

Veleszületett vérzékenységek (Hemofília, von Willebrand betegség) és a szerzett hemofília.

Dr. Tóth Orsolya

Belgyógyászat: Haematológia 2026.

Vérzékenységek

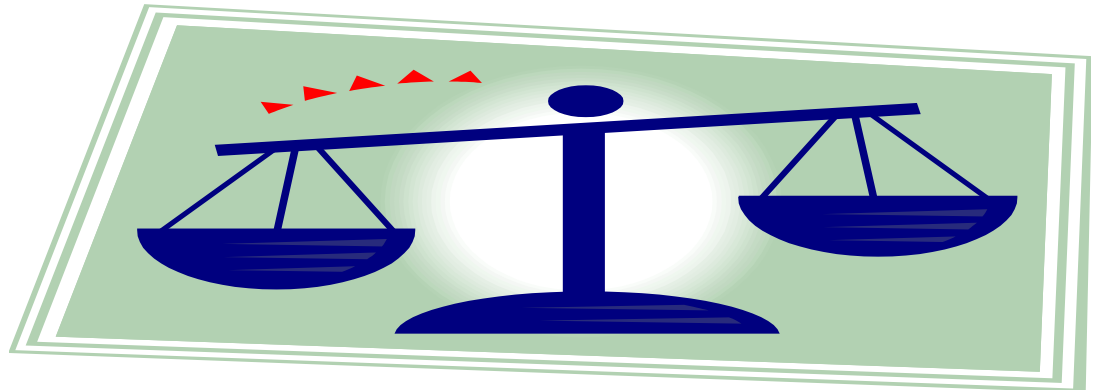
- ▶ A véralkadási rendszer csökkent működéséből adódó betegség, melynek következménye fokozott vérzési hajlam (haemorrhagiás diathesis)



Antikoaguláns



Prokoaguláns



VÉRZÉKENYSÉGEK FELOSZTÁSA I

- I. Veleszületett vérzékenység
 - Ritka betegségek!
 - Enyhe – kp. súlyos – súlyos vérzékenység
- II. Szerzett vérzékenység
 - Gyakoribb!
 - Lehetséges okok: Gyógyszerek (thrombocytáaggregáció gátlók, K-vitamin antagonisták, heparin, új antikoagulánsok, stb.) , májbetegség, gátlótestes haemophilia, ITP, leukémia , DIC...
 - Változó mértékű

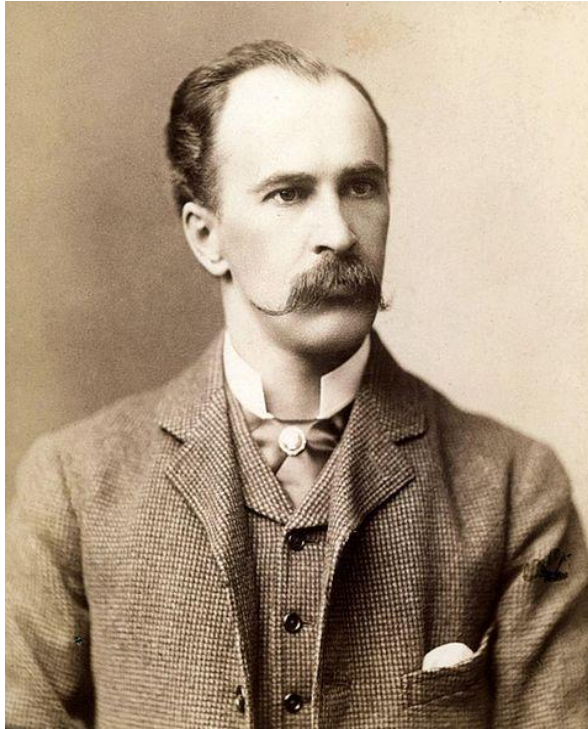
VÉRZÉKENYSÉGEK FELOSZTÁSA II

- ▶ I. Vasculopathiák (Marfan sy., steroid th., senilis purpura, Osler kór)
- ▶ II. Thrombocyta rendszer zavarai:
 - mennyiségi
 - minőségi (thrombocytopathiák)
- ▶ III. Coagulopathiák:
 - öröklött (Haemophilia A, B, vWB, egyéb ritka coagulopathiák)
 - szerzett (K vitamin hiány, keringő anticoagulansok, alvadási faktorok felhasználódása, egyéb okok: hematológiai kórképek, vesebetegség, masszív transzfúzió)

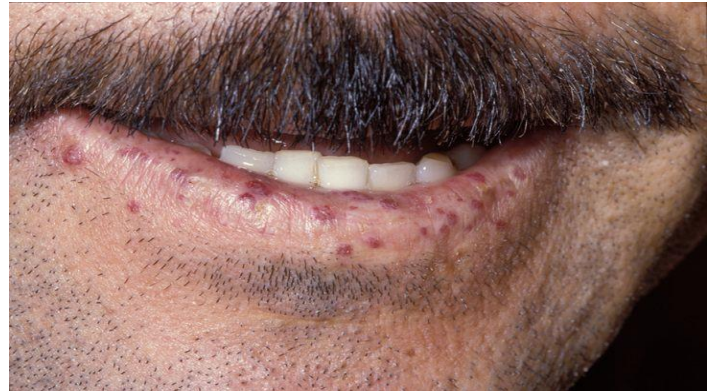
Vaszkuláris vérzékenység

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

Osler-Weber-Rendu-szindróma



Sir William Osler (1849-1919)



