

Hemofilia i pokrewne skazy krwotoczne – podstawy

Mgr farm. Michał Mierzwicki,
Dział Farmacji Szpitalnej RCKiK Wrocław

Samoistne (spontaniczne) krwawienie jest zawsze odchyleniem od stanu prawidłowego, a jedynym wyjątkiem od tej reguły jest krwawienie miesiączkowe, jeśli nie wiąże się z nadmierną utratą krwi.

(prof. Jerzy Windyga)

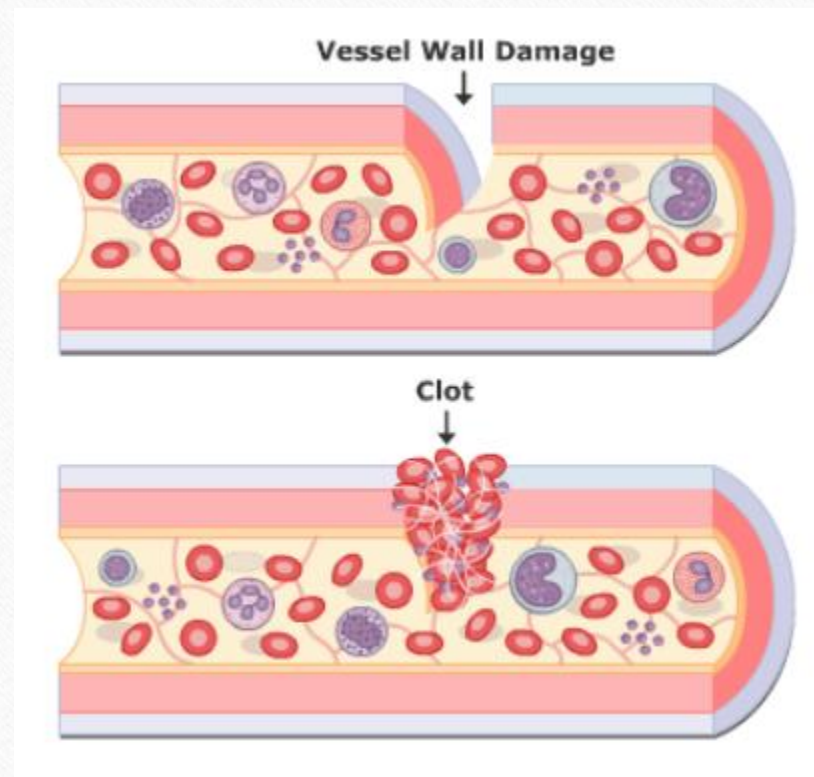
Hemostaza

Jest to zespół mechanizmów obronnych organizmu, pozwalający na utrzymanie płynności krwi krążącej i chroniący przed utratą krwi w wyniku przerwania ciągłości naczyń krwionośnych.



Proces krzepnięcia krwi

Krzepnięcie krwi (koagulacja łac. coagulationem, ścinanie się, krzepnięcie) - naturalny, fizjologiczny proces zapobiegający utracie krwi w wyniku uszkodzeń naczyń krwionośnych. Istotą krzepnięcia krwi jest przejście rozpuszczonego w osoczu fibrynogenu w nierozpuszczalną fibrynę pod wpływem działania trombiny.



Krzepnięcie krwi

Krzepnięcie krwi jest skomplikowanym procesem, w którym udział biorą:

1. ściany naczyń krwionośnych,
2. płytki krwi,
3. czynniki krzepnięcia.

Krzepnięcie

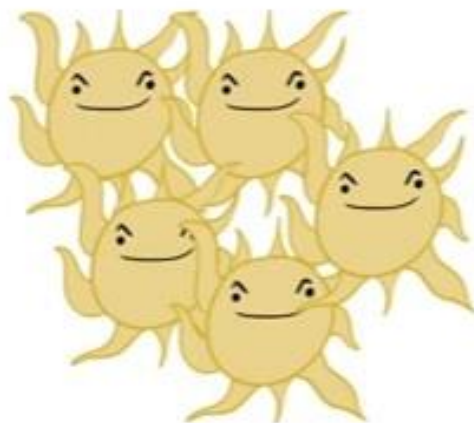
Hemostaza pierwotna

Hemostaza wtórna

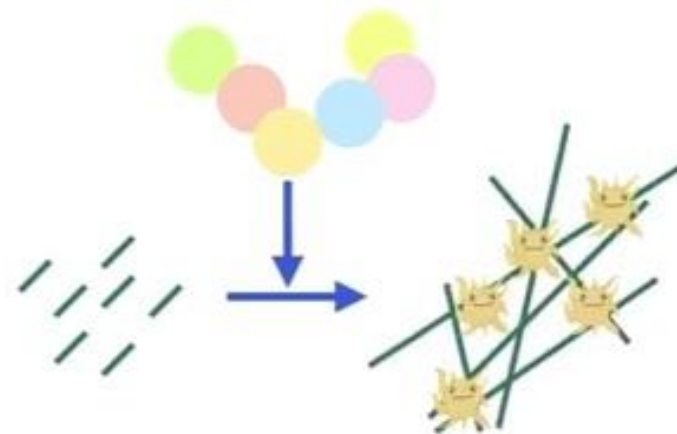
Naczyniowa



Płytkowa

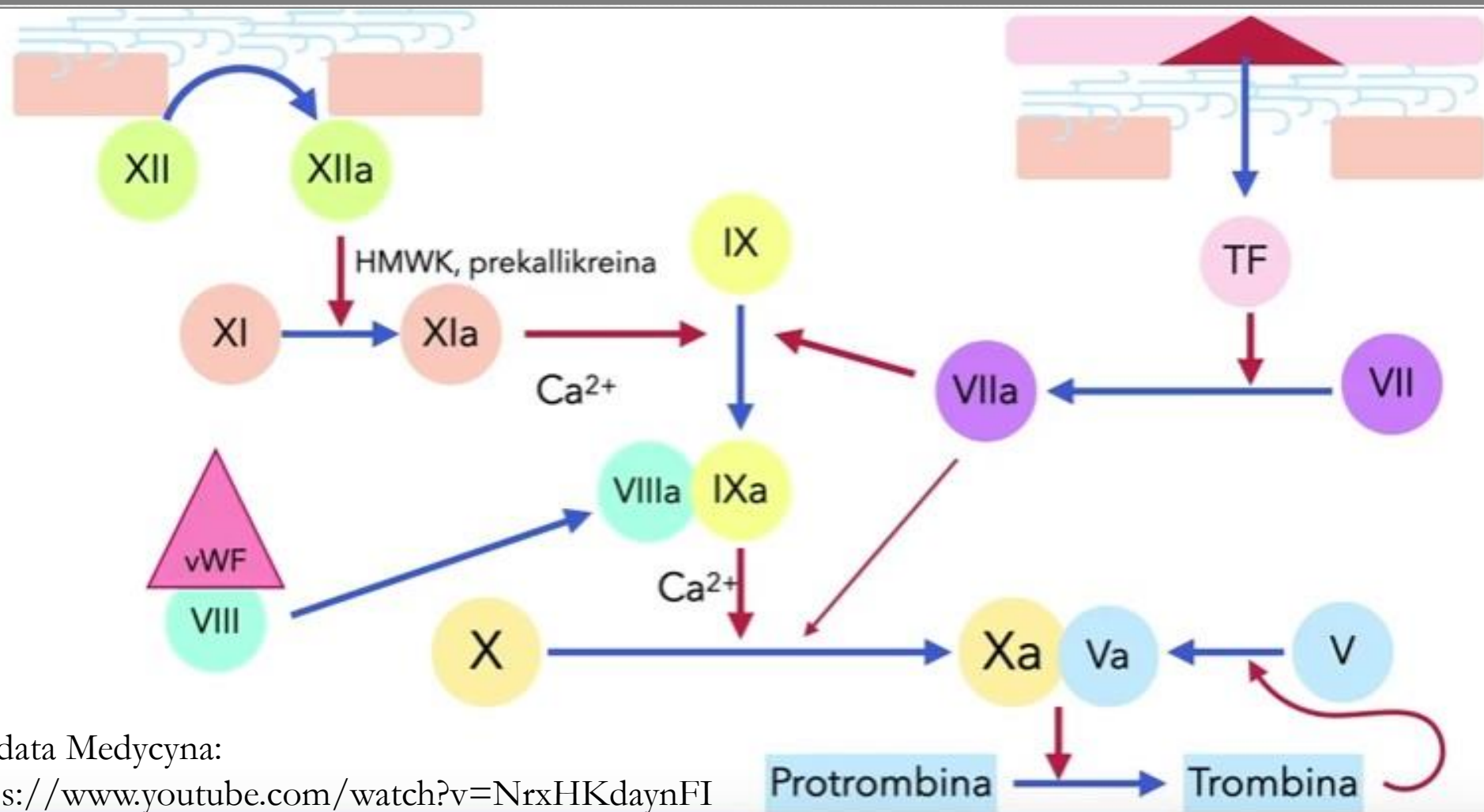


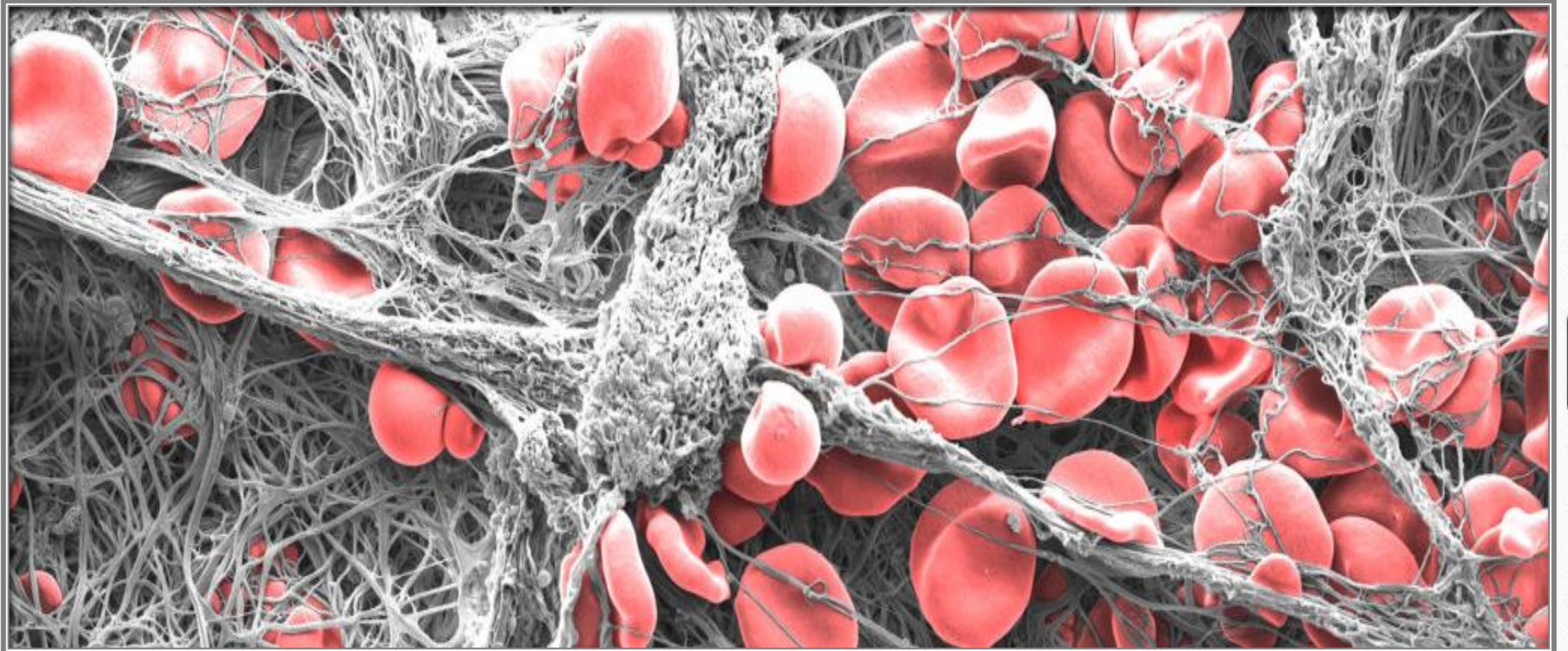
Osoczowa



Brodata Medycyna: <https://www.youtube.com/watch?v=ZYJodqURZ98>

Kaskada krzepnięcia





“Clotted” by Dr Eli Moore – 1st prize winner of UniSA’s Images of Research Photography Competition
<https://blogs.zeiss.com/microscopy/en/clotted-unisa/>

Skazy krwotoczne

Skaza krwotoczna to skłonność do nieprawidłowego, nadmiernego krwawienia samoistnego lub pourazowego, związana z zaburzeniem procesów krzepnięcia.

