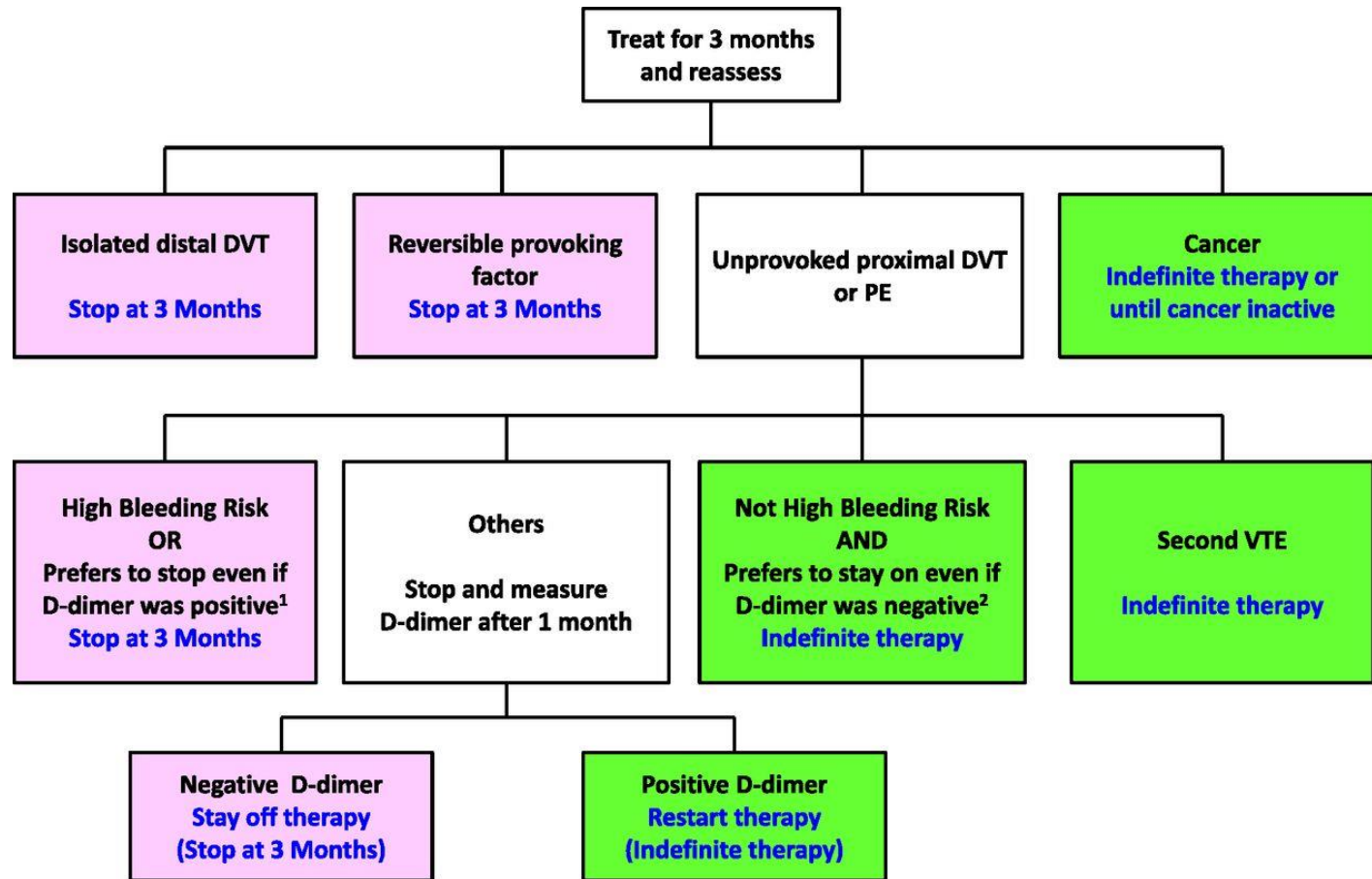
Nem kell szűrni **centrál véna katéter** hordozókat

---

Nem kell szűrni a **cerebralis artériás elzáródásokat**

- **Leiden és prothrombin génmutáció heterozigóta hordozók** tünetmentes **családtagjait** nem érdemes szűrni, mivel azok nem jelentenek nagy rizikót trombózisra.
- Az aszimptomatikus terhes trombofiliás családtagokat nem kell szűrni, **ha a klinikai adatok alapján is trombózis profilaxist kell alkalmazni.**
- **Ovarialis hiperstimulációs** szindróma miatt nem kell szűrni.
- **Hospitalizált pácienseket** nem kell szűrni.
- **Artériás trombózisokat** nem kell szűrni.
- **V. centralis retinae thrombosis**t nem kell szűrni
- A nagyon ritka homozigóta vagy kettős heterozigóta örökletes thrombophilia családtagok szűrése nem javasolt, mivel ritka a nem provokált thrombosis (2c)

# Patients with VTE who should be treated for 3 months and who should be treated indefinitely



1: Male would stop even if recurrence risk 16% in first year  
Female would stop even if recurrence risk 10% in first year

2: Male would stay on if recurrence risk 8% in first year  
Female would stay on even if recurrence risk 5% in first year

Kearon C , and Akl E A Blood 2014;123:1794-1801

# Hereditár vérzékenység gyanúja



## Alapvető véralvadási vizsgálatok

Vizsgálat	mechanizmus	kóros érték
<b>prothrombin idő</b> (PTR, INR)	extrinsic út közös út	K vitamin dependens fakt. ↓ II,V,VII,X májbetegség DIC , Syncumar, Warfarin th.
<b>APTI</b>	intrinsic út közös út	hemofília A,B ,Von Willebrand sy. keringő antikoaguláns jelenléte heparin th. DIC, XI-es XII-es , X –es fakt,↓ fibrinogén ↓
<b>thrombin idő (TI)</b>	fibrinogén- fibrin átalakulás	FDP ↑ DIC, heparin hatás hypofibrinogenaemia
<b>vézési idő (vi)</b>	primer hemosztázis tct. funkciók	tct. funkciós zavar tct-penia, von Willebrand sy.



