



H EMOFÍLIA F ÜZETEK

MAGYAR HEMOFÍLIA EGYESÜLET



Dr. habil. Vezendi Klára PhD

Belgyógyász, hematológus, transzfuziológus, a Szegedi Orvostudományi Egyetem Transzfuziológiai Tanszékének vezetője, egyetemi docens, szakfelügyelő főorvos. 1992 óta a vérzékeny betegeket gondozó Szegedi Régió vezetője. A Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság vezetőségi tagja, a Transzfuziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium, a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság és a Magyar Hemofília Egyesület tagja.

MAGYAR HEMOFÍLIA EGYESÜLET



A Magyar Hemofília Egyesület a veleszületett vérzékenységekben szenvedő betegek 1990-ben alapított országos érdekvédelmi közhasznú társadalmi szervezete, a Hemofília Világszövetség és az Európai Hemofília Konzorcium tagszervezete és hivatalos magyarországi képviselője.

Egyesületünk húsz éve az orvostársadalommal együttműködve vállalja a betegek sorsának jobbítását és érdekképviselést az országosan egységes, egyenlő esélyeket biztosító, európai standardoknak megfelelő magas színvonalú és biztonságos faktorellátás és hemofília-gondozás megteremtése, valamint a betegek, az orvosok és a magyar társadalom felvilágosítása és képzése érdekében. Egyesületünknek fontos szerepe volt a vírusinaktivált véralvadási faktorkészítmények hazai bevezetésében, a preventív kezelés elfogadtatásában, az otthoni önkézelés bevezetésében és a legbiztonságosabbnak tartott rekombináns készítmények térnyerésében. 1997 óta szakmai és egyesületi híreket tartalmazó ingyenes folyóiratot adunk ki Vérzékenyek Lapja címmel, többnyelvű információs honlapot tartunk fenn, tájékoztató füzeteket jelentetünk meg és felvilágosító és prevenciós programokban veszünk részt. 1992-től ingyenes kéthetes nyári tábor szervezünk vérzékeny gyerekeknek, mely programon eddig több mint 600-an vettek részt. Aktívan részt vállalunk a véradásszervezésben is. A Magyar Hemofília Egyesület munkájában mindenki társadalmi munkában, önkéntesként vesz részt.

Magyar Hemofília Egyesület

Levelezési cím: 1538 Budapest, Pf. 529

Telefonszám: 06 30 570-4804

Honlap: www.mhe.hu; E-mail: mhe@mhe.hu

Adószám: 19654171-1-42 • Számlaszám: 11707024-20272630



A kiadvány támogatója:

**changing possibilities
in haemophilia**

ISSN 2061-6538



Dr. Vezendi Klára
A hemofíliáról általában



TARTALOMJEGYZÉK:

Mi a hemofília?.....	3
Formái és gyakorisága	3
A hemofília története	3
A hemofília patomechanizmusa	4
A hemofília öröklődése.....	7
Genetikai vizsgálatok	8
A hemofília diagnózisa	9
A hemofília tünetei	9
A hemofiliás beteg kezelése.....	11
Faktorkoncentrátumok.....	11
Egyéb kezelési lehetőségek.....	12
A faktorpótlás szövődményei.....	13
Infekciós szövődmények.....	13
Inhibitor-képződés.....	14
A hemofiliások gondozása.....	14



Mi a hemofília?

A hemofília ritka, veleszületett vérzékenységre. Lényege a vér *alvadékonyságának csökkenése*, melynek következtében a hemofiliás betegek sérülések alkalmával hosszabb ideig véreznek mint az egészségesek. Súlyos esetben spontán, azaz bármiféle behatás nélkül is előfordulnak vérzések. Túl sok vér elvesztése szervkárosodásokhoz, végső esetben halálhoz vezethet.

Formái és gyakorisága

A hemofiliának két formája különböztethető meg: a *hemofília A* vagy klasszikus hemofília, melyet a VIII. véralvadási faktor hiánya okoz, és a *hemofília B*, a IX. faktor hiánya következtében kialakuló vérzékenység. A betegségnek ezt a formáját szokás még Christmas-betegségnek is nevezni az első ilyen beteg neve után. A hemofília előfordulásában sem földrajzi, sem rassz-beli különbségek nincsenek. Általában minden 5000. fiúszületésre esik egy hemofília A-s eset (azaz a gyakorisága 1:5000), míg a B típusú betegség ritkábban fordul elő (gyakorisága 1:30 000). A teljes populációban a he-

moifília előfordulása 10:100 000-re tehető. A világon kb. 400 000 hemofiliás beteg él, csaknem 75%-uk nem kap megfelelő ellátást.

A hemofília története

A veleszületett vérzékenységre vonatkozó első írásos emlék a II. századból a babiloni Talmudból származik. A körülméletelés (cirkumcízó) alkalmával egyes fiúcsécsemőkön észlelt vérzékenység lényegét, tüneteit pontosan leírták, és felismerték a betegség örökölhetőségét is. A hemofília első szakszerű ismertetése évszázadokkal később, 1803-ban John Conrad Otto nevéhez fűződik. A vérzékenységet később királyi betegségnek is nevezték, mivel a hemofília hordozó Viktória királynő (1819-1901) utódainak házasságai révén a betegség bekerült az európai (spanyol, orosz, orosz) uralkodó családokba.