Skazy krwotoczne mogą mieć bardzo wiele przyczyn, zarówno wrodzonych, jak i nabytych.

W zależności od tego, na którym etapie procesu krzepnięcia występują nieprawidłowości, skazy krwotoczne można podzielić na płytkowe (nieprawidłowości dotyczą płytek krwi), osoczowe (nieprawidłowości dotyczą czynników krzepnięcia) oraz naczyniowe (nieprawidłowości dotyczą naczyń krwionośnych).

Skazy krwotoczne – rodzaje

- 1. Skazy krwotoczne płytkowe** są spowodowane nieprawidłową liczbą płytek krwi, czyli małopłytkowością, gdy jest ich zbyt mało, lub rzadziej – nadpłytkowością, gdy jest ich zbyt dużo. Skazy krwotoczne płytkowe mogą być też spowodowane zaburzeniem funkcji płytek krwi.
- 2. Skazy krwotoczne naczyniowe** występują, gdy naczynia krwionośne są nieprawidłowo zbudowane lub gdy dochodzi do ich uszkodzenia, (np. plamica Schönleina-Henocha).

Skazy krwotoczne – rodzaje

3. Skazy krwotoczne osoczowe wiążą się z wrodzonymi lub nabytymi (takimi, które pojawiły się w ciągu życia) niedoborami czynników krzepnięcia.

- Wrodzone osoczowe skazy krwotoczne to głównie: [choroba von Willebranda](#) (najczęstsza osoczowa skaza wrodzona) oraz [hemofilie](#).
- Nabyte osoczowe skazy krwotoczne występują m.in. w przebiegu chorób wątroby, rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (tzw. zespół DIC, który może się rozwinąć np. w przebiegu ciężkich zakażeń, chorób nowotworowych) oraz w wyniku wytworzenia przeciwciał przeciwko czynnikom krzepnięcia (np. nabyta hemofilia A).

Klasyfikacja skaz krwotocznych WRODZONE

1. Hemofilia A (niedobór czynnika VIII)

2. Hemofilia B (niedobór czynnika IX)

3. Choroba von Willebranda

4. Afibrynogenemia i hipofibrynogenemia

5. Disfibrynogenemia (występowanie nieprawidłowego fibrynogenu)

6. Niedobór protrombiny

7. Niedobór czynnika V (parahemofilia)

8. Niedobór czynnika VII (hipoprokonwertynemia)

Klasyfikacja skaz krwotocznych WRODZONE c.d.

9. Niedobór czynnika X

13. Niedobór czynnika XII (anomalia Hagemana)

10. Złożony niedobór czynników zespołu
protrombiny

14. Niedobór prekalikreiny

11. Skojarzony niedobór czynników V i VIII

15. Niedobór wielkocząsteczkowego kininogenu

12. Niedobór czynnika XI (hemofilia C)

16. Niedobór czynnika XIII

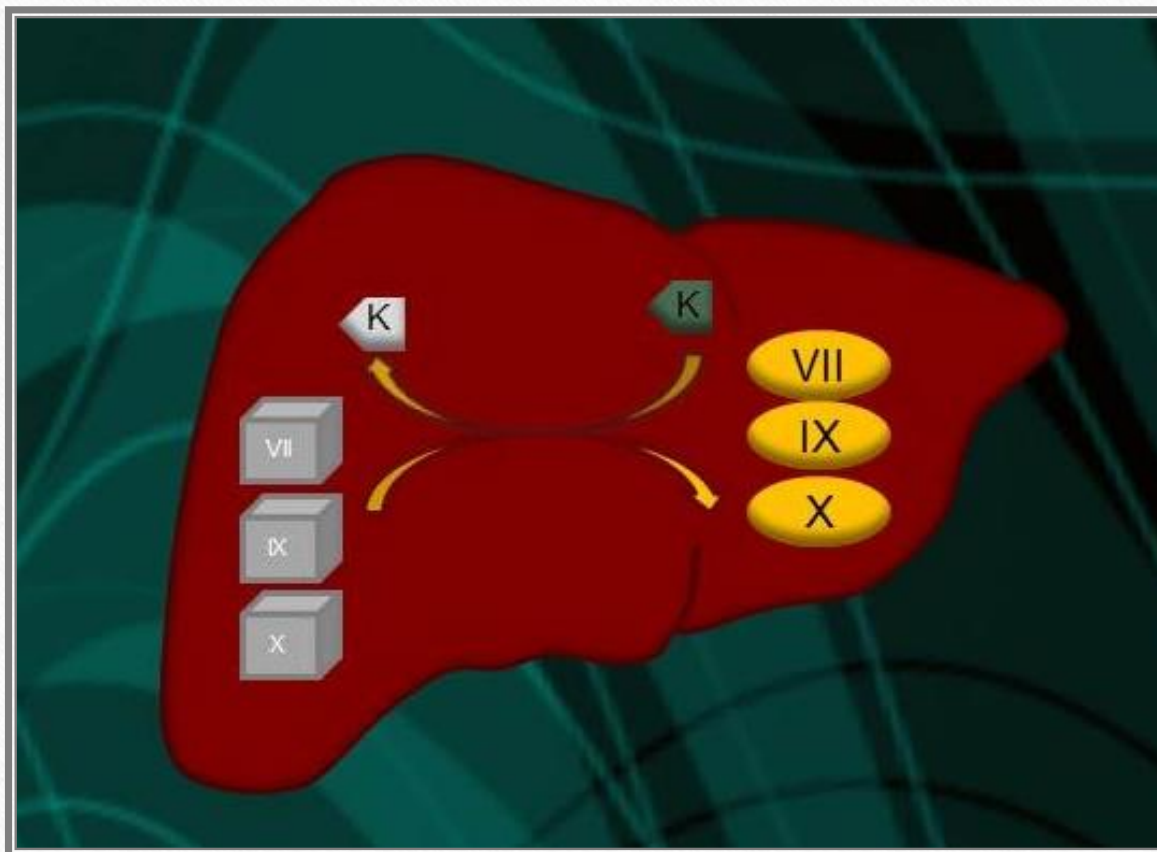
Klasyfikacja skaz krwotocznych NABYTE

1. Zaburzenia krzepnięcia z niedoboru witaminy K
2. Zaburzenia krzepnięcia w chorobach wątroby
3. Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC)
4. Patologiczne inhibitory krzepnięcia
5. Zaburzenia krzepnięcia po masywnych transfuzjach

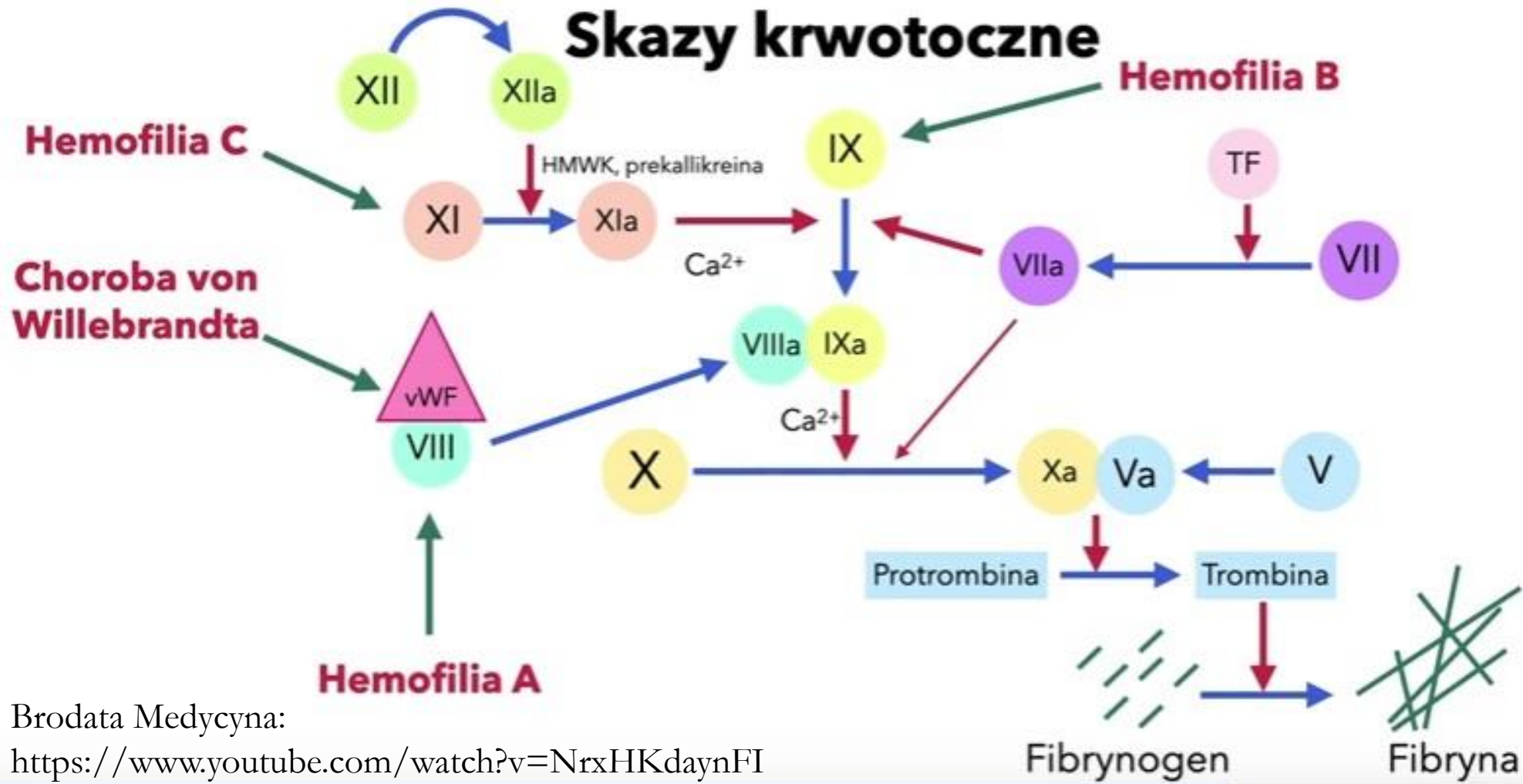
Synteza czynników krzepnięcia

Wątroba odpowiada za syntezę czynników krzepnięcia, inhibitorów czynników krzepnięcia oraz innych składników układu fibrynolitycznego. Choroby wątroby zaburzą hemostazę poprzez wpływ na wewnątrz- i zewnątrzpo pochodny mechanizm krzepnięcia krwi. Powoduje to zarówno powikłania krwotoczne, jak i zakrzepowe.

• Źródło: HEPATOLOGIA 2014; 14: 44–53



Skazy krwotoczne



Brodاتا Medycyna:

<https://www.youtube.com/watch?v=NrxHKdaynFI>

Hemofilia

Genetycznie uwarunkowany niedobór czynnika krzepnięcia związany z chromosomem X.

łac. *haemophilia*, z gr. αἷμα (heima) = "krew" + φιλία (philia) = "kochać,,
terminu użył jako pierwszy w 1828 r. niemiecki lekarz
Johann Lucas Schönlein (1793-1864).

Źródło: <https://www.etymonline.com/search?q=hemophilia>

Hemofilia – rys historyczny

- po raz pierwszy wspomniano o tej chorobie już w II wieku naszej ery w Talmudzie oraz papirusach pochodzących ze starożytnego Egiptu (dekret o zakazie obrzezania trzeciego syna w rodzinie),
- 1803 r. John Conrad Otto: „An Account of an Hemorrhagic Disposition in certain Families”,
- 1828 r. „hemofilia” – termin,
- 1840 r. Samuel Lane: pierwsza transfuzja w leczeniu,
- 1853 r. narodziny Leopolda syna Królowej Wiktorii Hanowerskiej,
- 1947 r. Alfredo Pavlovsky: odróżnienie HA od HB,
- w 1970 r odróżniono hemofilię A od choroby von Willebranda.