# A vérzékenység diagnosztikájának lépései

---

- Családi anamnézis
- Személyes anamnézis
- Véralvadási vizsgálatok

# Családi anamnézis, örökődésmenet

---



- A családban van / volt-e vérzékeny beteg?
- Részletes kérdések:
  - **Izületi bevérzés volt-e?**
  - Volt-e **szülés körüli** vérzése bármely családtagnak?
  - Elhúzódó menstruáció volt-e?
  - **Volt-e kisműtét:** / mandulaműtét , foghúzás utáni **elhúzódó vérzés** /
  - Volt –e **visszatérő nyálkahártya vagy fogínyvérzés?**

# Családi anamnézis öröklődésmenet

---

- **Családfa készítése:**
- A családfán szerepeljenek:
  - az érintett családtagok neve
  - születési dátuma
  - A vérzés típusa
  - Vérzékenység miatt meghalt családtagokra, nagyszülőkre is rá kell kérdezni
- **A családfa alapján az öröklődésmenet legtöbbször tisztázható.**
- Ismert vérzékeny családtag esetén ,ellenőrizni kell a családtag véralvadási adatait a regiszterben.



# A vérzés típusa



- Lokalizáció

- Érinti-e az ízületeket?
- Nyálkahártya vérzés?
- Bőrvérzés?
- Orrvérzés?
- Purpura < 3 mm, petechia >3mm, suffuso
- Megtekintés multiplex vérzések:  
biztos haemostasis zavar

- Sokszor csak a gyanú marad

# Néhány vérzékenység öröklődésmenete

**TABLE 1.** GENERAL FEATURES OF INHERITED DEFICIENCIES OF COAGULATION FACTOR ASSOCIATED WITH BLEEDING DISORDERS.

DEFICIENT COAGULATION FACTOR	INCIDENCE IN GENERAL POPULATION	CHROMOSOME INVOLVED	MODE OF INHERITANCE
Fibrinogen	1:1 million	4	Autosomal recessive
Prothrombin	1:2 million	11	Autosomal recessive
Factor V	1:1 million	1	Autosomal recessive
Factor VII	1:500,000	13	Autosomal recessive
Factor VIII	1:10,000	X	X-linked recessive
Factor IX	1:60,000	X	X-linked recessive
Factor X	1:1 million	13	Autosomal recessive
Factor XI	1:1 million	4	Autosomal recessive
Factor XIII	1:1 million	6 (subunit A) 1 (subunit B)	Autosomal recessive

# Korábban nem diagnosztizált vérzékenység

---

- Trauma vagy műtét során jelentkező szokásosnál nagyobb vérzés esetén a beteget vérzékenynek kell tekinteni addig amíg a véralvadási vizsgálatok ezt ki nem zárják.





---

# Vérzékenységek osztályozása

# Hereditær vérzékenységek

---

- **Vasopathiák**
- **Primer hemosztázis**
  - Thrombocyta
  - betegségek
- **Secunder hemosztázis**
- Plazmatikus eredetű vérzékenységek
  - Haemophilia A
  - Haemophilia B
  - Faktorhiányok II-es V-ös VII-es X-es
  - VIII-as IX-es XI, es
  - Dysfibrinogenaemia
- **Kevert típus primer, szekunder hemosztázis:**
  - Von Willebrand betegség



---

# **Laboratóriumi vizsgálatok**

# Vérzéses állapotok diagnózisa

<b>Tct szám</b>	<b>Vérzési idő</b>	<b>APTI</b>	<b>Prothrombi n</b>	<b>Valószínű diagnózis</b>
<b>Csökkent</b>	<b>megnyúlt</b>	<b>Norm.</b>	<b>Norm.</b>	<b>Thrombocytopenia</b>
<b>Norm.</b>	<b>megnyúlt</b>	<b>megnyúlt</b>	<b>Norm.</b>	<b>von Willebrand's betegség</b>
<b>Norm./ emelkedett</b>	<b>megnyúlt</b>	<b>Norm.</b>	<b>Norm.</b>	<b>Thrombocytopathia</b>
<b>Norm.</b>	<b>Norm.</b>	<b>megnyúlt</b>	<b>Norm.</b>	<b>„intrinsic” út eltérés (FVIII. IX. XI. XII)</b>
<b>Norm.</b>	<b>Norm.</b>	<b>Norm.</b>	<b>megnyúlt</b>	<b>„extrinsic” út eltérés (FVII)</b>
<b>Norm.</b>	<b>Norm.</b>	<b>megnyúlt</b>	<b>megnyúlt</b>	<b>„közös” út eltérés. (FI. II. V. X.)</b>
<b>Norm.</b>	<b>Norm.</b>	<b>Norm.</b>	<b>Norm.</b>	<b>- /FXIII deficiencia, enyhe vérzékenység</b>