Vaszkuláris vérzékenység

- **Klinikai jellemzők:** Petechia, Purpura, subcutan hematóma, orrvérzés
- **Herediter**
- **Szerzett**

Scorbut



Purpura senile, M. Cushing



Henoch-Schonlein purpura



Veleszületett thrombocytopathiák

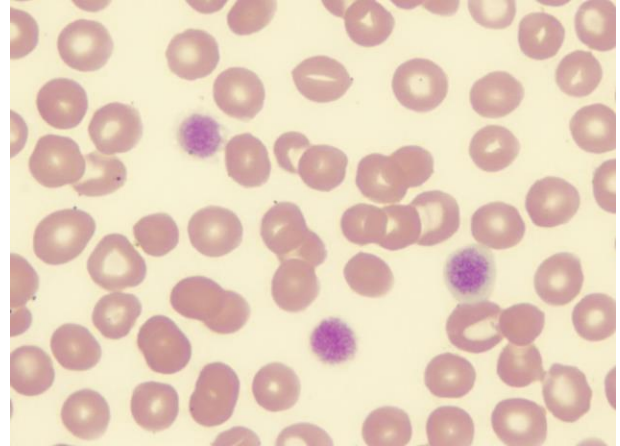
- Bernard-Soulier-Sy.
 - Autosomalis recesszív
 - A GP-Ib-IX-Komplex defektusa (Adhézió)
 - Thrombocytopenia, nagy thrombocyták, funkciózavar
- Glanzmann-Thrombasthenia
 - Autosomalis recesszív
 - A GPIIb/IIIa-Komplex defektusa (Aggregáció)
 - Nincs TCT aggregáció, súlyos vérzékenység
- A degranuláció zavarai
 - Pl. Storage pool disease

Epidemiologia: ca
1:1.000.000

Kezelés:
Thrombocyta-
koncentrátumok,
rVIIa

Bernard-Soulier Szindróma

- Örökletes tct anomália
- 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



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.

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.

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 is lehet

Hemophilia A, B

Hemophilia A: VIII-as faktor hiány (85%)

Hemophilia B: IX-es faktor hiány (15%)

X-hez kötött recesszív öröklődés

Incidencia: 1:10.000

Az intrinsik út zavara: izolált APTI megnyúlás!

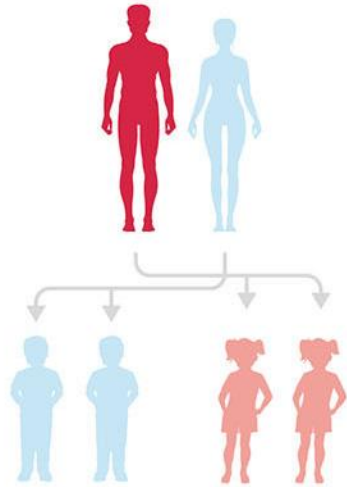
Faktor pótlás: plazma eredetű faktorok,

rekombináns faktorok

on demand, kontrollált otthoni kezelés (KOK)

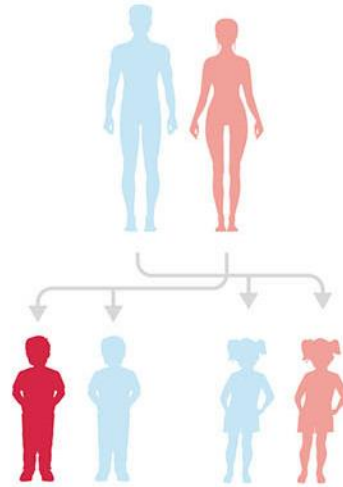


A hemofília öröklődése



Hemofiliás apa, egészséges anya gyermekei:

fiúk egészségesek
lányok hordozók



Egészséges apa, hordozó anya gyermekei:

fiúk 50%-a hemofiliás
lányok 50%-a hordozó

Jelmagyarázat:



hemofiliás



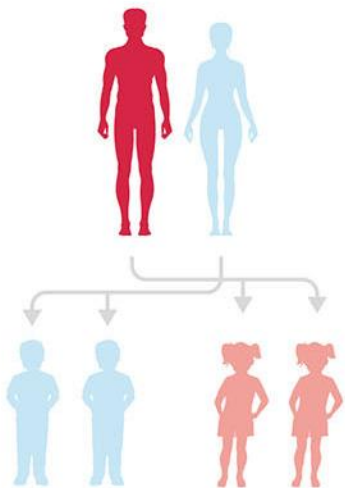
hordozó (carrier)