Choroba królów

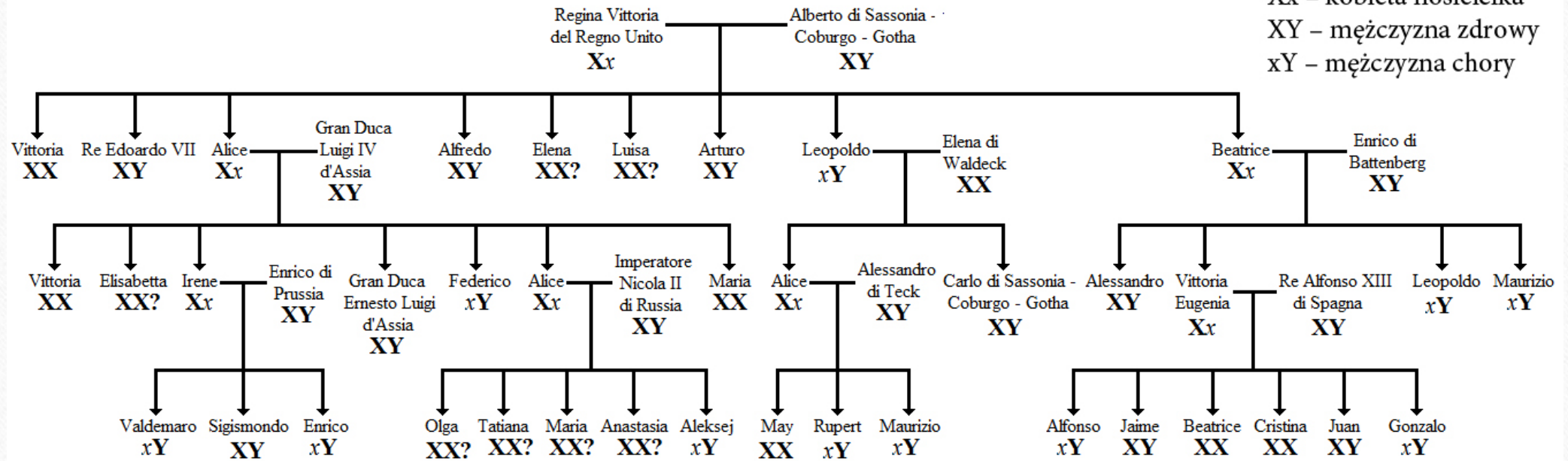
Wszystko zaczęło się na początku XIX wieku od Wiktorii Hanowerskiej, królowej Wielkiej Brytanii.

Wadliwy gen przekazała swoim dzieciom: Leopoldowi oraz Alicji i Beatrycze, co zapoczątkowało rozprzestrzenienie się choroby wśród rodzin królewskich w całej Europie (Hiszpania, Niemcy, Rosja).

Hemofilia wywarła duży wpływ na losy carskiej Rosji.

Choroba królów

Linea Emofilia Inglese



Typy hemofilii

Hemofilia A – niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi (czynnika antyhemofilowego), „klasyczna hemofilia”

Hemofilia B – niedobór IX czynnika krzepnięcia krwi (czynnika Christmasy), „choroba Christmasy”

Hemofilia C – niedobór XI czynnika krzepnięcia krwi (czynnika Rosenthala), (dotyczy Żydów Aszkenazyjskich, choroba autosomalna recesywna), w Polsce kilka przypadków rocznie (ok. 3)

Hemofilia C

Hemofilia C to dawne określenie niedoboru czynnika XI, nie jest ona (tak jak hemofilia A i B) związana z chromosomem X (płciowym), lecz z chromosomem 4 – chorują obie płcie

Objawy:

- skłonność do łatwego siniaczenia
- nadmierne krwawienia po zabiegach chirurgicznych
- krwotoczne miesiączki i krwotoki po porodach

Hemofilia C c.d.

Zasadnicza różnica w objawach w stosunku do hem. A i B –
ten niedobór nie prowadzi do wylewów dostawowych

Częstość występowania hemofilii A i B

Częstość występowania:

- Hemofilia A – 80-85% chorych
- 1 na 10 000 urodzeń – dane WFH (World Federation of Haemophilia)
- 1 na 12 300 mieszkańców w Polsce
- 1/3 przypadków HA to wynik mutacji *de novo*

Hemofilia B – 15-20% chorych (6-7 krotnie rzadsza niż hemofilia A)

- 1 na 30 000 urodzeń
- >50% przypadków to mutacje *de novo*, wywiad rodzinny negatywny

Klasyfikacja hemofilii A i B w zależności od aktywności cz. VIII lub cz. IX

1. Postać ciężka:
poziom cz. $< 0,01$ U /ml ($< 1\%$), ujawniająca się < 1 r. ż.
2. Postać umiarkowana:
poziom cz. $0,01-0,05$ U /ml ($1-5 \%$), ujawniająca się w $1-2$ r. ż.
3. Postać łagodna:
poziom cz. > 0.05 U /ml ($>5 \%$), ujawniająca się w 2 r.ż. oraz później.

U chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię aktywność cz. VIII i cz. IX pozostaje na tym samym poziomie przez całe życie (wyjątek: hemofilia B typu Leyden).

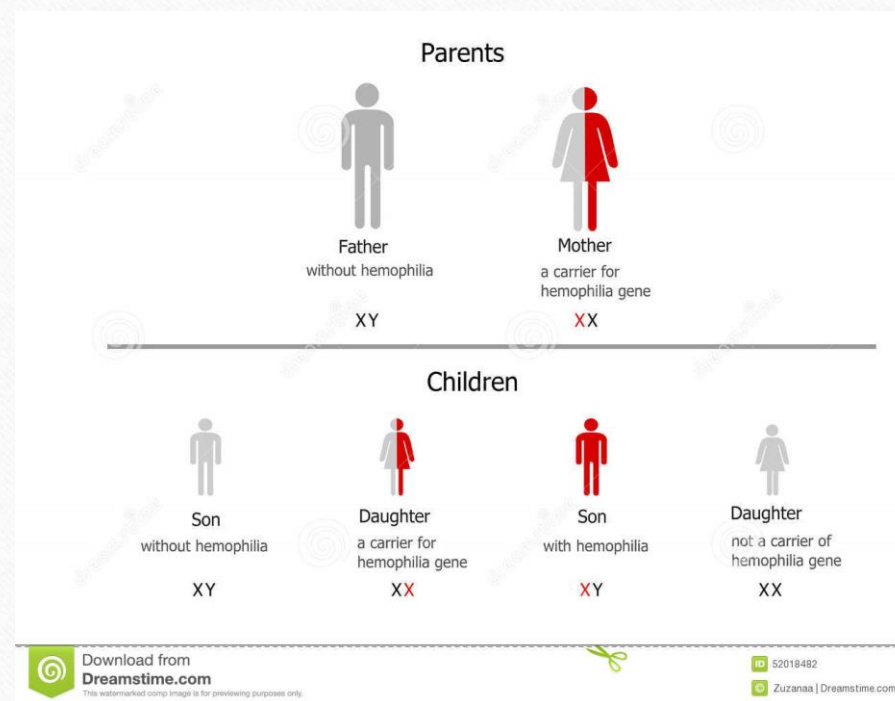
Klasyfikacja hemofilii A i B w zależności od aktywności cz. VIII lub cz. IX c.d.

AKTYWNOŚĆ CZ. VIII LUB CZ. IX	POSTAĆ HEMOFILII	GLÓWNE OBJAWY
0 - 1% normy	Ciężka	Samoistne krwawienia do stawów i mięśni; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych
1–5% normy	Umiarkowana	Krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych
5–50% normy	Łagodna	Nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych

Dziedziczenie hemofilii A i B

Defekt genetyczny przenoszony jest przez kobiety i mężczyzn, ponieważ związany jest z chromosomem X obecnym w genomie zarówno matek jak i ojców.

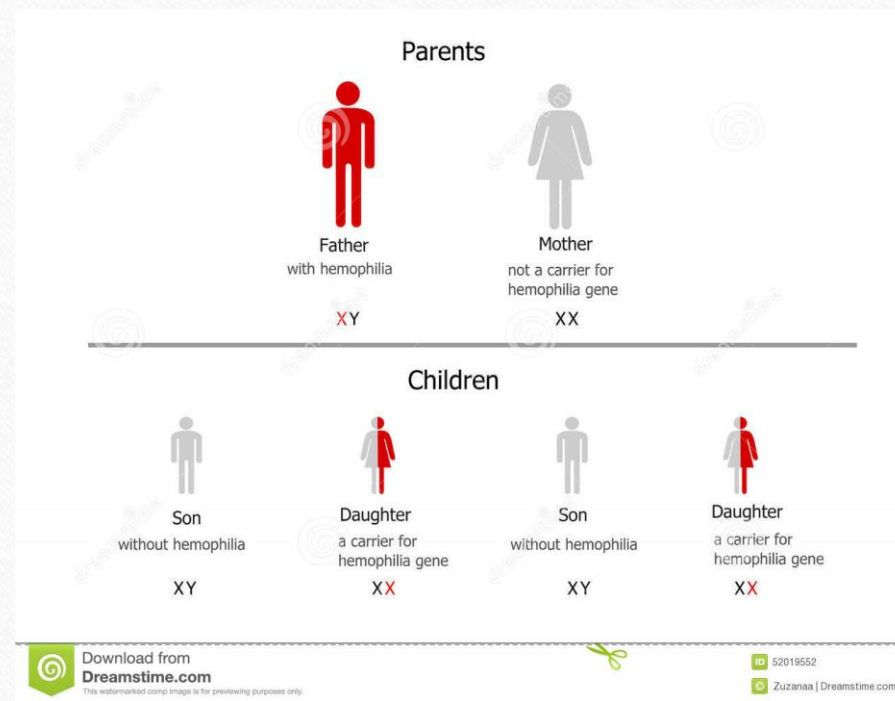
Jednakże ojciec nie może przenieść tej choroby na syna. Cecha ta dziedziczy się recesywnie z chromosomem X, co oznacza, iż chorują jedynie osoby z pełną ekspresją recesywnego genu.



Dziedziczenie hemofilii A i B c.d.

Ojciec chory + zdrowa matka

Wszyscy synowie zdrowi,
wszystkie córki nosicielki



Dziedziczenie hemofilii A i B c.d.

Ojciec chory + matka nosicielka

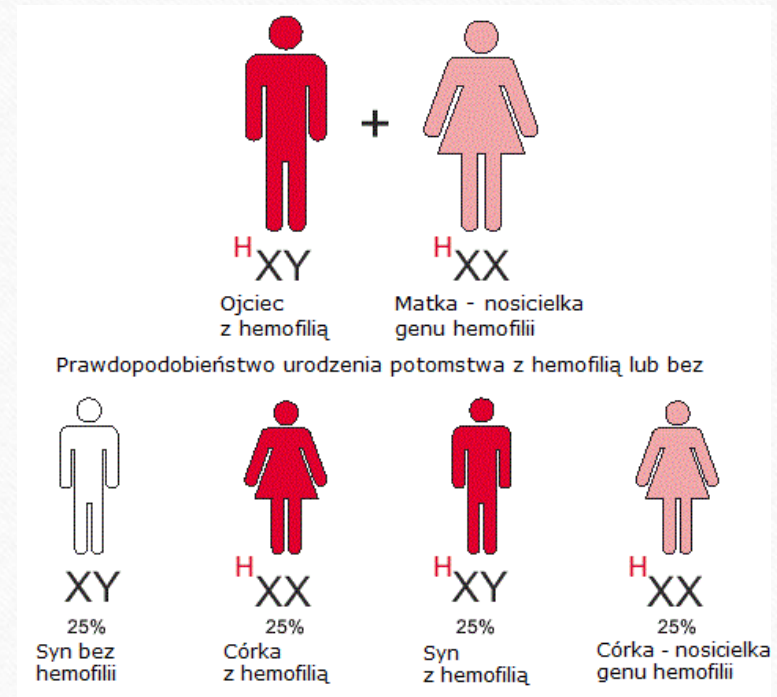
50 % synów chorych

50 % synów zdrowych

50 % córek chorych

50 % córek nosicielek

Układ wyjątkowo rzadki



Objawowa nosicielka

- Kobieta obarczona nieprawidłowym genem wywołującym hemofilię A lub B, która ma skłonność do krwawień,
- Skłonność do krwawień zależy od aktywności niedoborowego czynnika, im niższa aktywność tym większe ryzyko krwawień,
- Ok. 20% nosicielek doświadcza różnych objawów krwotocznych, dotyczy to kobiet z aktywnością czynnika $<50\%$, ale również niektórych z aktywnością 50-60% (obfite, krwawe, przedłużające się miesiączki).