---

# Vérzékeny kórképek

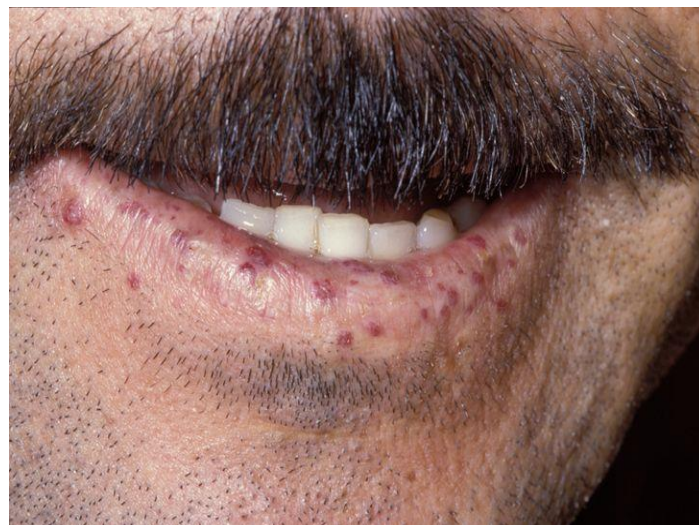
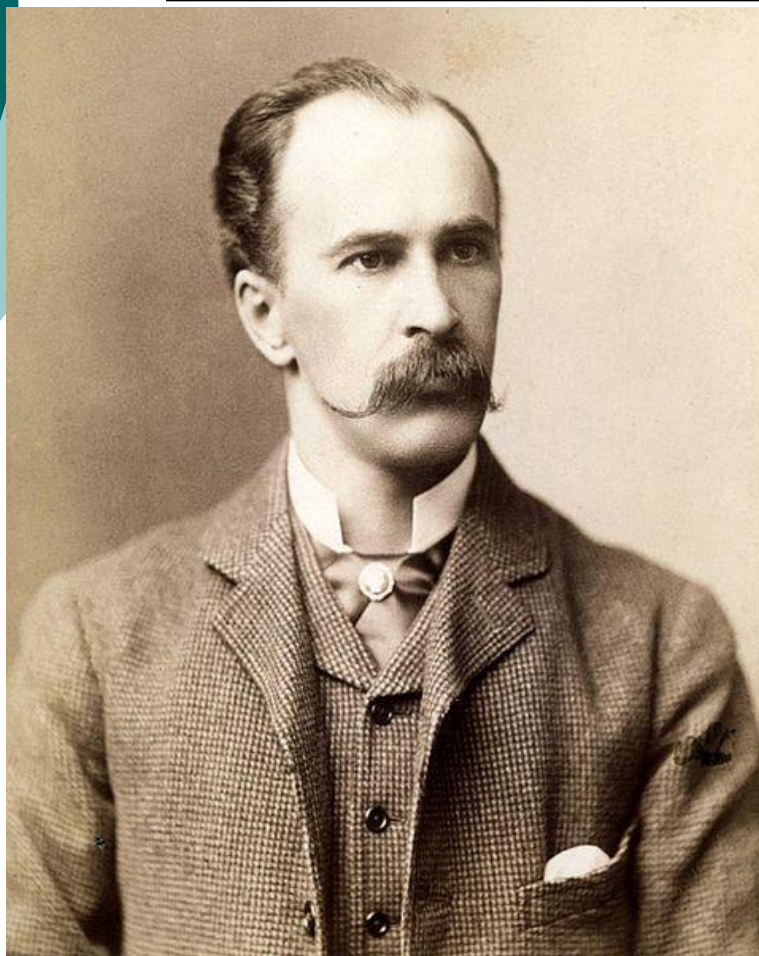
# Vaszkuláris vérzékenység

---

- **Klinikai jellemzők:** Petechia, Purpura, subcutan hematóma, orrvérzés
- **Herediter**
  - M. Osler-Rendu (herediter haemorrhagias Teleangiectasia)
  - Herediter kötőszöveti betegség (Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom)
- **Szerzett:**
  - Scorbut
  - Purpura senile
  - Purpura Schoenlein-Henoch
  - M. Cushing