egészséges

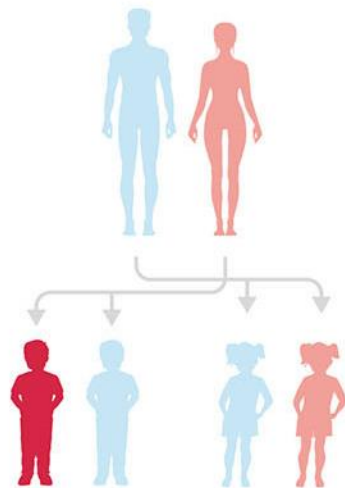


A hemofília öröklődése



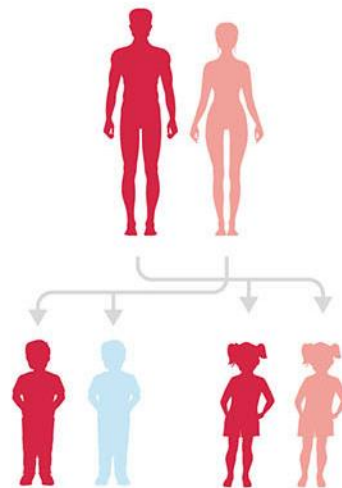
Hemofiliás apa, egészséges anya gyermekei:

fiúk egészségesek
lányok hordozók



Egészséges apa, hordozó anya gyermekei:

fiúk 50%-a hemofiliás
lányok 50%-a hordozó



Hemofiliás apa, hordozó anya gyermekei:

fiúk 50%-a hemofiliás
lányok 50%-a hordozó, 50%-a hemofiliás

Jelmagyarázat:



hemofiliás



hordozó (carrier)



egészséges

Hemofília súlyossága befolyásolja a vérzés jellegét

- **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

Hemofília vérzések jellemzői

Vérzésforrás szerint:	
Súlyos vérzések	Életveszélyes vérzések
<ul style="list-style-type: none">•Ízületek•Izomzat / lágyrész•Száj / orr /bél•Haematuria	<ul style="list-style-type: none">•Központi idegrendszeri (CNS)•Gastrointestinalis (GI)•Nyak / garat•Súlyos trauma
Vérzéstípusok:	
<ul style="list-style-type: none">•Haemarthrosis•Izomzat / lágyrész•Egyéb nagy vérzés•Központi idegrendszeri vérzés (CNS)	<ul style="list-style-type: none">70-80 %10-20 %5-10 %< 5 %



Akut bevérzés



**Nem gyógyszeres
kezelés akut
bevérzés esetén:**

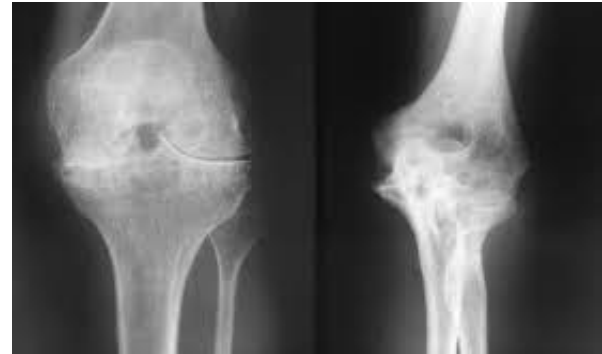
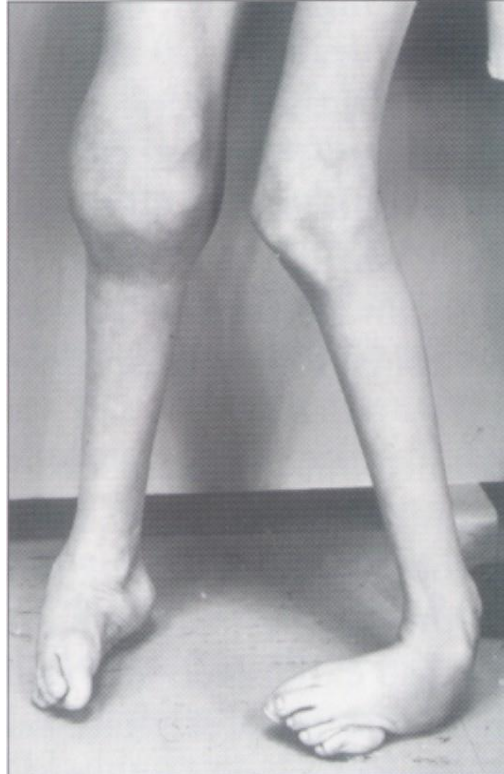
R: Rest