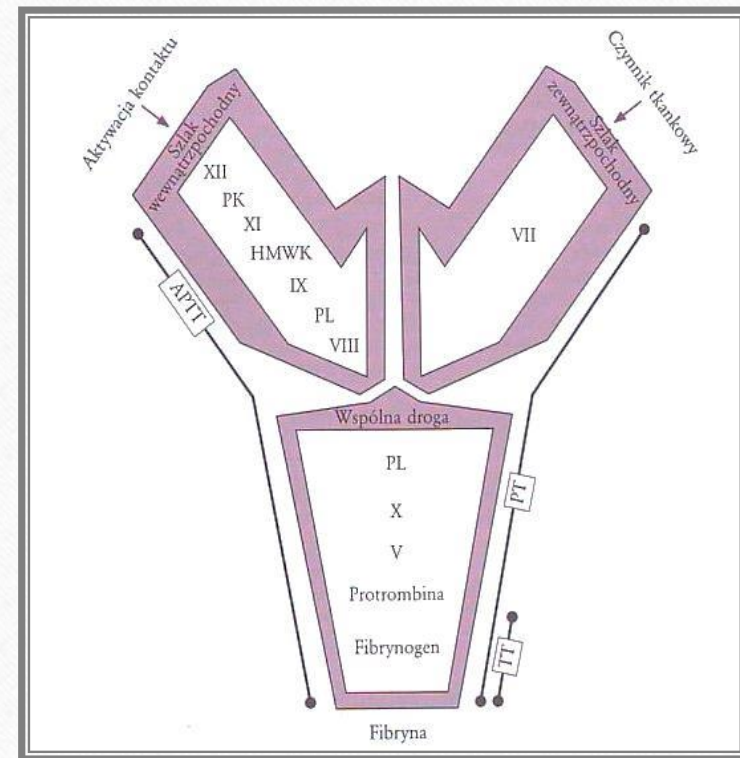
Podstawowy panel diagnostyczny skaz krwotocznych – badania przesiewowe hemostazy

Testy przesiewowe:

- Liczba płytek krwi (PLT)
- Czas krwawienia – BT lub czas okluzji w urządzeniu PFA – 100 lub PFA – 200
- Czas protrombinowy PT
- Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji APTT
- Czas trombinowy (TT)
- Stężenie fibrynogenu

Podstawowy panel diagnostyczny skaz krwotocznych – badania przesiewowe hemostazy c.d.

TYP HEMOSTAZY	TEST	SKAZA
Hemostaza pierwotna	liczba płytek	małopłytkowość
	BT - bleeding time	trombocytopatie vWD – typ 3
Hemostaza wtórna	PT – prothrombin time	V, VII, X < 25%
	APTT – activated partial thromboplastin time	V, VIII, IX, X, XI, XII < 25% protrombina
	TT – thrombin time	niedobór fibrynogeny, DIC



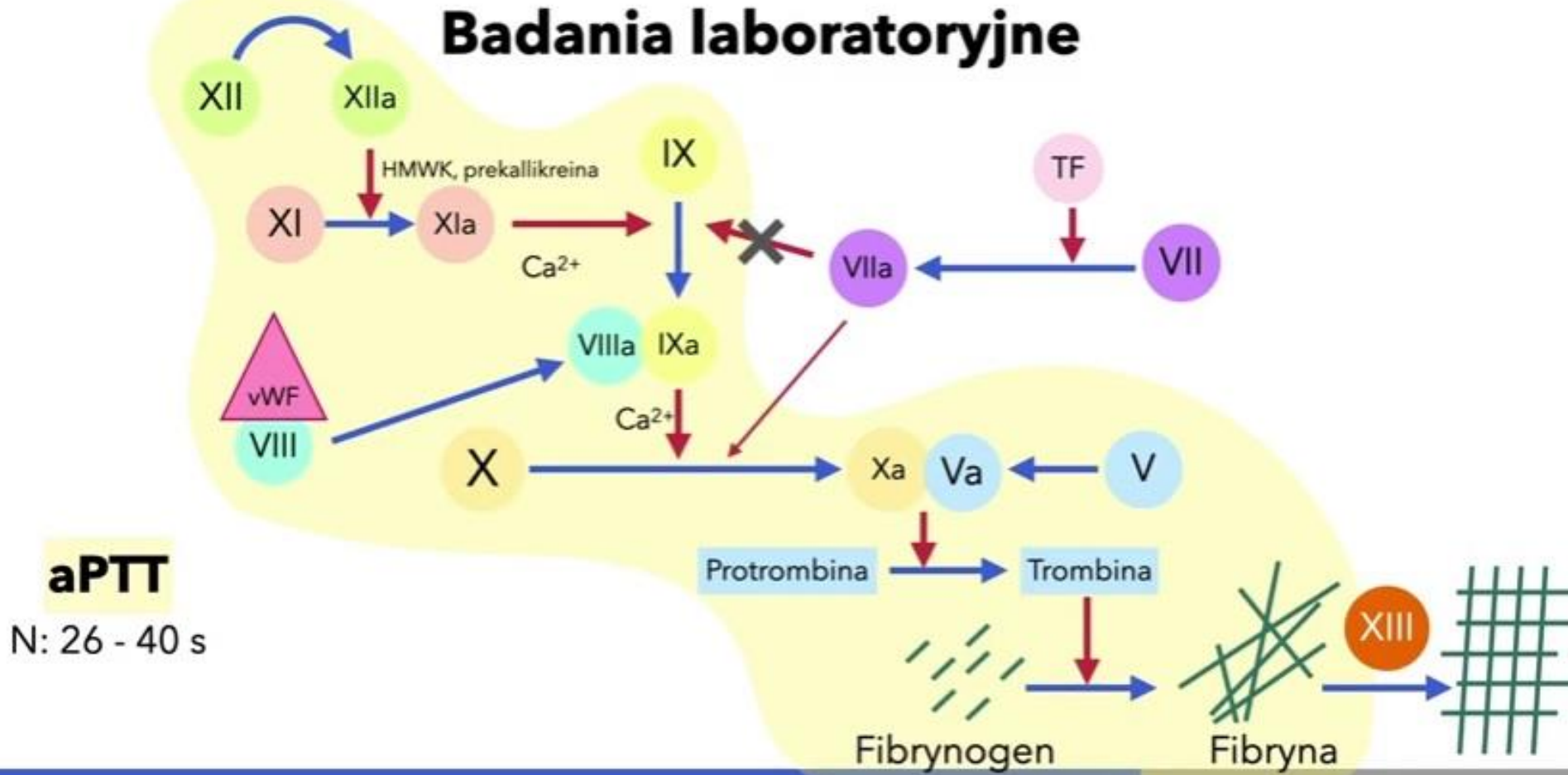
badania przesiewowe hemostazy c.d.

Test	Wartości prawidłowe	Przyczyna wydłużenia czasu lub obniżenia wartości
Czas krwawienia (met.Ivy)	3 – 8 min	Małopłytkowości, zaburzenia funkcji płytek, choroba von Willebranda
Liczba płytek krwi	140 – 400 G/l	małopłytkowości
Czas protrombinowy INR	0,90 – 1,25	Niedobór lub inhibitor czynników I, II, V, VII, X, dysfibrynogenemia, wpływ heparyny
Czas kaolinowo-kefalinowy (APTT)	28 – 38 sek	Niedobór lub inhibitor prekalikreiny, wielkocząsteczkowego kininogenu, czynników I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII, dysfibrynogenemia, wpływ heparyny
Czas trombinowy	14 – 16 sek	Niedobór fibrynogenu (cz. I), dysfibrynogenemia, wpływ heparyny

APTT

- Badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) jest jednym z badań pozwalających na ocenę prawidłowego działania układu krzepnięcia. Za pomocą tego testu w sposób pośredni bada się aktywność niektórych czynników krzepnięcia.
- APTT ocenia aktywność czynników VIII, IX, XI i XII, które tworzą tzw. wewnątrzpochoдную drogę aktywacji układu krzepnięcia (w uproszczeniu polega ona na uruchomieniu procesu tworzenia skrzepu na skutek np. zranienia naczynia, w którym płynie krew), a także czynnika II, V, X i fibrynogenu.

Badania laboratoryjne



aPTT

N: 26 - 40 s

Brodاتا Medycyna:

<https://www.youtube.com/watch?v=NrxHKdaynFI>

APTT – przyczyny wydłużenia

- niedobór czynników krzepnięcia: VIII (hemofilia A), IX (hemofilia B), XI (hemofilia C) oraz czynnika X i protrombiny
- afibrynogenemia, hipofibrynogenemia, dysfibrynogenemia
- choroba von Willebranda
- obecność antykoagulantu toczniowego
- leczenie heparyną niefrakcjonowaną lub w czasie leczenia doustnymi antykoagulantami (antagonistami witaminy K)
- zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC)
- niedobór kininogenu wielkocząsteczkowego i prekalikreiny oraz czynnika XII
- wrodzony lub nabyty niedobór czynnika V
- przy uszkodzeniu wątroby lub niedoborze witaminy K

PT

Czas protrombinowy (PT) służy do oceniania zewnątrzpochodnego układu krzepnięcia. Jego wartość jest zależna od stężenia w osoczu krwi takich czynników krzepnięcia jak: czynnik II, V, VII, X i fibrynogenu.

Inne nazwy to: czas rekalcynacji osocza i czas krzepnięcia osocza po uwapnieniu.

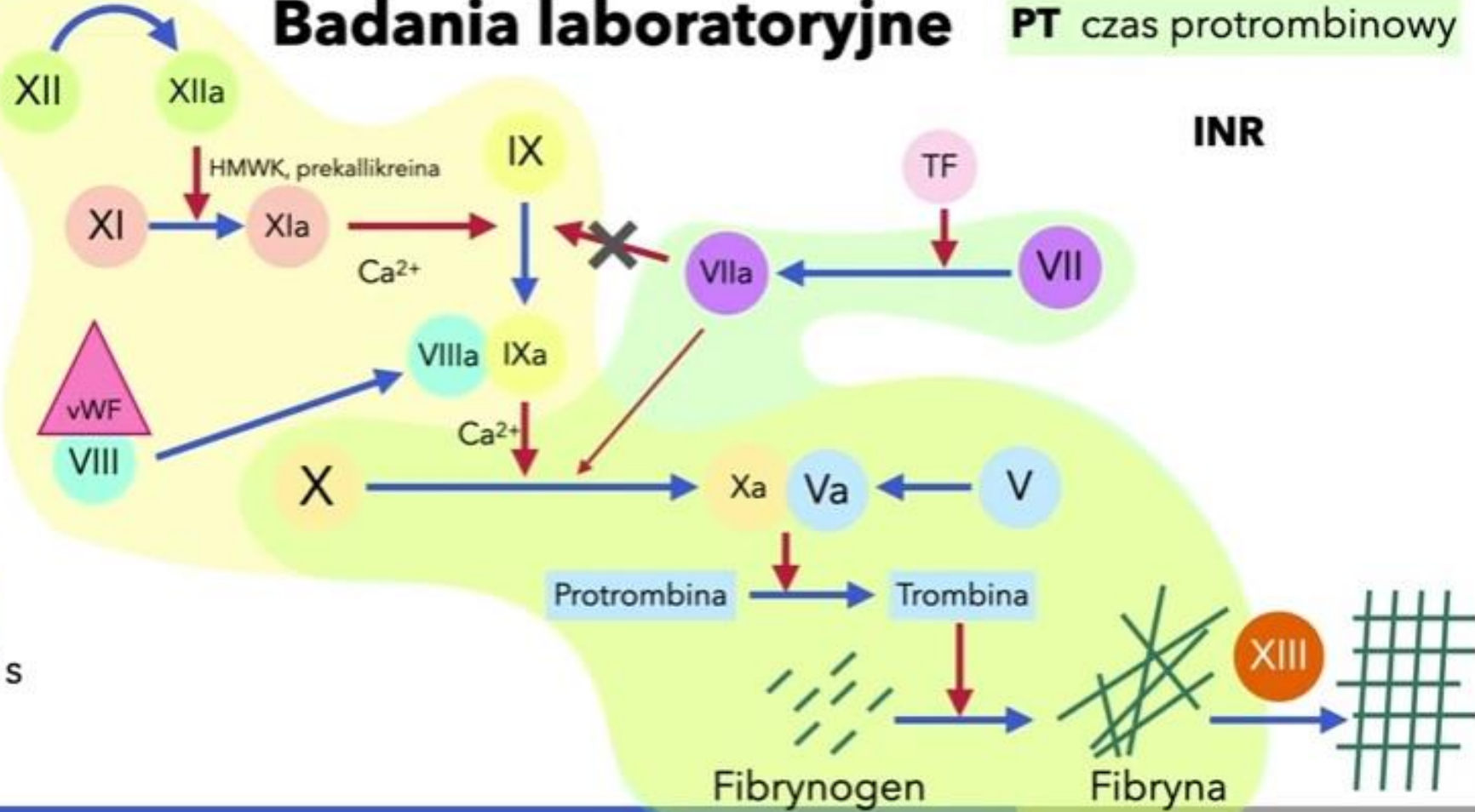
- Norma: 12–16 s (w zależności od aktywności tromboplastyny) → INR (international normalized ratio /międzynarodowy współczynnik znormalizowany)
- Norma INR: 0,8-1,2
- INR 2,0–3,0 – wartości docelowe w leczeniu antagonistami witaminy K

Badania laboratoryjne

PT czas protrombinowy

INR

aPTT
N: 26 - 40 s



Brodاتا Medycyna:

<https://www.youtube.com/watch?v=NrxHKdaynFI>

Rozpoznanie hemofilii A i B

Badanie potwierdzające:

- Poziom (stężenie) cz. VIII lub cz. IX w osoczu, + poziom VWF, w celu odróżnienia postaci łagodnej HA od VWD,
- badania genetyczne (rzadko, mało dostępne, drogie),
- jeśli aktywność cz. VIII lub IX jest $< 1\%$ normy, rozpoznanie ciężkiej hemofilii jest pewne.