## Osler-Weber-Rendu szindróma



# Trombocita rendszer

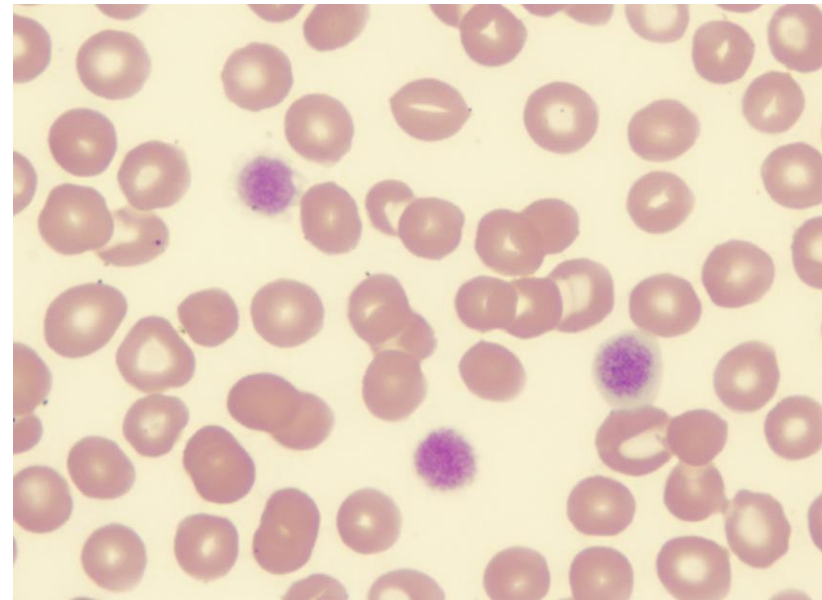
---

- trombocita funkció zavarok
- **veleszületett:**
  - Glanzmann-thrombastenia
  - Bernard-Soulier syndroma
  - Storage-pool betegség

# Bernard-Soulier Szindróma

---

- Örökletes tct anomália
- **1. Tct adhéziós zavar**
  - **GPIb/IX protein deficienciája**
  - **Vérzési idő ↑**
  - **tct szám normális**
  - **a thrombociták nagyobbak**





# Glanzmann thrombasthenia tünetek öröklődés

- **Tünetek:**
- Gyakori orrvérzés
- Nyálkahártya vérzés
- fogínyvérzés
- Heves menstruációs vérzés
- GI vérzés
- Műtét utáni utóvérzés
- A vérzések lehetnek életveszélyesek
- Ritkábban: Genitourethralis vérzés, vesevérzés
- **Öröklődés:** GPII/b-IIIa deficiencia
- Kromoszóma: 17
- Autoszóm recesszív, de van autoszóm domináns forma is.



# Glanzmann's Research Foundation

finding a cure for Glanzmann's Thrombasthenia  
an inherited bleeding disorder

---



As Daniel grew older, his nosebleeds and gastrointestinal bleeds became so severe that he would go into hemorrhagic shock-- even with platelet transfusions.. He spent a lot of time in the hospital in different areas- the ER, OR, ICU and the pediatric floor.

Our three children, Daniel 6 years, Eliza 2 years and Luke 9 months, all have Glanzmann's. Although this disorder is found in those who have married relatives (consanguineous), my husband and

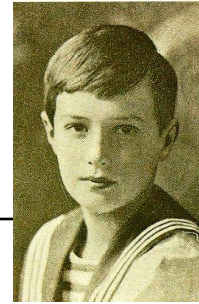
I are not related to each other as far as we know. We do share the same Dutch ethnicity, however.

## Plasmatikus alvadás veleszületett rendellenességei

---

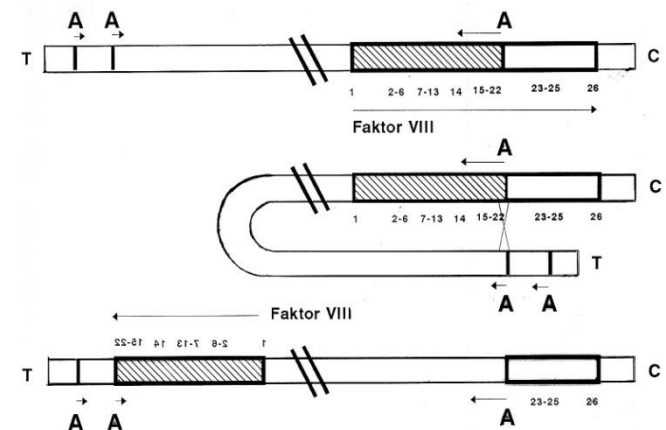
- **hemofília A, B** → izületi vérzés, testüregi vérzés
- **Von Willebrand betegség** → nyálkahártya vérzés
- **Ritka eltérések:**
  - **XI-es faktor hiány** → orrvérzés
  - **XII-es faktor hiány** → nem jár vérzékenységgel
  - **hypoprothrombinaemia**
  - **hypo-dysfibrinogenaemiák** → thrombosis

# Plasmatikus alvadás zavarai I.



Veleszületett:

- hemophilia A, B (X)
- Von Willebrand betegség (12)
- más alvadási-faktor csökkenések (pl.V-ös VII-es,)





# Haemophilia:

## Súlyosság, a vérzés jellege

---

- **Súlyos:**1% ( $<0.01$ ) Spontán vérzés, főként az ízületekben és izmokban
- **Középsúlyos:**1%-5% (0.01-0.05) Spontán vérzés ritka, de súlyos vérzés traumánál, műtétnél
- **Enyhe:**5%-40% (0.05-0.40) Súlyos vérzés nagy traumánál vagy műtétnél

# Haemophilia vérzések jellemzői

Vérzésforrás szerint: 2. táblázat. A Haemophiliás vérzések jellemzői									
Súlyos vérzések	Életveszélyes vérzések								
<ul style="list-style-type: none"><li>•Ízületek</li><li>•Izomzat / lágyrész</li><li>•Száj / orr /bél</li><li>•Haematuria</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Központi idegrendszeri (CNS)</li><li>•Gastrointestinalis (GI)</li><li>•Nyak / garat</li><li>•Súlyos trauma</li></ul>								
Vérzéstípusok:									
<table><tbody><tr><td>•Haemarthrosis</td><td>70-80 %</td></tr><tr><td>•Izomzat / lágyrész</td><td>10-20 %</td></tr><tr><td>•Egyéb nagy vérzés</td><td>5-10 %</td></tr><tr><td>•Központi idegrendszeri vérzés (CNS)</td><td>&lt; 5 %</td></tr></tbody></table>		•Haemarthrosis	70-80 %	•Izomzat / lágyrész	10-20 %	•Egyéb nagy vérzés	5-10 %	•Központi idegrendszeri vérzés (CNS)	< 5 %
•Haemarthrosis	70-80 %								
•Izomzat / lágyrész	10-20 %								
•Egyéb nagy vérzés	5-10 %								
•Központi idegrendszeri vérzés (CNS)	< 5 %								