I: Ice

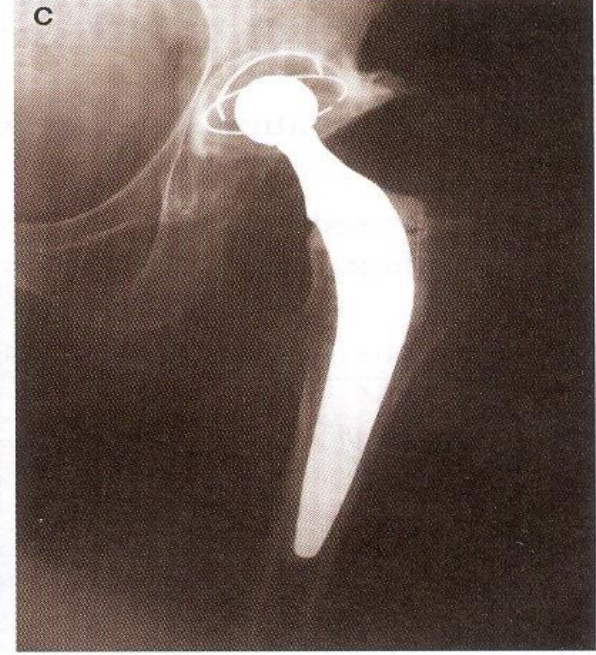
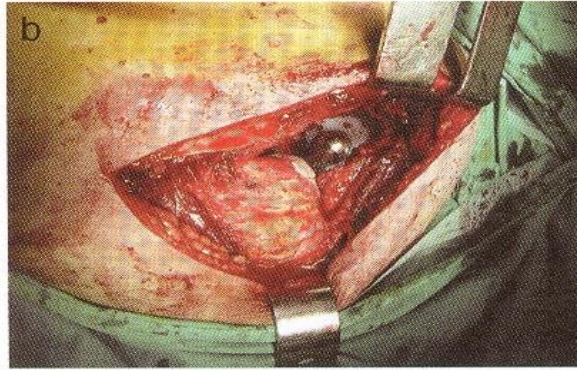
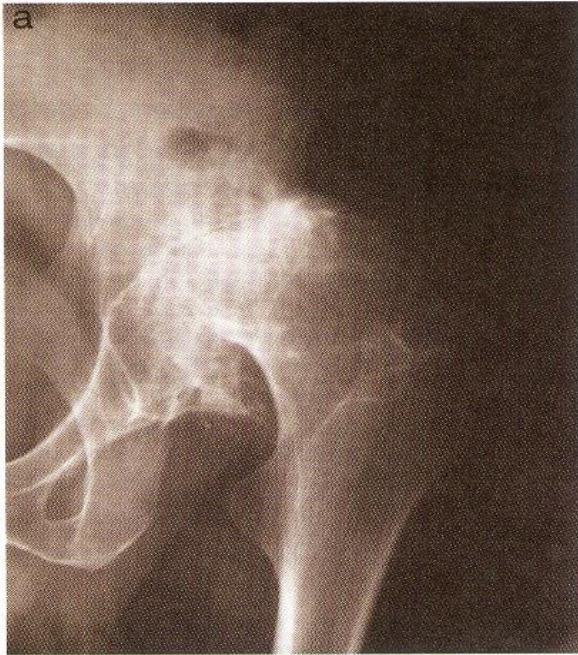
C: Compression

E: Elevation

Az életminőséget befolyásoló haemophiliás arthropathia



haemophiliás arthropathia



Faktorpótlás dózisa és időtartalma függ a vérzés súlyosságától

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

Faktor pótlás hemofília A esetén

- Szükséges mennyiség (NE) = kívánt faktorszint növekedés x testsúly(kg) / 2

pl, enyhe sérülés súlyos vérzékeny (FVIII<1%), 60 kg

$$30 \cdot 60 \text{ kg} / 2 = 1000\text{E}$$

- **felezési idő 8-12 h**
- szubsztitúciós intervallum: 8-24h A haemophilia
- (B haemophilia: nem osztunk 2-vel, viszont napi 1x pótlás elég – hosszabb féléletidő)



- Plazma-eredetű faktorkoncentrátumok
- Humafactor-8
- Hemoctin SDH
- Koate DVI

} Faktor VIII

- Humafactor-9
- Immunine

} Faktor IX

Haemate P von Willebrand Faktor

Prothromplex – PCC
FEIBA – APCC

- Rekombináns faktorkoncentrátumok
- Recombinate
- Kogenate
- BeneFix
- NovoSeven

} Faktor VIII
Faktor IX

aktivierter Faktor VII



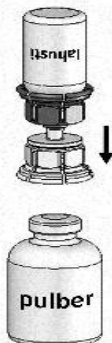
Joon. 1



Joon. 2



Joon. 3



Joon. 4



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 - KOK

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 vérzékenységben szenvedő betegekre (a továbbiakban: beteg), a betegek kontrollált otthoni kezelését végző személyekre, valamint a kontrollált otthoni kezelésre történő felkészítést, a betegek járóbetegszakellátását, gondozását és a szükséges készítmények tárolását végző egészségügyi szolgáltatókra terjed ki.

Profilaktikus kezelés HA esetén

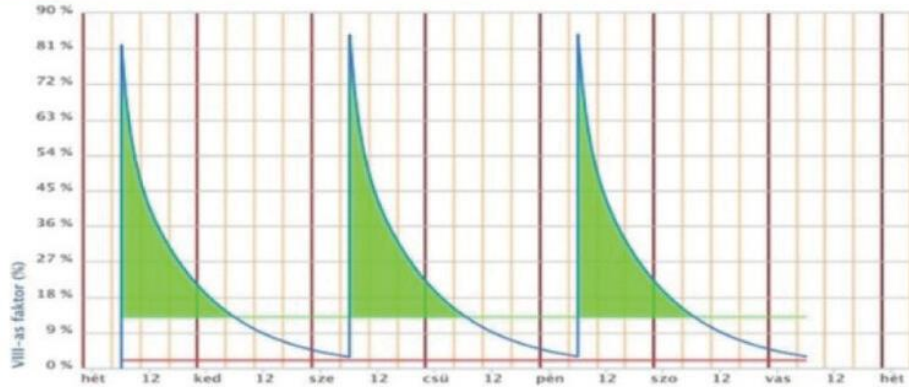
Dózisszámítás

Cél völgyérték alapszinthez viszonyított %- FVIII felezési idő (óra): 11,0
os többletértéke: 3