Objawy hemofilii A i B

- Samoistne krwawienia do stawów (początek przełom 1 i 2 r.ż.dz.)
- krwawienia podskórne, siniaczenia
- krwawienia do mięśni *
- krwiomocz
- krwawienia z przewodu pokarmowego
- krwawienia śródczaszkowe, OUN
- krwawienia do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej
- krwawienia po ekstrakcjach zębów
- krwawienia z ran operacyjnych

Krwawienia do mięśni *

Zaostrzalne wylewy krwi do mięśnia biodrowo-lędźwiowego dają niekiedy zespół objawów typowy dla zapalenia wyrostka robaczkowego lub tzw. „ostrego brzucha”.

Rutynowym postępowaniem diagnostycznym jest w takich przypadkach USG jamy brzusznej, a chorych należy leczyć w warunkach szpitalnych.



Skutki hemofilii A i B

- Wylewy dostawowe stanowią ponad 90% wszystkich poważnych krwawień u osób z ciężką postacią hemofilii
→ Artropatia hemofilowa (*Artropathia haemophilica*),
- U osób z hemofilią może występować zwiększone ryzyko osteoporozy,
- Krwawienia śródczaszkowe znajdują się na trzecim miejscu wśród głównych przyczyn zgonu u osób z hemofilią, po HIV i wirusowym zapaleniu wątroby (przenoszone drogą preparatów krwiopochodnych).

Krwawienie do stawu – postępowanie

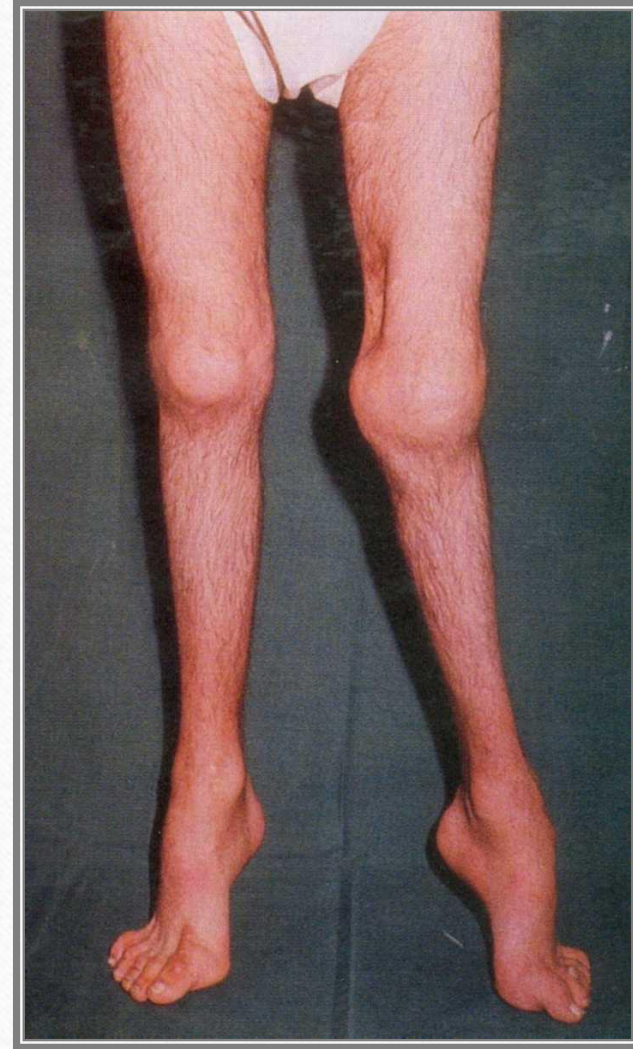
- substytucja czynnika, odciążenie kończyny, okłady z lodu, leczenie p-bólowe,
- jeśli krwawienie nie ustępuje w ciągu 48-72 h można rozważyć aspirację krwi ze stawu pod osłoną leczenia substytucyjnego. Po aspiracji – unieruchomienie stawu, a aktywność czynnika utrzymywana na poziomie 30-50% przez kolejne 48-72 h.
- gdy brak efektu leczenia należy wykonać badanie w kierunku inhibitora.

Artropatia hemofilowa

- Fizjoterapia (osłona koncentratem czynnika krzepnięcia)
- Stabilizatory
- Leczenie chirurgiczne
 - uwolnienie zrostów wewnątrzstawowych - artroskopia
 - uwolnienie przykurczu zgięciowego
 - korekcyjna osteotomia
 - artrodeza
 - wszczepienie endoprotezy
- Leczenie przeciwbólowe

• Źródło : *Lobet i wsp. J Blood Med. 2014,5,207*





Leczenie bólu związanego z artropatią – drabina analgetyczna

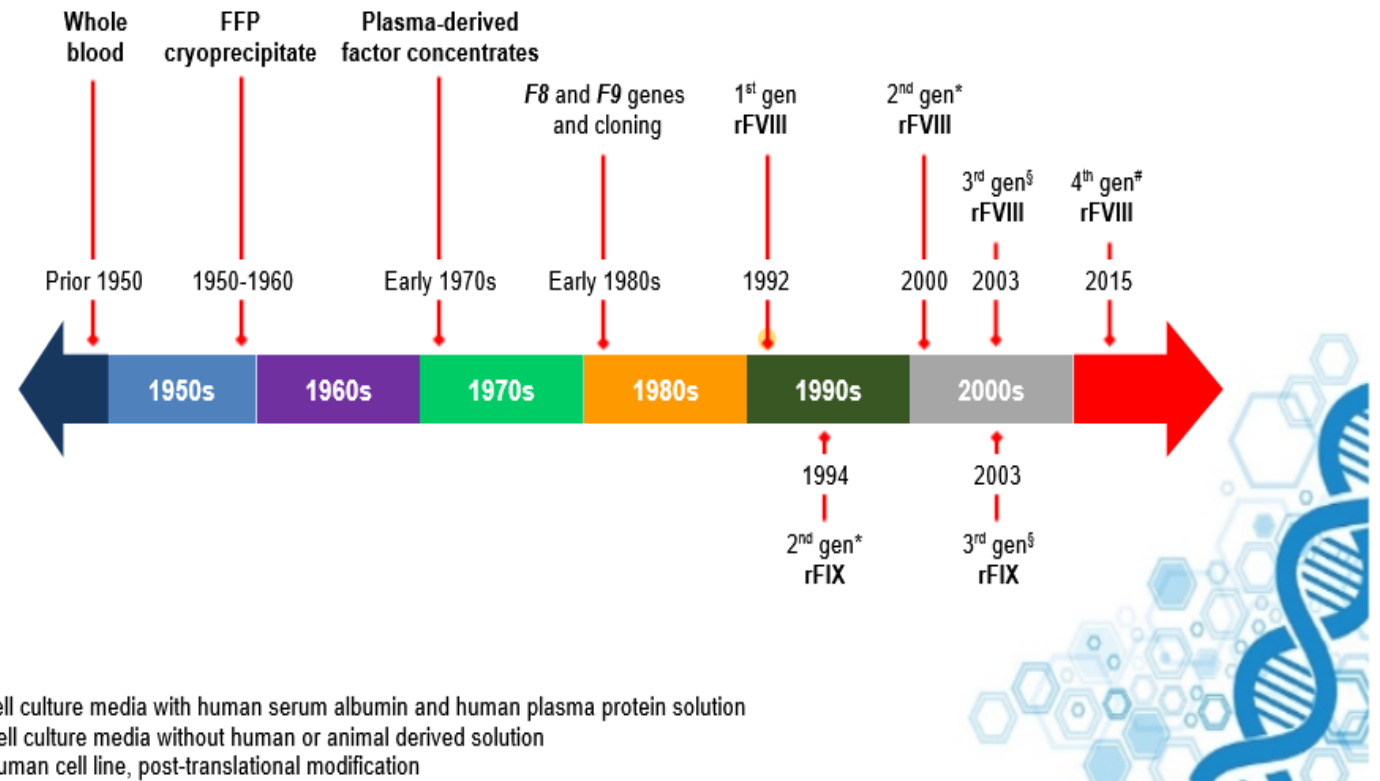
Manucci i wsp. Blood 2009, 114, 5256

stopień	lek	dawka
1	paracetamol	500-1000 mg <i>p.o.</i> ≤6x/d (nie przekraczać 4 g/d)
2	Inhibitor COX-2	Celecoxib 100-200 mg 1-2 x dziennie, Nimesulid 2x100 mg/d
3	paracetamol +tramadol	50-100 mg 3-4 x dziennie
4	Morfina lub jej zamiennik	O przedłużonym działaniu 20 mg 2x dziennie; ratunkowo krótko działająca 10 mg do 4 x dziennie

Historia leczenia hemofilii :

- Bezpośrednie transfuzje krwi
- Osocze świeżo mrożone (FFP)
- Krioprecypitat (dr Judith Pool 1964 r.)
- Koncentraty czynników krzepnięcia (osoczopochodne)
- Koncentraty czynników krzepnięcia (rekombinowane)
- Terapia genowa

Evolution of Hemophilia Treatment



<https://genetherapy.isth.org/>

Hemofilia A i B – zasady leczenia

- Hemofilia jest wciąż chorobą nieuleczalną, tylko leczenie substytucyjne lub objawowe.
- Podstawą leczenia jest zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia.

Stosuje się:

1. liofilizowane koncentraty cz. VIII lub cz. IX z ludzkiego osocza,
2. liofilizowane koncentraty cz. VIII lub cz. IX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane),
3. DDAVP – desmopresyna (łagodna postać HA),
4. leki wspomagające: antyfibrynolityki (kwas traneksamowy) i miejscowe środki hemostatyczne.

Hemofilia A i B – zasady leczenia c.d.

Podając czynniki krzepnięcia należy uwzględnić:

- okres półtrwania w osoczu,
- minimalny hemostatyczny poziom czynnika wymagany do zabezpieczenia krzepnięcia w zależności od typu i intensywności krwawienia.

1 j cz. VIII podnosi w osoczu poziom czynnika o 0,02 U/ml tj. 2 %, okres półtrwania cz. VIII – ok. 12 godz.

1 j cz. IX podnosi w osoczu poziom czynnika o 0,01 U/ml tj. 1%, okres półtrwania cz. IX – ok. 24 godz.

Obliczenia dawki dla cz. VIII i IX

Definicja:

1 JEDNOSTKA CZYNNIKA VIII lub IX jest to ilość czynnika zawarta w 1 ml osocza człowieka zdrowego oznaczana do 1 godz. od momentu pobrania.

Obliczenia dawki dla cz. VIII i IX

- Dla cz. VIII : dawka (j.m.)= pożądane zwiększenie aktywności cz. VIII w osoczu biorcy (%) x masa ciała (kg) x 0.5
Częstotliwość dawek co 12 godzin.
- Dla cz. IX: dawka (j.m)= pożądane zwiększenie aktywności cz. IX w osoczu biorcy (%) x masa ciała (kg)
Częstotliwość podawania co 24 godzin.

Obliczenia dawki dla cz. VIII i IX c.d.