## Haemophilia A, B

---

Haemophilia A: VIII-as faktor hiány

Haemophilia B: IX-es faktor hiány

X kromoszómához kötött öröklődés

hordozó nők, beteg férfiak

**Faktor pótlás:** plazma eredetű faktorok,

rekombináns faktorok

on demand, kontrollált otthoni kezelés (KOK)

# Faktor pótlás

---

- Szükséges mennyiség (NE) =  
kívánt faktorszint növekedés\* testsúlykg

pl, enyhe sérülés súlyos vérzékeny (FIII<1%)

30X 30\*60 kg=1800E

- **felezési idő 8-12 h**
- szunsztitúciós intervallum: 8-24h A haemophilia
- napi 1x B haemophilia



## Faktor pótlás

---

	Kivánt faktorszint	idő
enyhe vérzés	30%	1-3 nap
súlyos vérzés	30-50%	3-4 nap
életveszélyes	80-100%	10-14 nap

# Faktor pótlás

## Szükséges faktorszint megtartása

---

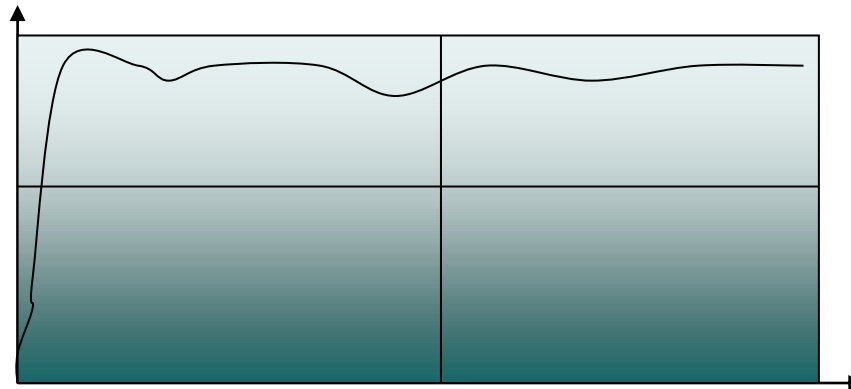
- Faktorszint megtartása folyamatos infúzióval, vagy bólus terápiával

- 100%

- 50%

- 5%  
1%

- 





# Profilaxis

egyszeri, időszakos  
Pl. műtét, foghúzás

tartós

primer

szekunder

profilaktikus  
kezelést 2 éves kor  
előtt, az első ízületi  
vérzés előtt  
kisdózisú profilaxis  
Inhibitor profilaxis

Profilaxist 2 éves kor  
felett, kettő vagy több  
ízületi vérzés után kezdik el

On demand

igény szerint, csak vérzés  
esetén, az elérendő  
faktorszintet és a kezelés  
időtartamát a bevérzés  
súlyossága szabja meg.