Adagolási periódus (óra): E-
gyedi

FVIII-szint alatti idő (%) beállítása: 2 %

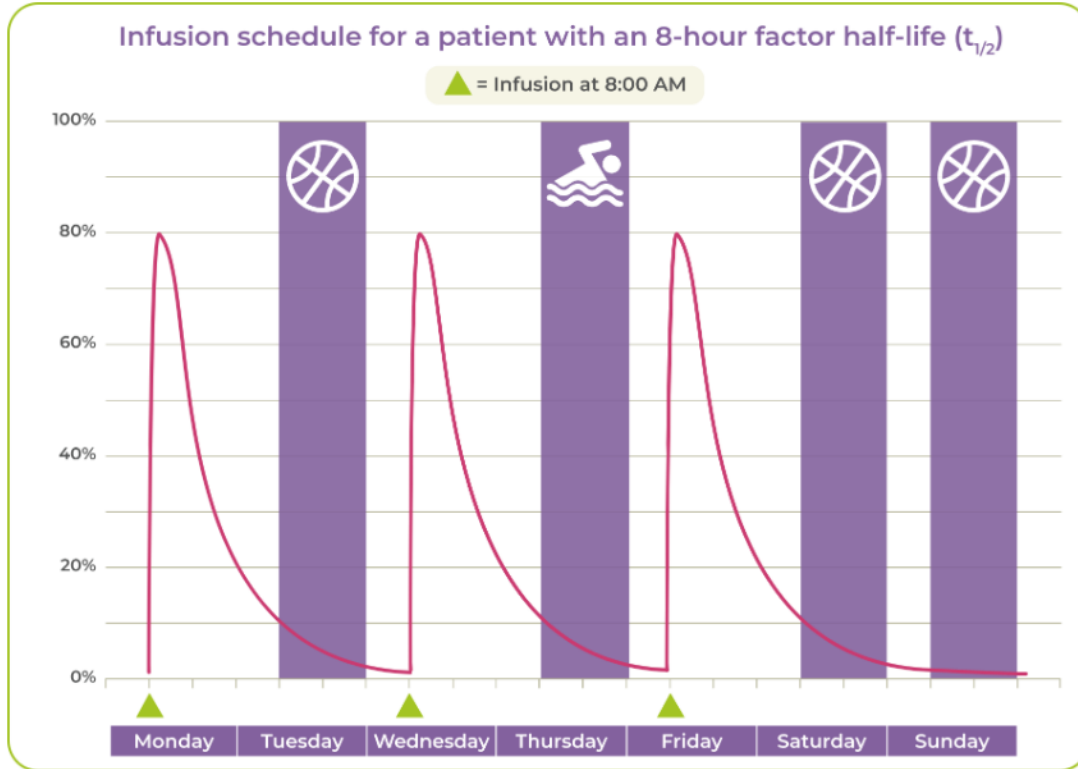
FVIII-szint (%) feletti idő beállítása: 13 %



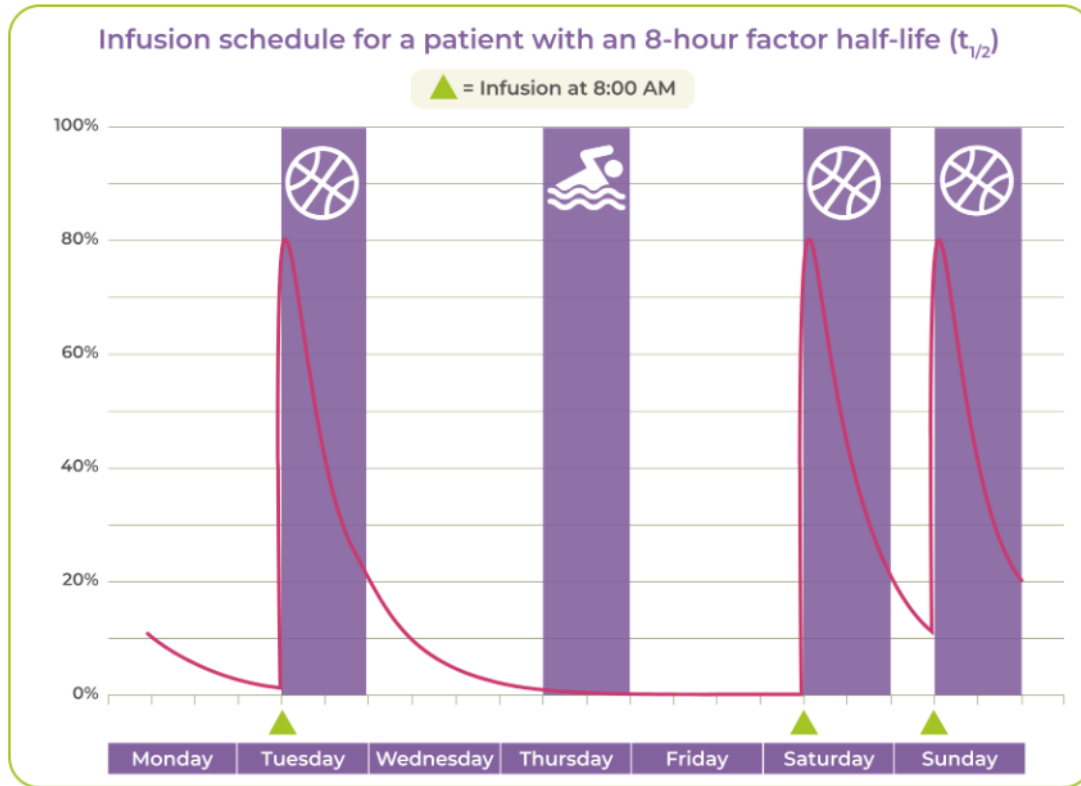
	hétfő	kedd	szerda	csütörtök	péntek	szombat	vasárnap
Dózis (NE)	945 NE		945 NE		945 NE		
Dózis NE/kg	35,0 NE/kg		35,0 NE/kg		35,0 NE/kg		
Idő (óra) fe- lette 13%	24 óra		25 óra		25 óra		
Idő (óra) ala- ta 2%	0 óra		0 óra		0 óra		