1j. cz. VIII / 1 kg. m.c. ↑ poziom o 2%

1j. cz. IX / 1 kg. m.c. ↑ poziom o 1%

T 1/2 VIII 12 - 14 h

T 1/2 IX 20 - 24 h

Obliczanie dawki dla cz. VIII

$$D = \frac{kg \times \%}{2}$$

$$D = \frac{100 \text{ kg} \times 100 \%}{2} = 5\,000 \text{ j.m.}$$

Obliczanie dawki dla cz. IX

$$D = \text{kg} \times \%$$

$$D = 75 \text{ kg} \times 40\% = 3000 \text{ j.m.}$$

Minimalny poziom hemostatyczny

- zależy od typu i rozwoju krwawienia, i wynosi średnio 30-50 % normalnego poziomu, co wystarcza dla zabezpieczenia większości epizodów krwawienia,
- 50-100% normalnego poziomu potrzeba do leczenia i zapobiegania krwawieniom zagrażającym życiu,
- droga podania : np. cz. VIII jako bolus co 8-12 h

Dawkowanie cz. VIII i IX w zależności od krwawienia

Miejsce krwawienia	Hemostatyczny poziom czynnika	Hemofilia A	Hemofilia B	Uwagi
Stawy	30 - 50 %	20-40 u /kg	30 - 40 U /kg	unieruchomienie potem rehabilitacja
Mięśnie	40 - 80%	20-40 U/kg	40 - 60 U /kg	
Jama ustna	początkowo 50 %, następnie leki antyfibrynolityczne	25 U/kg	50 U /kg	leczenia antyfibrynolitycznego nie stosować z PCC i APCC
Krwawienia z nosa	początkowo 80-100 %, następnie 30%	40-50 U/kg, następnie 30-40 U/kg	80-100 U /kg, następnie 70-80 U /kg	
Przewód pokarmowy	początkowo 100 %, następnie 30 %	40-50U/kg, następnie 30-40 U/kg	80-100U /kg, następnie 70-80 U /kg	endoskopia, można dać leki anty- fibrynolityczne
Układ moczowy	początkowo 100 %, następnie 30 %	40-50 U/kg następnie 30-40 U/kg	80-100 U/kg, następnie 70-80 U /kg	
Centralny system nerwowy	początkowo 100 %, następnie 50-100 % przez 10-14 dni	50 U /kg potem 25 U/kg co 12 h lub ciągła infuzja	100 U/kg, następnie 50 U/kg co 24 h lub ciągła infuzja	punkcja łędźwiowa
Urazy i zabiegi chirurgiczne	początkowo 100 %, następnie 50 % do częściowego zagojenia rany, potem 30 % do całkowitego zagojenia rany	50 U /kg co 12h lub ciągła infuzja	100 U/kg - co 24 h	

Rodzaje profilaktyki

- **Profilaktyka pierwotna:** Podawanie cz. VIII lub cz. IX rozpoczęte przed lub po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu i przed ukończeniem 2 r.ż., w celu prewencji artropatii; czas stosowania – do ukończenia wzrostu kostnego.
- **Profilaktyka krótkoterminowa:** zapobieganie krwawieniom do stawów w okresie fizjoterapii.
- **Profilaktyka okołoperacyjna:** podawanie czynników lub desmopresyny, rozpoczęte przed operacją chirurgiczną i stosowanie do zagojenia rany, w celu prewencji krwawień w okresie okołoperacyjnym

Dawki czynników stosowane w pierwotnej profilaktyce u chorych na hemofilię A i B

Hemofilia A:

- duże dawki: 25-40 j.m./kg m.c 3 razy w tygodniu,
- średnie dawki: 15-25 j.m./kg m.c, 2 lub 3 razy w tygodniu,
- eskalacja dawek:
etap 1: 50 j.m./kg m.c, 1 raz w tygodniu,
jeśli nieskuteczny:
etap 2: 30 j.m./kg m.c, 2 razy w tygodniu,
jeśli nieskuteczny:
etap 3: 25 j.m./kg m.c, co drugi dzień, lub zwiększenie dawek w przypadku utrzymującej się skłonności do krwawień.

Hemofilia B

- 25-50 j.m./kg m.c, 2 razy w tygodniu
- 10-40 j.m./kg m.c, 2-3 razy w tygodniu

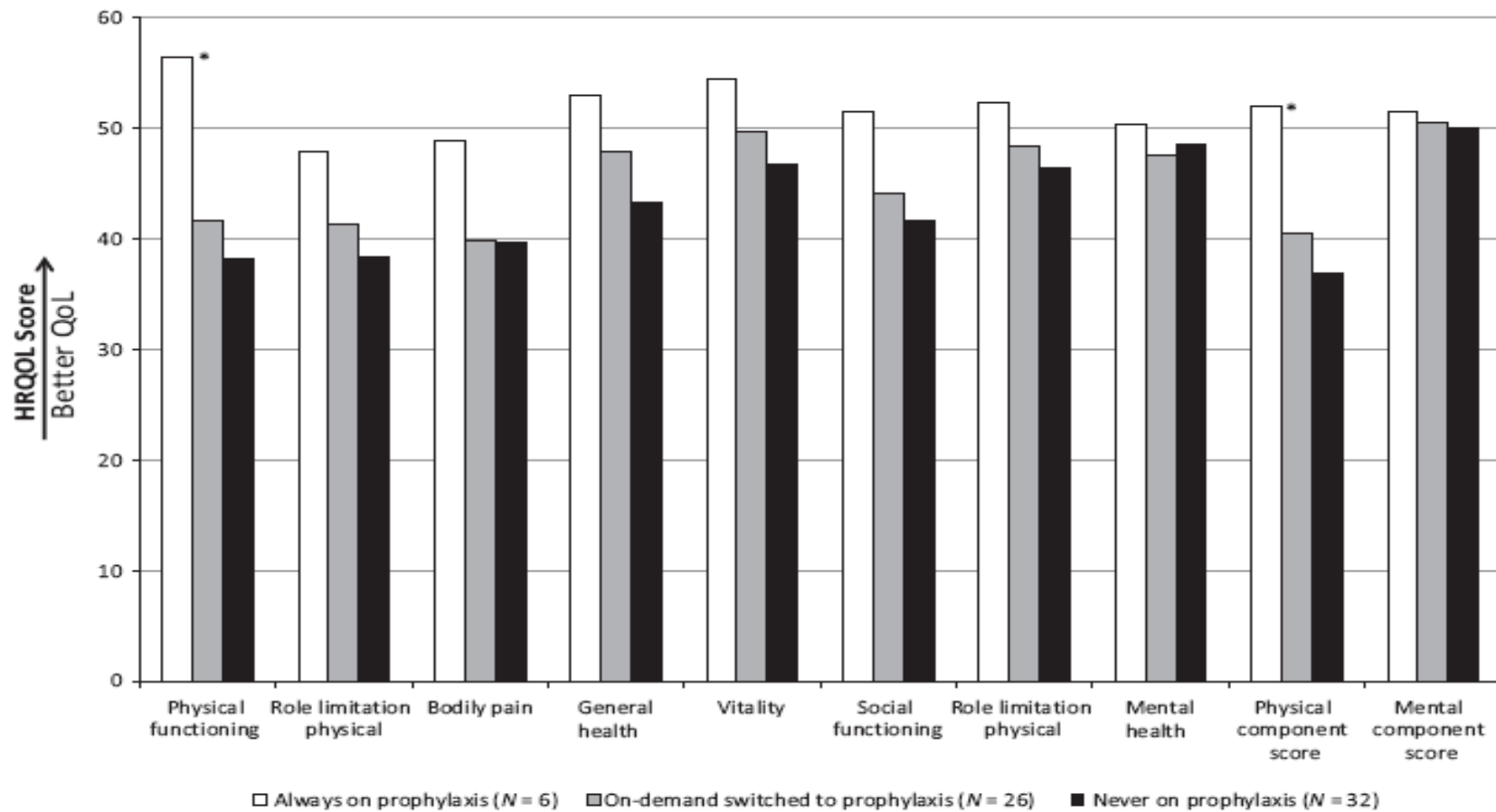


Fig. 3. Mean HRQOL for adult patients by treatment regimen. * $P < 0.05$ (comparison between always on prophylaxis and never on prophylaxis; between always on prophylaxis and on-demand switched to prophylaxis).

Duncan i wsp. Haemophilia 2012,18,760

Koncentraty czynników krzepnięcia

- 1. Osoczopochodne,**
frakcjonowanie dużej puli FFP,
do wyprodukowania jednej fiolki
koncentratu potrzeba około 1000
donacji.
- 2. Rekombinowane,**
metody inżynierii genetycznej,
sklonowanie genów czynnika VIII
i IX na przełomie lat 80. i 90. XX
wieku.

Czynnik	Inne nazwy
I	Fibrynogen
II	Protrombina
III	Tromboplastyna tkankowa, czynnik tkankowy
V	Proakceleryna
VII	Prokonwertyna
VIII	Czynnik antyhemofilowy A
IX	Czynnik antyhemofilowy B, czynnik Christmаса
X	Czynnik Stuarta-Prowera
XI	Czynnik antyhemofilowy C, czynnik Rosenthala
XII	Czynnik kontaktu, czynnik Hagemana
XIII	Czynnik stabilizujący fibrynę

Koncentrat cz. VIII

- Zespół ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII i ludzkiego czynnika von Willebranda,
- Wskazania: zapobieganie i opanowywanie krwawień u chorych na HA (wrodzoną lub nabytą) oraz VWD (*Fanbdi* lub *Immunate*, gdy leczenie DDAVP jest nieskuteczne),
- Osoczopochodny (*Fanbdi*, *Immunate*, *Beriate*, *Emoclot*, *Octanate*) lub rekombinowany (*Advate*, *Novoeight*),
- Preparaty bezgrupowe, liofilizowane (proszek + rozpuszczalnik do przyrządzenia roztworu do wstrzykiwań).

Koncentrat cz. VIII - działania niepożądane

- Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne: obrzęk naczynioruchowy, pieczenie lub uczucie kłucia w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, uogólniona pokrzywka, ból głowy, wysypka, spadek ciśnienia krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świąd, wymioty, świsty – RZADKO.
- W niektórych przypadkach działania niepożądane prowadziły do rozwoju ciężkiej reakcji anafilaksji (włączając w to wstrząs).
- ↑ temperatury ciała.
- Wytworzenie inhibitora przeciwko czynnikowi VIII*

Na podstawie chpl *FANHDI*



GRIFOLS

Fanhdi®

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

ZESPÓŁ LUDZKIEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII I LUDZKIEGO CZYNNIKA VON WILLEBRANDA
Flakka z proszkiem, ampulko-strzykawka z rozpuszczalnikiem i zestaw do przygotowania roztworu i podania
Ręcznik mocujący do flaki, filtr i zestaw do infuzji

500 j.m. FVIII+600 j.m. VWF

PODWAĆ DOŻYLIWE

GRIFOLS

Fanhdi®

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

ZESPÓŁ LUDZKIEGO CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA VIII I LUDZKIEGO CZYNNIKA VON WILLEBRANDA
Flakka z proszkiem, ampulko-strzykawka z rozpuszczalnikiem i zestaw do przygotowania roztworu i podania
Ręcznik mocujący do flaki, filtr i zestaw do infuzji

500 j.m. FVIII+600 j.m. VWF

PODWAĆ DOŻYLIWE

GRIFOLS

№ rej. A 4NB A 00141

Wzrost: 09-09-2019

Należy opatrzyć się z innymi wartościami
zawieszanymi na
Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w
szpitalach i szpitalach - 12
W porównaniu 10.10

Grifols (Grifols, S.A.)
C/da Sureda, 11
08100 Sabadell, Barcelona



octanine-F 500 500 j.m.
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Ludski IX czynnik krzepnięcia krwi

octanine-F 500 500 j.m.
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Ludski IX czynnik krzepnięcia krwi

octanine-F 500 500 j.m.
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Ludski IX czynnik krzepnięcia krwi

octanine-F 500 500 j.m.
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Ludski IX czynnik krzepnięcia krwi

octanine-F 500 500 j.m.
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Ludski IX czynnik krzepnięcia krwi

octanine-F 500 500 j.m.
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Ludski IX czynnik krzepnięcia krwi



Koncentrat cz. IX

- Osoczopochodny (*Immunine, Octanine*), rekombinowane (*Benefix, Rixubis*),
- Liofilizowany proszek + rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji,
- NDL bardzo podobne jak przy stosowaniu koncentratów FVIII/VWF,
- Wytworzenie inhibitora przeciwko FIX

Dostępane preparaty

(*Immunine, Octanine*)



Desmopresyna (DDAVP)

- Syntetyczny analog wazopresyny stosowany w leczeniu moczówki prostej (DDAVP, czyli 1-deamino-8-D-arginino -wazopresyna),
- Zwiększa poziom czynnika VIII (FVIII) oraz czynnika von Willebranda (VWF),
- zastosowanie: łagodna/umiarkowana postać HA, vWD typ 1, profilaktyka krwawień u nosicieli HA, trombocytopatie, drobne zabiegi chirurgiczne.