elérhető, hogy a faktorszint ne  
csökkenjen 1% alá

⇒ ízületi vérzések elkerülhetők

⇒ ízületi károsodás megelőzhető

⇒ a betegek normál életet élhetnek

# A Profilaxis alapja

---

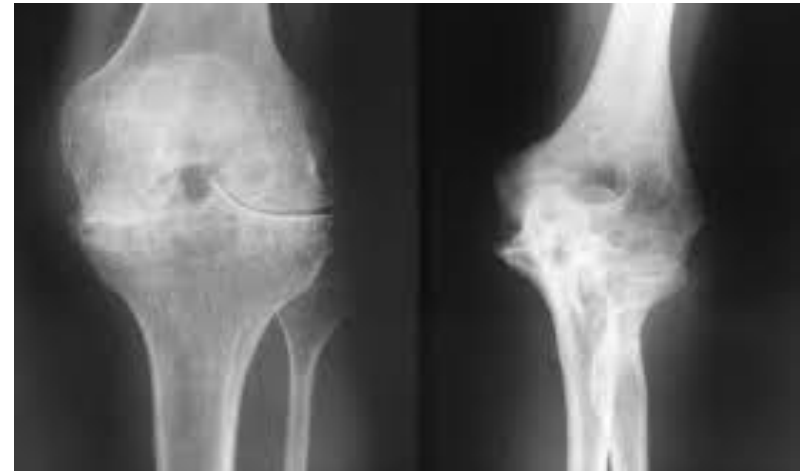
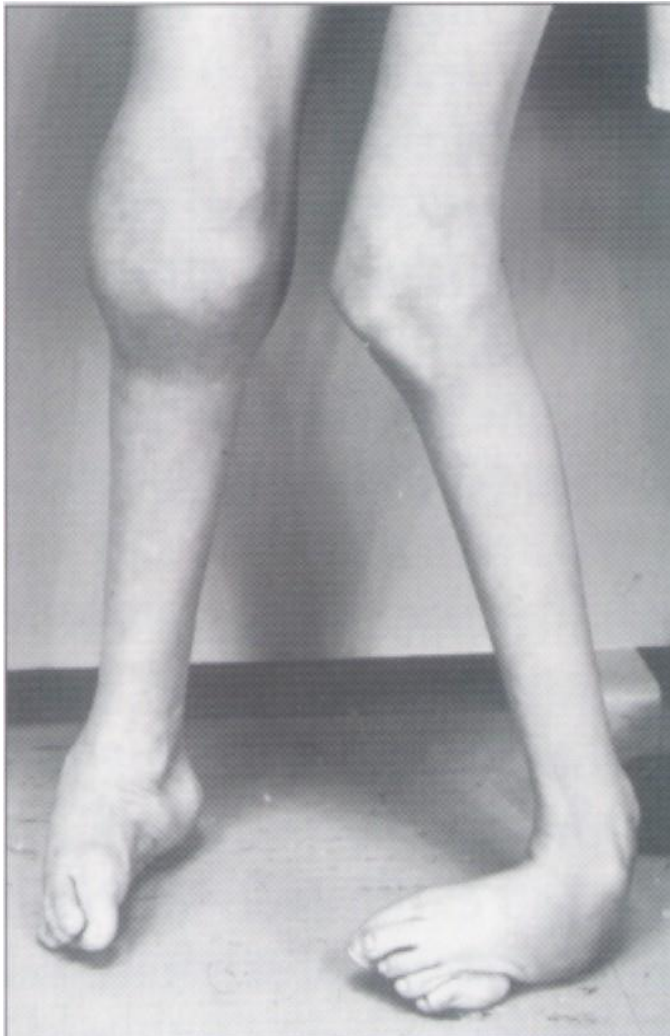
## **24/1998. (XII. 27.) EüM rendelet az örökletes vérzékeny betegek kontrollált otthoni kezeléséről**

Az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény (a továbbiakban: Eütv.) 247. § -a (2) bekezdésének *t)* pontjában kapott felhatalmazás alapján a következőket rendelem el:

**1. §** E rendelet hatálya az örökletes vérzékenységekben szenvedő betegek (a továbbiakban: beteg), a betegek kontrollált otthoni kezelését végző személyekre, valamint a kontrollált otthoni kezelésre történő felkészítést, a betegek járóbeteg-szakellátását, gondozását és a szükséges készítmények tárolását végző egészségügyi szolgáltatókra terjed ki.

# Az életminőséget befolyásoló haemophiliás arthropathia

---





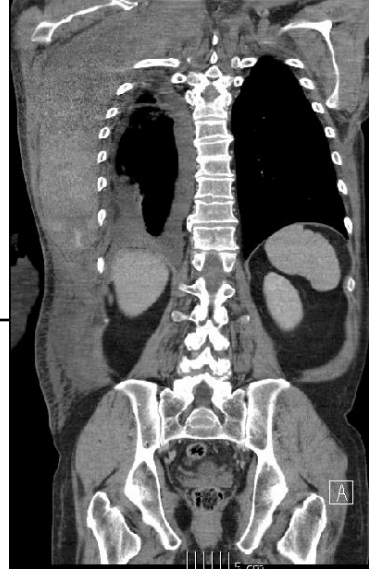
## Haemophiliás beteg sürgősségi ellátása.

---

- A hemophiliás vérzés lehetőség szerint minél hamarabb, de legalább 2 órán belül el kell kezdeni kezelni.
- Nem szabad megvárni a klinikai tünetek kialakulását.
- Felnőtt betegek rendszerint jelzik a vérzés megindulását amit „aura” szerűen élnék meg.
- A kezelés korai megkezdése gyakran megállítja a vérzést és ezzel megelőzi szöveti károsodás kialakulását.

# Képalkotó vizsgálatok:

---



Súlyos állapotú betegnél CT vizsgálat indokolt mellűri, hasűri vérzés gyanújakor.

Izületi vérzés esetében röntgen vizsgálat nem szükséges.

Nagy izombevérzés esetében monitorozni kell a beteget compartment szindróma irányába ultrahang, CT indokolt.



# Szövődmények haemophiliában

---

- Inhibitor (10-30%)
- haemophiliás arthropathia
- anaemia
- vashiány
- infectiok (régebben HIV, HCV)
- allergia (anaphylaxia)
- thrombembóliás szövődmény
- Pszichés károsodás



# Inhibítorral szövődött haemophilia

---

- Haemophilia A-ban 8-20 %
- Haemophilia B-ben ritkább
- Leggyakrabban IgG 4
- **1 Bethesda** inhibítor
- a kevert plazma VIII-as faktor mennyiségének 50%-át inaktiválja 2 óra alatt 37 °C-on

# Inhibitor képződésre hajlamosító tényezők

---

Kezeléssel kapcsolatosak súlyos AH-ban.

Antigen + danger signal

- **Nagy dózisú FVIII szubsztitúció** hatására az összes inhibitor fele a 15. ED előtt jelenik meg majd az 50 ED-ra az inhibitorképződés 1%-ra csökken.

- **„Danger signalok”**: Vérzések (thrombin képződés) lázas állapot, i.m. injekció, védőoltások, intenzív profilaxis ismételt, eredményetlen vérvételek, műtétek, izomvézrések, infekciók stb.