Profilaktikus kezelés HA esetén



Profilaktikus kezelés HA esetén



Az FVIII felezési idő hosszabbításának lehetőségei

- **A PEGiláció:** PEG (polyethylene glycols) csökkenti a clearance receptorokkal való kölcsönhatást.
- **Fúziós proteinek:** immunglobulinnal, vagy albuminnal.
- **A fúziós technológiák** megmentik az endocitált fehérjéket az intracelluláris degradációs útvonalaktól az neonatalis FC receptor révén.
- **Protein szekvencia módosítás:** egyláncú FVIII molekula.
- **Altuvoct: ultrahigh halflife** - a vWF egy kis szekvenciáját is tartalmazza – jelentős féléletidő növekedés – hetente 1x adva 3 napig >40% FVIIIa, völgyérték: >10%

Selected available factor VIII products for patients with hemophilia A

Product name	Half-life (hours)*	Characteristics
Standard half-life products¹		
Advate	9 to 12	Recombinant
Hemofil M	15	Plasma-derived; mAb-purified
Kogenate FS	11 to 15	Recombinant
Koate (previously called Koate DVI)	16	Plasma-derived; chromatography purified
Kovaltry	12 to 14	Recombinant
Novoeight	8 to 12	Recombinant
Nuwiq	12 to 17	Recombinant
Recombinate	15 ^Δ	Recombinant
Xyntha	8 to 11	Recombinant
Longer-lasting products		
Adynovate	13 to 16	Recombinant; PEGylated
Afstyla	10 to 14	Recombinant; single chain
Eloctate	13 to 20	Recombinant; Fc fusion
Esperoct	17 to 22	Recombinant, glycoPEGylated
Jivi	17 to 21	Recombinant; PEGylated

This table is intended as a guide for rapid identification of the product the patient is using and its characteristics and should not be used to select a product or calculate dosing. Refer to prescribing information in the product insert and to UpToDate for the use of factor replacement in patients with hemophilia. The plasma-derived products listed here are ultra-high purity (mAb purified) or high purity (chromatography purified).

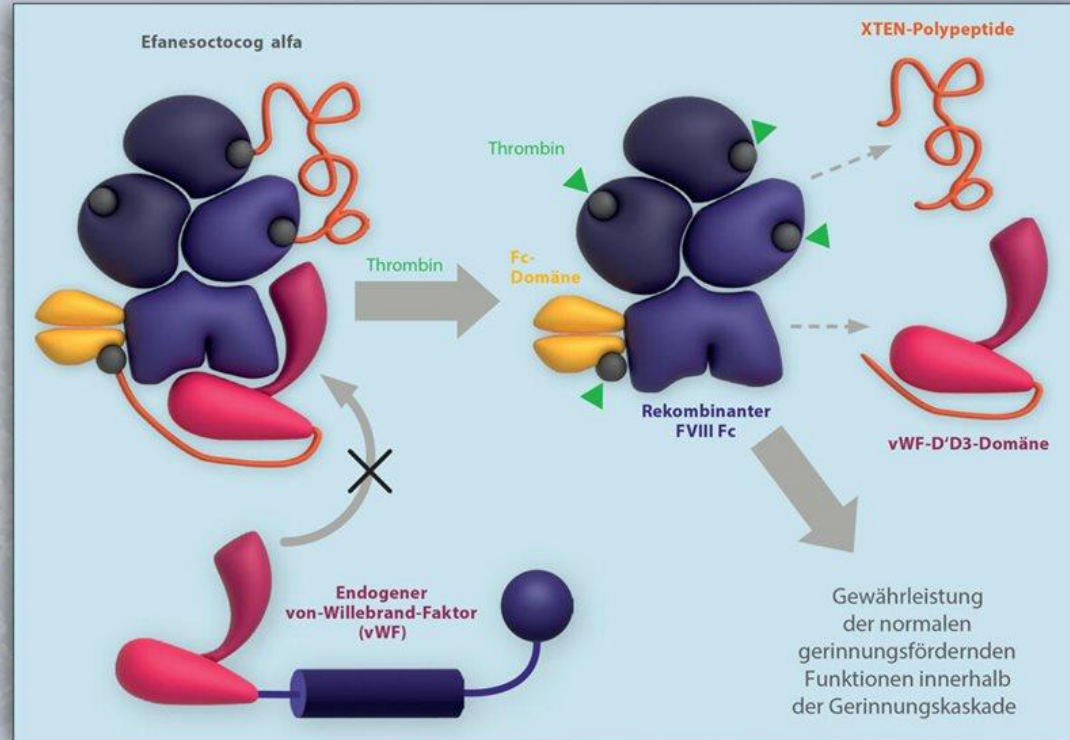
FS: formulated with sucrose; mAb: monoclonal antibody.