Desmopresyna (DDAVP) jak stosować ?

- stosowana tylko u pacjentów, u których osocze zawiera pewne ilości czynnika VIII lub czynnika von Willebranda,
- podawana dożylnie, donosowo w postaci aerozolu lub podskórnie,
- 0,3 µg/ml — do podawania dożylnego, 150 µg na dawkę w postaci aerozolu donosowego,
- stosowanie u dzieci < 2 lat jest przeciwwskazane,
- skutki uboczne: zaczerwienienie skóry twarzy, bóle i zawroty głowy oraz łagodny ból brzucha, tachykardia, zatrzymywanie wody w organizmie - ↓ podaży płynów,
- po 3-5 dniach tachyfilaksja.

Dostępne preparaty



Hemlibra (Emicizumab)

Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 (IgG4), wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Źródło: https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/hemlibra_30_roztwor.pdf



Emicizumab

Badanie kliniczne wykazało, że profilaktyczne (raz na tydzień), podskórne wstrzykiwanie bispecyficznego przeciwciała zmniejsza ilość krwawień i zapobiega krwawieniom u chorych na hemofilię A, z inhibitorem i bez inhibitora czynnika krzepnięcia.

U 72% chorych na hemofilię A, u których zastosowano profilaktycznie emicizumab nie zaobserwowano krwawień.

Leczenie antyfibrynolityczne

Stosowane dla zahamowania lizy skrzepu, zwłaszcza u pacjentów z krwawieniem z jamy ustnej (ślina jest źródłem enzymów fibrynolitycznych)

Kwas traneksamowy

- 25 mg / kg c. c. maksymalnie do 1,5 g doustnie
- lub 10 mg /kg c. c. maksymalnie do 1,0 g dożylnie co 8 h.
- tabletki 500 mg 2-3 razy dziennie,
- do płukania jamy ustnej można stosować 10 % roztwór (1:1 z solą fizjologiczną)

Kwas epsiolonaminokaronowy

- doustnie i dożylnie, początkowo 200 mg /kg m. c.,
- Następnie 100 mg /kg m. c. co 6 h maksymalnie do 5g/dawkę.



Terapia genowa

Leczenie polegające na wprowadzeniu obcych kwasów nukleinowych do komórek. Informacja zawarta we wprowadzonym DNA lub RNA powinna wywierać efekt terapeutyczny. Przedmiotem terapii genowej jest dostarczenie prawidłowej kopii genu czynnika krzepnięcia do organizmu pacjenta - wykorzystuje się w tym celu (jako nośniki) specyficzne, niejadliwe wirusy tzw. wektory wirusowe.

Mechanizmy działania wprowadzonych kwasów nukleinowych:

- zmuszenie komórki do produkcji białka kodowanego przez wprowadzony gen,
- produkcja białek potrzebnych, których w organizmie brakuje lub występują w niedoborze.

Postępy terapii genowej

- U pacjentów z hemofilią A udało się trwale uzyskać poziom czynnika VIII powyżej 140% (norma to 50–150%)
- U pacjentów z hemofilią B: poziom czynnika IX w zakresie 20–44%
- Ponad rok od wstrzyknięcia wektora BMN 270 u chorych na hemofilię A leczonych terapią genową utrzymuje się normalny poziom czynnika VIII.

Bunting i in., 2018

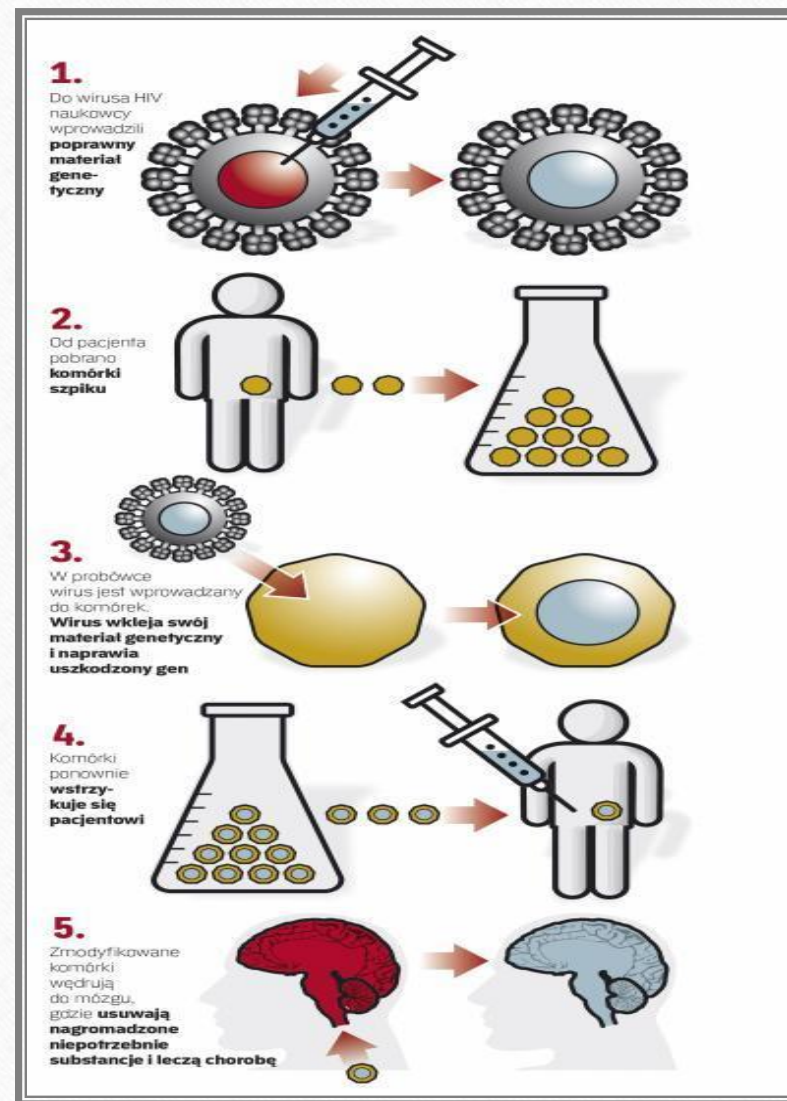
Przyczyny niepowodzeń terapii genowej

- Jedną z przyczyn jest obecność u ludzi przeciwciał neutralizujących wektory AAV. Przeciwciała te powstają w wyniku ekspozycji na „dziką” postać wirusa zawierającego wektor wykorzystywany w terapii genowej. Szacuje się, że występują one u ok. 40% populacji.
- Kolejnym problemem jest opracowanie wydajnej i bezpiecznej techniki produkcji wektora. Obecnie stosowane metody pozwalają na jednorazowe uzyskanie ilości wektora dla 7 – 35 pacjentów.

Wykorzystanie HIV w terapii genowej

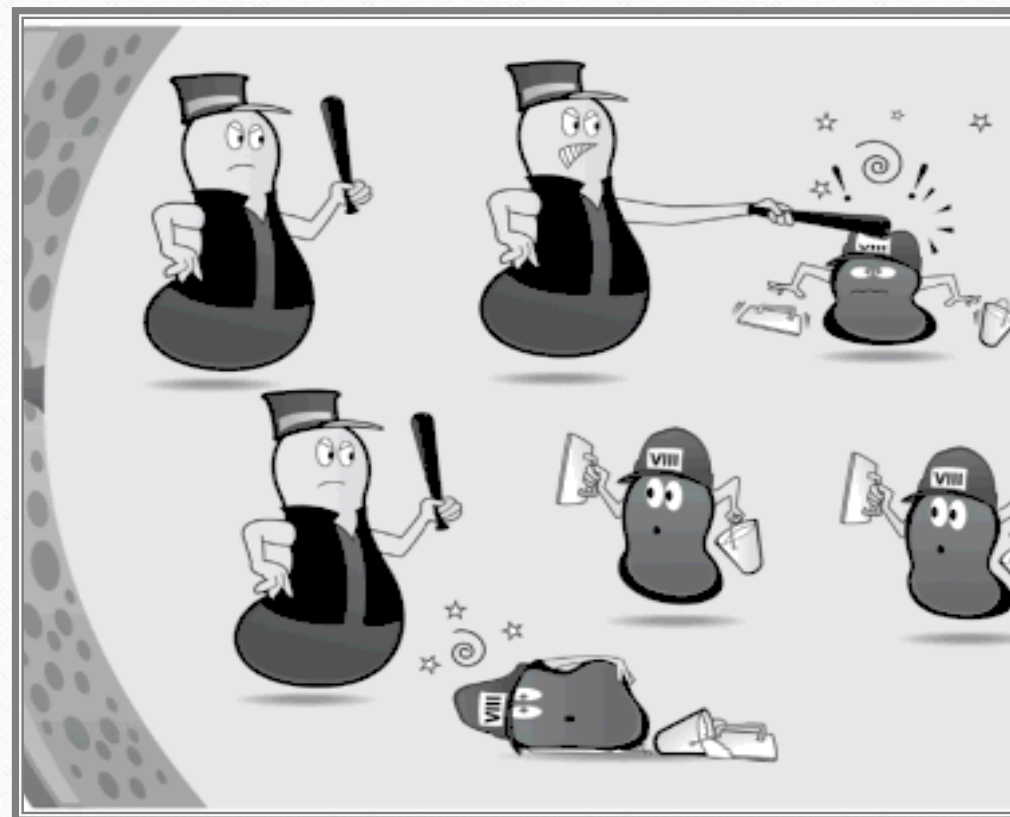
Opracowana przez zespół Luigiego Naldiniego terapia genowa wykorzystuje zmodyfikowane wirusy HIV.

Dzięki łatwości, z jaką wnikają do komórek, mogą „wklejać” prawidłowe wersje genów w miejsce tych uszkodzonych, lecząc nieuleczalne dotąd choroby.



Hemofilia nabyta (HA, AHA - acquired haemophilia)

- Choroba autoimmunologiczna
- Wywołana przez przeciwciała p/cz. VIII
- Bardzo rzadka, dotyczy obu płci
- Etiologia w 50% nieznana (idiopatyczna)
- Wtórna: występowanie do 12 miesięcy po porodzie (10%), choroby autoimmunologiczne (20%), nowotwory lite (płuca, prostata)(10%), reakcje polekowe - antybiotyki β -laktamowe, chloramfenikol, fenytoina, zabiegi chirurgiczne (10%),
- Możliwy zgon do kilku tygodni.



AHA – c.d.

- Inhibitor mierzy się w jednostkach Bethesda (BU),
- 1j Bethesda to taka ilość przeciwciał, które w temp. 37 st. C, w ciągu 2 h zubożeni 50 % aktywności cz. VIII,
- Chorzy na hemofilie, którzy wytworzyli przeciwciała są klasyfikowani jako:
 - dużej wrażliwości „high responding” (>5 j. Bethesda),
 - małej „low respoding” na inhibitor (<5 j Bethesda).