- **PUP gyermekeknél az ilyen beavatkozásokat** lehetőség szerint kerülni kell a 20. ED előtt!

- (Gouw S Blood, 2007, 109, 4648-46455 Canal study)

# Inhibítorral szövődött haemophilia

---

- Aktuális érzés
- Magas inhibitor
  - > 5 Bethesda egys/ml „High responder”
- FEIBA (F VIIa, FIXa)
- Factor Eight By-passing Activity)
- 50-100 E / tkg
- Aktivált rekombináns F VII a Novo Seven
- 90µg/ tkg 3x 4 óránként

# Immuntolerancia indukció

---

- **Bonn protokoll**

- **100 E/ttkg/ VIII-as faktor napi 2 x      6 hétig**
- **100 E/ttkg/ VIII-as faktor napi 1 x      14 hétig**
- **50 E/ttkg/ VIII-as faktor heti 3X**

# Szerzett haemophilia

---



**Korábban nem vérzékeny egyénnél jelentkezik**

**Klinikai tünetek:** mint veleszületett vérzékenységnél

**Diagnózis:**

- megnnyúlt aPTI
- alacsony FVIII aktivitás
- inhibitor jelenléte

# Von Willebrand szindróma

---

- A gén a 12-es kromoszómán található (180 kb , 52 exon)
  - a legnagyobb protein a humán plazmában
    - 500- 20000 kDa nagyságú
      - csak a legnagyobb multimerek aktívak koagulációs szempontból.
- TTP-ben extrémén nagy multimerek találhatóak.
- **Receptor kötő helyek:**
- **collagen** (I-es III-as VI-os típus)
- **GP Ib** ép érfal mellett nem lép reakcióba a thrombocyttakkal, sérült érfal esetén a protein konformációváltozáson megy keresztül és szabaddá válnak ezek a kötőhelyek.
- **GP IIb/IIIa**

# Von Willebrand szindróma

---

- **A fehérje funkciói:**
- hordozza a VIII-as faktort
- részt vesz a thrombocyta subendothel adhesiójában
- A von Willebrand faktor a plazmában nonkovalens kötéssel komplexet képez a VIII-as faktorra , mely:
- 99%-ban vWF ,
- 1%-ban FVIII
- A vWF mennyiségi és minőségi változásai vezetnek a vW betegséghez, melynek populációs gyakorisága 1%

# Von Willebrand szindróma



Source: TUSDM  
Increased bleeding time; normal platelets; vWF gene is on chromosome #12

- **I.-es típus:**
- **Részleges quantitív defektus**
  - az esetek 70%-a tartozik ide
- 
- **II-es típus:** Qualitatív defektusok
- **III-as típus** vWF teljes hiánya a plasmában
- **Gyakoriság : 1: 1000 000**

## Von Willebrand szindróma i-es típus kezelése

---

- **Desmopressin ( 1-deamino-8-D-arginine vasopressin DDAVP)**
- **Szintetikus vasopressin analóg eredetileg diabetes insipidus kezelésében használták.**
- **A DDAVP emeli a plasma FVIII, vWillebrand faktorok szintjét**

# Ritka vérzékenységek incidenciája

---

Faktor	Incidencia	Érintett gén (kb)	Kromoszóma
FI	1: 1 000 000	FGA (7.6) B (8.1) G (8.5)	4q31.3
FII	1: 2 000 000	F2 (20.3)	11p11.2
FV	1: 1 000 000	F5 (72.3)	1q24.2
FVII	1: 500 000	F7 (14.2)	13q34
FV+FVIII	1: 2 000 000	LMANI (29.4) MCFD2 (13.9)	2p21
FX	1: 1 000 000	F10 (26.7)	13q34
FXI	1: 1 000 000	F11 (22.6)	4q35.2
FXIII	1: 2 000 000	F13A (176.6), B (28.0)	6p25.1; 1q31.3
VKDCF	1: 2 000 000	GGXC(12.4) VKORC1 (5.1)	16p11.2

Table 4.1: Deficiencies of coagulation factors

Deficiency	Estimated prevalence*	Chromosome	Minimum activity for haemostasis (except for surgery)	Clinical manifestation of severe deficiency	Affected global assays**
Von Willebrand Factor	1:100		>10%	Bleeding	(aPTT), (BT), PHC
Fibrinogen (Factor I)	1:10 <sup>-6</sup>	4 (3 genes)	0.4–0.5 g/l	Often mild, bleeding or thrombosis	(PT/aPTT, BT), normal PHC
Factor II (Prothrombin)	0.5x10 <sup>-6</sup>	11	20–30%	Bleeding	PT, aPTT
Factor V	1x10 <sup>-6</sup>	1	10–15%	Bleeding	PT, aPTT, (BT)
Factor V and VIII/(combined deficiency)	1x10 <sup>-6</sup>	Primarily 18 (mutation in ERGIC-53 gene)	10–15%	Bleeding	aPTT, PT
Factor VII	2x10 <sup>-6</sup>	13	10–15%	Mild bleeding, normal, or even thrombosis	PT (F VII Padova, only abnormal with rabbit thromboplastin)
Factor VIII	1x20 000		>10%	Bleeding	aPTT
Factor IX	1:10 <sup>-6</sup>		>10%	Bleeding	aPTT
Factor X	1:10 <sup>-6</sup>	13	10–15%	Bleeding	PT, aPTT
Factor XI			30%	Bleeding	aPTT
Factor XII			?	Thrombosis?	aPTT
Factor XIII	1:10 <sup>-6</sup>	6 (A)/1 (B)	1–5%	Bleeding	No effect on coagulation tests, can be detected with TEG