* Half-lives are approximate. Half-lives are generally shorter for children than adults when assessed in pharmacokinetic studies. The half-life of factor VIII products without modifications to extend half-life is considered to be approximately 12 hours. The half-life should be determined for the individual patient. Refer to product information and institutional guidelines for additional dosing and monitoring information.

¶ Monoclate-P was discontinued in early 2018. Helixate FS manufacturing was discontinued in 2018, with supply available through early 2019.

Δ Adults only.

Efanesoctocog alpha

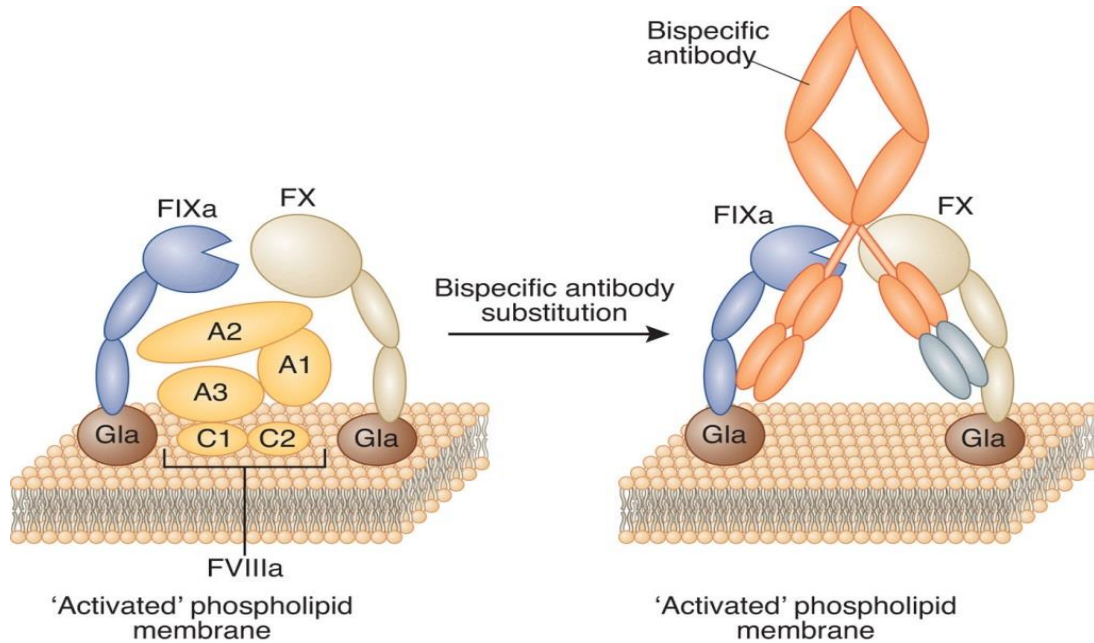


Nem faktorkészítmény alapú kezelési lehetőségek hemophiliában

- A terápiák nem a faktorhiány egyszerű pótlásán alapulnak.
- **FVIII helyettesítő:** az emicizumab egy bispecifikus monoclonalis antitest, amely utánozza a VIII-as faktor funkcióját.
- **Rebalancing kezelések**
 - TFPI-gátló (pl. Concisumab)
 - **SiRNS** (short interfering RNA): Antitrombin gátlása (pl. fitusiran)
- Génterápia



Emicizumab



Bispecifikus monoklonalis antitest, a FIXa és FX-t tudja kötni

Subkutan lehet adni 2-4 hetente

Profilaxisra effektív

CSAK HA-ban, de ott inhibitorok esetén is hatékony

Miben más a Haemophilia B?

- ✓ FIX hiányzik
- ✓ Ritkábban fordul elő
- ✓ A FIX féléletideje hosszabb – Prophylaxisnál 2x/hét
- ✓ 1E/kg FIX 1%-kal emeli meg a faktorszintet.
- ✓ FIX ellenes inhibitorok gyakrabban okoznak anaphylaxiás reakciót (de ritkább az inhibitorokképződés)
- ✓ Emicizumab nem hatékony!

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 élnek meg.
- A kezelés korai megkezdése gyakran megállítja a vérzést és ezzel megelőzi szöveti károsodás kialakulását.
- **Amikor nem vérzés miatt szükséges az ellátás: Invazív beavatkozások előtt mindig adjunk faktort!**
- **Konzultáció!**

Szövődmények haemophiliában

- Inhibítor (10-30%)
- haemophiliás arthropathia
- anaemia
- vashiány
- infectiok (régebben HIV, HCV – most prion)
- 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

Inhibítorral szövődött haemophilia kezelése

Aktuális vérzés

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

Immuntolerancia indukció

- **Bonn protokoll**
- **100 E/ttkg VIII-as faktor napi 2x 6 hétig**
- **100 E/ttkg VIII-as faktor napi 1x 14 hétig**
- **50 E/ttkg/ VIII-as faktor heti 3x (folyamatos profilaxis)**

Szerzett haemophilia

Korábban nem vérzékeny egyénnél jelentkezik

Incidencia: 1-3/1000.000/év

Klinikai tünetek: életveszélyes vérzések, a faktorszinttel nincs egyenes korreláció; sok izomvérzés, compartment sy.