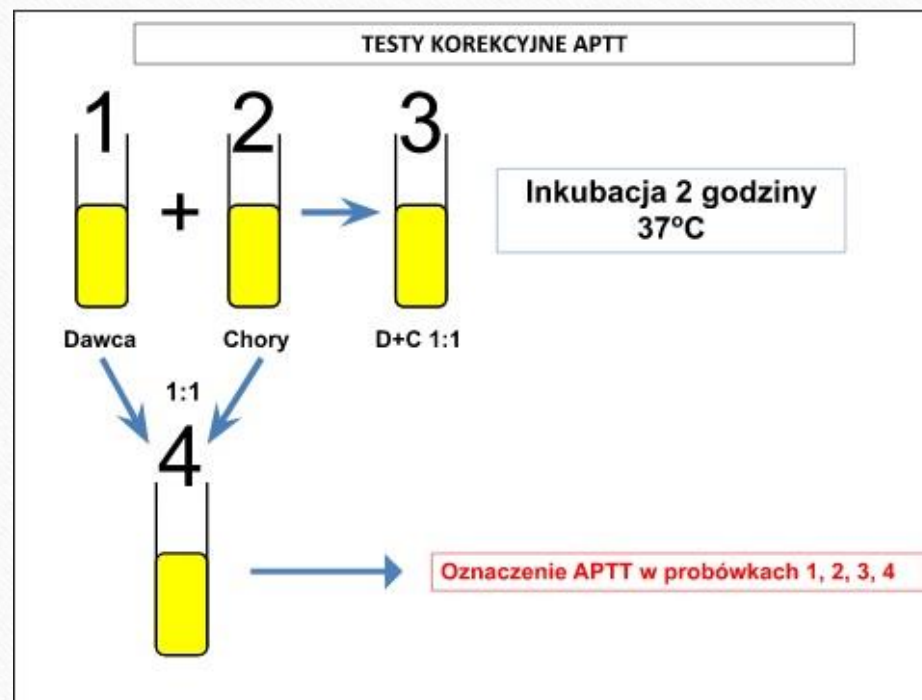
Hemofilia nabyta (AHA – acquired haemophilia) – objawy

- ciężka skaza krwotoczna – rzadkie samoistne wylewy dostawowe
- rozległe podskórne wylewy krwi
- krwawienia śluzówkowe
 - przewód pokarmowy
 - drogi moczowe
 - drogi rodne
- krwawienia z ran pooperacyjnych
- krwawienia po ekstrakcjach zębów
- krwawienia śródczaszkowe

	TESTY	WYNIK
PODSTAWOWE HEMOSTAZY TESTY	APTT	2 – 3x
	PT	NORMA
	TT	NORMA
	BT	NORMA
	PLT	NORMA
	Fibrynogen	NORMA
	Test korekcji APTT	UJEMNY
Aktywność cz. VIII	0 – 15%	
Miano inhibitora	j. Bethesda/ml (jB/ml)	

Test korekcji

- APTT \uparrow 2-3x
- Mieszamy badane osocze z osoczem referencyjnym w stosunku 1:1
- Korekcja (izolowane APTT): HA
- Brak korekcji: NH (AHA)



AHA – cele terapeutyczne

CEL DORAŻNY leczenie i profilaktyka krwawień

rVIIa-NovoSeven
90µg/kg co 2-3 godz.

aPCC-Feiba 50-100
j/kg co 8-12 godz.

cz.VIII duże dawki
przy niskim mianie
inhibitora

CEL ODLEGŁY eliminacja inhibitora

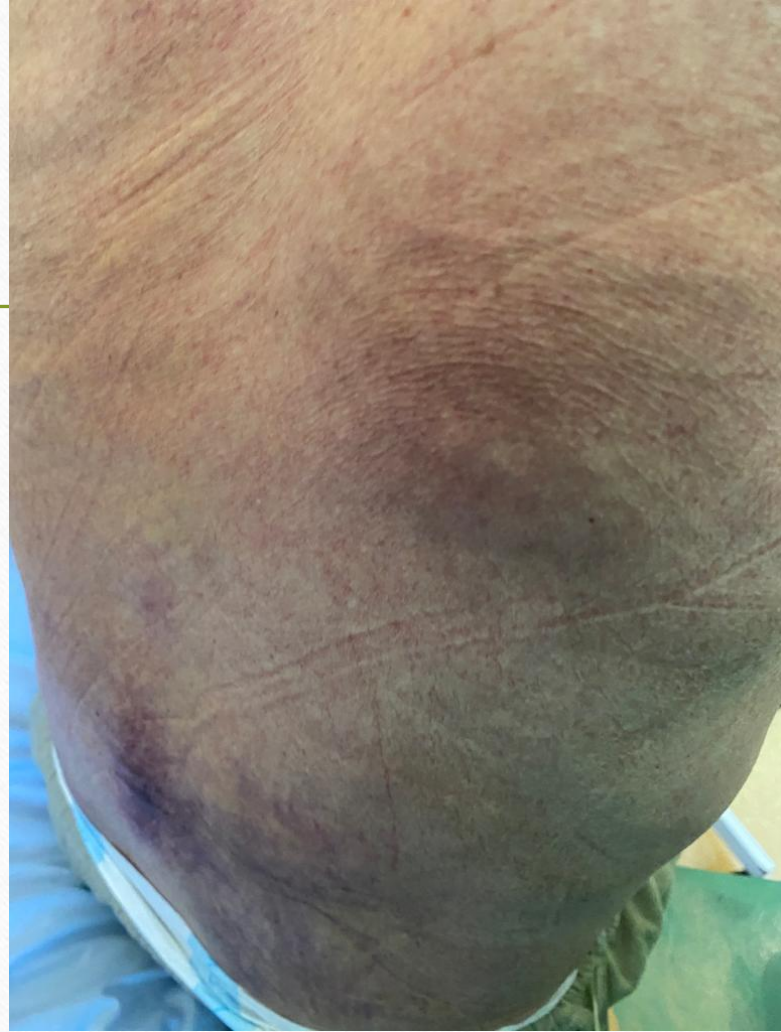
Terapia I linii
(leki immunosupresyjne:
prednizon, cyklofosfamid)

Terapia II linii
(leki immunosupresyjne i
cytostatyki)

Leczenie skojarzone
(leki immunosupresyjne + cz.
VIII)

Wylew podskórny









Choroba von Willebranda (vWD)

- Najczęstsza (0,6%-1,3%) wrodzona skaza krwotoczna
- Niedobór lub zaburzenie funkcji (nieprawidłowa budowa) cz. vW
- Dziedziczenie autosomalne dominujące (wyjątki typ 2N i 3 - recesywne)
- Rozpoznanie częstsze u kobiet z powodu obfitszych miesiączek

vWD – rys historyczny

- Choroba von Willebranda została nazwana na cześć fińskiego pediatry Erika Adolfa von Willebranda (1870–1949), który w 1926 roku po raz pierwszy opisał schorzenie występujące u członków rodziny z Wysp Alandzkich.
- Początkowo, ze względu na brak znajomości patogenezы, choroba była rozpoznawana na podstawie stwierdzenia przedłużonego czasu krwawienia oraz zmniejszonej aktywności czynnika VIII. Z tego powodu traktowano ją jako formę hemofilii. Była nazywana pseudohemofilią lub angiohemofilią.
- Dopiero w 1972 roku wyizolowano czynnik von Willebranda, którego niedobór jest przyczyną występowania choroby.



vWD - dziedziczenie

Gen dla tego czynnika jest zlokalizowany na chromosomie 12. Czynniki vWF uwalniany jest z magazynów pod wpływem insuliny, epinefryny, wazopresyny i jej analogu desmopresyny. Jest rozkładany przez metaloproteinazę ADAMTS13.



vWD - diagnostyka

Dla typu 1 vWP badania laboratoryjne polegają na udokumentowaniu niedoboru vWF wykluczeniu jakościowych zaburzeń vWF;

- Czas protrombinowy (PT)
- APTT
- Aktywność kofaktora rystocetyny – (vWF:RCo) jest skreningowym oznaczeniem dla identyfikacji vWD typu 1, ale jest to niewystarczające dla ustalenia rozpoznania.
- Antygen vWF – (vWF: Ag)
- Analiza multimerów vWF w osoczu
- Oznaczenie vWF: RCo i VWF: Ag pozwala na zidentyfikowanie typu 2A i 2M.

vWD - rozpoznanie

Aby potwierdzić rozpoznanie muszą być spełnione 2 z 3 kryteriów:

- Wykazanie wrodzonego lub dziedzicznego charakteru schorzenia,
- Znaczący wywiad krwotoczny,
- Zmniejszona zawartość vWF z wyjątkiem typu 2N, zawartość czynnika jest prawidłowa.

OBJAWY:

- krwawienia z nosa
- łatwe siniaczenie
- przedłużone miesiączki
- krwawienia po ekstrakcji zębów i z dziąseł oraz krwawienia po zabiegach operacyjnych
- krwawienia z przewodu pokarmowego - u pacjentów tych współistnieje zaburzenie budowy ściany naczyń w jelicie cienkim (angiodysplazja)
- krwawienia samoistne dostawowe i do mięśni są jedynie w typie 3.

vWD - klasyfikacja

Znanych jest ponad 20 odrębnych klinicznych podtypów vWD, które można podzielić na trzy typy zależnie od ciężkości objawów klinicznych oraz zaburzeń ilościowych i jakościowych vWF.

Typ vWD	Charakterystyka
Typ 1	Częściowy ilościowy niedobór vWF
Typ 2	Jakościowe zaburzenie funkcji vWF
Podtyp 2A	Oslabienie adhezji płytek krwi zależnej od vWF, selektywny niedobór dużych multimerów
Podtyp 2B	Zwiększenie powinowactwa vWF do płytkowej GP Ib, selektywny niedobór dużych multimerów
Podtyp 2M	Oslabienie adhezji płytek zależnej od vWF przy prawidłowym układzie multimerów
Podtyp 2N	Defekt wiązania FVIII przez vWF
Typ 3	Postać ciężka — brak vWF

vWF (*von Willebrand factor*) — czynnik von Willebranda

vWD – leczenie

Typ vWD	Leczenie	Terapia alternatywna
Typ 1	Desmopresyna	Leki antyfibrynolityczne, estrogeny
Typ 2A	Koncentraty FVIII-vWF	
Typ 2B	Koncentraty FVIII-vWF	
Typ 2M	Koncentraty FVIII-vWF	
Typ2N	Desmopresyna	
Typ3	Koncentraty FVIII-vWF	Desmopresyna, masa płytkowa
Typ3 z allo/ciałami	Rekombinowany FVIII	

Wrodzone niedobory pozostałych czynników krzepnięcia

- Niedobory cz. XII, prekalikreiny, HMWK – znaczny \uparrow APTT, przebiegają zazwyczaj bez objawów, pacjenci nie wymagają leczenia.
- Niedobory fibrynogenu, protrombiny, cz. V, VII, X, XI i XIII – dziedziczenie od 1:350 000 do 1:10 000 000.

Leczenie niedoborów:

- koncentrat fibrynogenu,
- PCC (koncentrat czynników zespołu protrombiny) – niedobór protrombiny oraz cz. X,
- koncentrat cz. VII (rekominowany i osoczopochodny),
- FFP (niedobór cz. V i XI),
- koncentrat cz. XIII.

Dystrybucja koncentratów czynników krzepnięcia

- Dystrybucja w RCKiK
- Działy Farmacji Szpitalnej
- Zapotrzebowanie wygenerowanie w systemie elektronicznym csm/smpt-hemofilia

Minister Zdrowia

PROGRAM POLITYKI ZDROWOTNEJ

**Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię
i Pokrewne Skazy Krwotoczne**

OKRES REALIZACJI

Lata 2019-2023

Składanie zamówienia indywidualnego na czynniki krzepnięcia



<https://csm-swd.nfz.gov.pl/cnr/start.htm>

W 2020 r. doszło do kilku zgonów pacjentów na SOR z powodu nie podania czynnika krzepnięcia na czas...

„Nie wszyscy wiedzieli, że Krzys chorował na hemofilię. Ale sama śmierć nastąpiła w wyniku szeregu błędów medycznych. Można jej było uniknąć, gdyby poziom wiedzy o tej chorobie wśród personelu służb medycznych nie był tak skandalicznie niski.”

Narzędzona p. Krzysztofa

Źródło: <https://www.medexpress.pl/hemofilia-kolejna-niepotrzebna-smierc/78682>

Zasady udzielania doraźnej pomocy przeciwkrwotocznej chorym na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne przez lekarzy pogotowia ratunkowego, szpitalnych oddziałów ratunkowych i lekarzy rodzinnych

Ogólne zasady:

„Najpierw czynnik” – chory na hemofilię albo pokrewną skazę krwotoczną w razie zaistnienia urazu (zwłaszcza głowy) lub wystąpienia powikłań krwotocznych powinien otrzymać jak najszybciej koncentrat deficytowego czynnika krzepnięcia dożylnie. Każda zwłoka (np. w celu wykonania badań diagnostycznych) zwiększa ilość wynaczynionej krwi i stanowi zagrożenie dla zdrowia, a w niektórych sytuacjach klinicznych dla życia chorego



Podsumowanie

1. Każde samoistne krwawienie jest objawem patologicznym (oprócz krwawienia miesiączkowego o prawidłowym obrazie).
2. Najczęstszymi skazami krwotocznymi są: VWD, HA oraz HB (niedobór odpowiednio cz. vW, cz. VIII oraz IX).
3. HA i HB są sprzężone z płcią, natomiast VWD dziedziczy się autosomalnie.
4. Najpierw czynnik!

Dziękuję za uwagę !