\* in Western Countries \*\* Non standard abbreviations: BT = bleeding time, PHC = platelet haemostasis capacity with PFA-100®, TEG = thrombelastography, ( ) = result is not always abnormal (adapted from Peyvandi and Mannucci, Thromb Haemostas 82, 1207, 1999)

# Régióban felhasználásra kerülő faktorkészítmények

## Rekombinans

- Kogenate (Bayer)
- NovoSeven (Novo Nordisc)
- Advate (Baxalta)
- Refacto

## Plazma eredetű

- FEIBA NF (Baxalta)
- Immunate (Baxter)
- Haemate P (Behring )
- Kybernin ( Behring )
- Beriplex ( Behring )
- Beriate ( Behring )
- Wilate ( Octopharma )
- Humafactor 8 , 9 (Human )
- Haemoctin SDH (Biotest )



# A haemophilia ellátás jövője

---

# Problémák:

---

- vénás hozzáférés biztosítása
- Rettegett szövődmény:
- Inhibitor képződés: 10-30%-ban
- A legnagyobb lelehtőség az ITI

Az inhibitor képződés:  
életminőség rosszabbodása  
gyakori vérzések,  
biztonságos vérzés nélküli profilaxis nincsen

KULCSKÉRDÉS, hogy akinél lehetséges, legyen ITI  
B haemophiliában nem mindig kivitelezhető

- inhibitoros betegek kezelése



# A haemofília kezelés jövője

---

- Génterápia
- Új készítményektől elvárt új tulajdonságok:
  - Hosszabb felezési idő
  - Kevesebb immunogenitás

# A véralvadási faktorkészítmények fejlesztési stratégiái

## Hosszabb hatás

---

### ○ PEGyláció

- FVIIa, FVIII, FIX: GlycoPEGylation (Novo)
- FVIII: Site-directed Pegylation (Bayer)
- FVIII FIX: Random Pegylation (Baxter)

### ○ Hyperglycolisatio

- FVIIa: Maxy-7 ( T106N-V253N) (Bayer)
- FVII Polysialylation  $\pm$  vWF ( Baxter)

### ○ Fúziós proteinek:

- FVIIa: FVIIa-albumin (CSL Behring)
- FIX-Fc (Biogen Idec)
- FIX, FVIII polymorphismus screening)
- Liposomális ( FVIIa, FVIII)
- Polymer-based szintézis (FIX,FVIII)

# A véralvadási faktorkészítmények fejlesztési stratégiái

## Nagyobb potencia

---

- **Nagyobb specifikus aktivitás**
  - FVIIa: Novo NN1731 (V158D-E296V-M298Q)
  - FVIIa: FVIIaVEAY. FVIIaDVQ
  - FVIII:E113A
  - FIX: R338A, Y1A, más mutánsok
- **Tökéletesebb aktiváció**
  - FVIII (FVIII/HCI hybrid)
- **Nagyobb membrán aktivitás**
  - FVIIa: Gla-doain (MAXY-7) és más mutánsok
- **Hatékonyabb posztranszlációs modifikáció**
  - FIX: Gla sulfation, Phosphorilation, glycosylation.

# Új készítmények Haemophilia A

Drug Name	Company	Clinical Trial
ELOCTATE (Recombinant FVIII-Fc Fusion), long-acting	Biogen Idec	BLA accepted for review May, 2013
Recombinant Factor VIII	Novo Nordisk	FDA Approved October 16, 2013. Anticipated launch after April 2015.
Recombinant FVIII, glycopegylated(Long-acting FVIII)	Novo Nordisk	Phase III (started January 2012)
Human-cl rhFVIII (Recombinant factor VIII, human cell line)	Octapharma	Phase III (started June 2011)
Recombinant Factor VIII	Bayer	Phase III (started December 2009)
Recombinant Porcine Factor VIII (Recombinant fusion protein)	Baxter	Phase III (started August 2011)
PEGylated BDD-recombinant Factor VIII(Long-acting FVIII)	Bayer	Phase III (as of 5/2013)
Factor VIII, subcutaneous	Baxter	Phase I
Recombinant Factor VIII, glycopegylated (Long-acting FVIII)	Baxter and Nektar Therapeutics	Phase I (started January 2012)
Recombinant Factor VIII, single chain	CSL Behring	Phase III (as of June 2013)
PSA Factor VIII (Long-acting FVIII)	Baxter and Xenetic Biosciences	Preclinical
Recombinant Factor VIII (Long-acting FVIII)	Biogen Idec and Amunix	Preclinical

## Új szerek von Willebrand betegség

---

Disorder	Drug Name	Company	Clinical Trial
vWD	Recombinant vWF	Baxter	Phase III (started October 2011)
vWD	Recombinant vWF	GTC Therapeutics / LFB Group	Phase II
vWD	Recombinant vWF-FP (Long-acting vWF)	CSL Behring	Preclinical



# A haemophilia ellátás fejlődése

---

- A betegség diagnosztikája, és kezelése hozzáférhető legyen
- A betegek ellátása comhrehenzív centrumokban történjen
- Új kezelési lehetőségek jelenjenek meg

Köszönöm a figyelmet!