Diagnózis:

- megnyúlt aPTI
- alacsony FVIII aktivitás (ritkábban FIX)
- inhibitor jelenléte



Szerzett hemophilia



- véralvadási faktorok ellen keringő antitestek
- Alloantitestek: inhibitoros hemofília (férfiak)
- Autoantitestek: szervspecifikus autoimmun betegség, IgG antitestek főleg FVIII ellen, nők gyakrabban érintettek.
- Etiológia:
 - Elsődleges (idiopathiás) kb 50%
 - másodlagos (szülés utáni, tumor-asszociált, SLE...)

Szerzett haemophilia kezelése

Aktuális vérzés

- FEIBA (F VIIa, FIXa)
- 50-100 E / tkg
- Aktivált rekombináns F VII (NovoSeven)
- 90 μ g/ tkg 3-6 óránként
- Susoctocog alfa: Rekombináns **Porcin Faktor-VIII**

Inhibitor eradikáció

- Steroid
- Steroid + cyclophosphamid
- Rituximab
- CyDRi protokoll

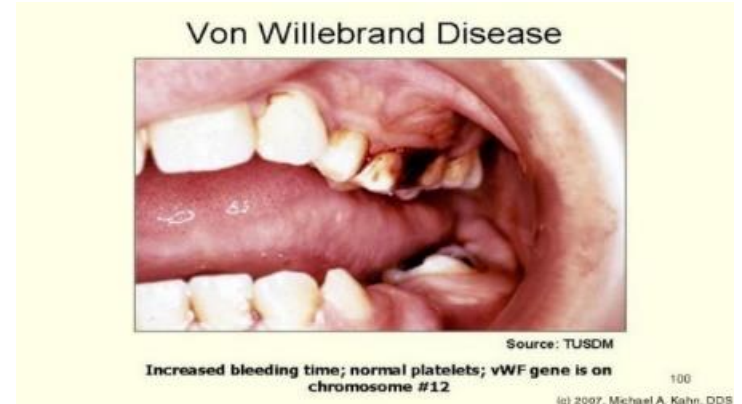
VON WILLEBRAND SZINDRÓMA



Erik von Willebrand
(1870-1949)



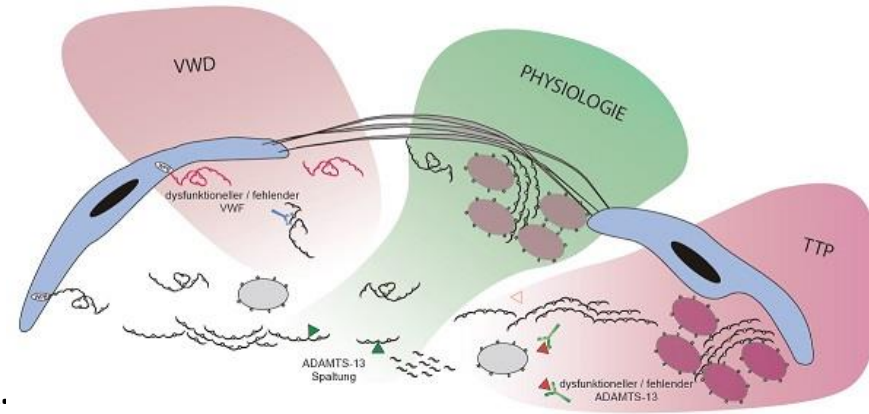
Rudolf Jürgens
(1898–1961)



- A leggyakoribb vérzékenység
- Jellemző vérzéstípus: bőr, nyálkahártya, utóvérzések

Von Willebrand Faktor

- 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 és fiziológias szerepük:**
- **Kollagén - adhézió**
- **GP Ib -adhézió** (ép érfal mellett nem lép reakcióba a thrombocytákkal, sérült érfal esetén a protein konformációváltozáson megy keresztül és szabaddá válnak ezek a kötőhelyek.)
- **FVIII** – megvédi a gyors lebomlástól (nonkovalne skötés - 99%-ban vWF, 1%-ban FVIII)

Von Willebrand szindróma

A vWF mennyiségi és minőségi változásai vezetnek a vW betegséghez, melynek populációs gyakorisága 1%

- **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

Itt ízületi bevérzések is lehetnek – FVIII is alacsony!



Von Willebrand betegség kezelése

- **I.-es típus:** DDAVP v. Hemate P, Wilate
- **II-es típus:**
 - 2A: DDAVP teszt, Hemate P, Wilate
 - 2B: Hemate P
 - 2M: DDAVP teszt, Hemate P, Wilate
 - 2N (Normandy): Hemate P, Wilate
- **III-as típus:** Hemate P , Wilate(+ TCT cc + Novoseven
- (Platelet-type: TCT cc. + Hemate P + Novoseven)

- **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**

Köszönöm a figyelmet!