A hemofília kifejezést 1828-ban Hopff zürichi egyetemi tanár használta először. A vérzékenység pontos oka sokáig tisztázatlan maradt. 1934-ben két amerikai kutató, Patek és Taylor a Harvard Egyetemről normál emberi plazmából azonosítottak egy olyan részt, amely képes volt korrigálni a hemofiliás beteg alvadászavarát, ezt később antihemofiliás globulinnak (AHG) nevezték el. 1944-ben A. Pavlovsky két vérzékeny beteg plazmájának összekeverésével kölcsönös véralvadási korrekciót észlelt. Ennek okát Macfarlane és Biggs találta meg 1952-ben, amikor is leírták az első IX. faktor-hiányos esetet. Ettől a dátumtól tekintik az A és a B hemofiliát külön betegségnek.





A hemofíliás betegek vérzéseinek befolyásolására sokáig semmiféle hatékony kezelési lehetőség nem volt. 1840-ben Samuel Lane sebész Londonban egy vérzékeny fiú műtét utáni vérzését friss vér adásával sikeresen csillapította. A vércsoportok felfedezését követően (Landsteiner, 1901) az 1950-es évekig a hemofíliás vérzést a teljes vér transzfúziójával kezelték. Ezt 1955-től felváltotta a plazma, majd az amerikai Judith Pool által kifejlesztett krioprecipitátum, mely – magas VIII. faktor tartalma miatt – alkalmas volt a hemofília A-s betegek vérzésének csillapítására.

1968-ban jelentek meg az első liofilizált (szárított-fagyasztott) VIII. faktor koncentrátumok, melyek azonban hepatitis vírusok (majd a '80-as évektől HIV) átvitelének veszélyével jártak. A faktorok biztonságosságát fokozta a véradók hepatitis B vírus szűrésének bevezetése (1972), majd 1985-től a faktorgyártás során vírusinaktiváló eljárások (száraz hőkezelés) alkalmazása. Ugyancsak ettől az időponttól kötelező a donorok HIV-szűrése (Magyarországon 1986).

1987-től a vírusinaktiválási eljárások továbbfejlesztéseként a gyártás során bevezették a gőzzel hőkezelést és a solvens/detergens eljárást. 1990-től kezdődött (házánkban 1992) minden véradó szűrése hepatitis C vírus jelenlétére.

A VIII. faktor klónozása (1984) tette lehetővé a nem emberi plazma-eredetű, a vírusátvitel szempontjából teljes biztonságot nyújtó, rekombináns technikával előállított faktorkészítmények kifejlesztését. Az első rekombináns VIII. faktor 1992-ben jelent meg, a továbbfejlesztett második generációs változat (melyben a stabilizátorként használt albumin cukor-

ral helyettesítették) 1996, a 3. generációs koncentrátum (mely sem emberi, sem állati fehérjét nem tartalmaz) 2003 óta áll a betegek rendelkezésére. Rekombináns IX. faktorkoncentrátum 1997-ben látott napvilágot.

A gyógyszergyártók további törekvése a hosszú felezési idejű, esetleg szájon át adagolható készítmények kifejlesztése. A betegség gyógyulását eredményező génterápia sikeressége egyelőre várat magára.

A hemofília patomechanizmusa

A szervezet *véralvadási rendszerének* (hemosztázis) köszönhető, hogy egészséges egyéneknél sérülések alkalmával a vérzés csillapodik. Ehhez a hemosztázis három komponensének – érfal, vérlemezkék (trombociták), véralvadási faktorok – összehangolt, szabályozott működésére van szükség. Bármely komponens defektusa a véralvadás egyensúlyának felborulásához vezet: vérzékenység, vagy érpályán belüli alvadékképződés következik be.

Érfalsérüléskor elsőként az erek simaizomzatának összehúzódása (vazokonstrikció) jön létre, ami az ér-keresztmetszet szűkítése révén csökkenti a vérzést. Ezt követi a trombocitáknak a sérült érfalhoz tapadása (adhézió), majd aktiválódása, összecsapzódása (aggregáció, release reakció), ami a sérülést ideiglenesen elzáró „trombocita dugó” képződéséhez vezet. A végleges vérzéscsillapításhoz – azaz a stabil, fibrinhálóval átszőtt véralvadék képződéséhez – nélkülözhetetlen a véralvadási faktorok normális működése.

A véralvadási faktorok a plazmában talál-



Faktor:	Elnevezés:
I.	Fibrinogén
II.	Protrombin
III.	Szöveti faktor, tissue factor (TF), tromboplasztin
IV.	Kalcium
V.	Proakcelerin, labilis faktor
VI.	–
VII.	Prokonvertin, stabil faktor
VIII.	Antihemofíliás faktor A, antihemofíliás globulin
IX.	Antihemofíliás faktor B, Christmas faktor
X.	Stuart Prower faktor
XI.	Plazma tromboplasztin komponens, Rosenthal faktor
XII.	Hageman faktor (<i>hiánya nem okoz vérzékenységet</i>)
XIII.	Fibrinstabilizáló faktor, Laki – Lorand faktor

1. ábra: Véralvadási faktorok

ható fehérjék, jelölésük a felfedezés sorrendje szerint római számokkal történik.

A plazmában inaktív formában lévő alvadási faktorok sérülés bekövetkezésekor aktiválódnak. Ezt az aktivációs folyamatot a sérült szövetekből felszabaduló szöveti faktor (tissue factor, TF) indítja el. Ennek hatására aktiválódik a VII. véralvadási faktor (FVIIa), majd a TF-FVIIa komplex képes a IX. faktor aktiválására, ami következő lépésként a X. faktort alakítja át aktív X. faktorrá (FXa). A FXa hatására

a protrombinból trombin képződik, ami a fibrinogént fibrinné hasítja. A keletkezett fibrin a FXIIIa hatására válik stabilá.

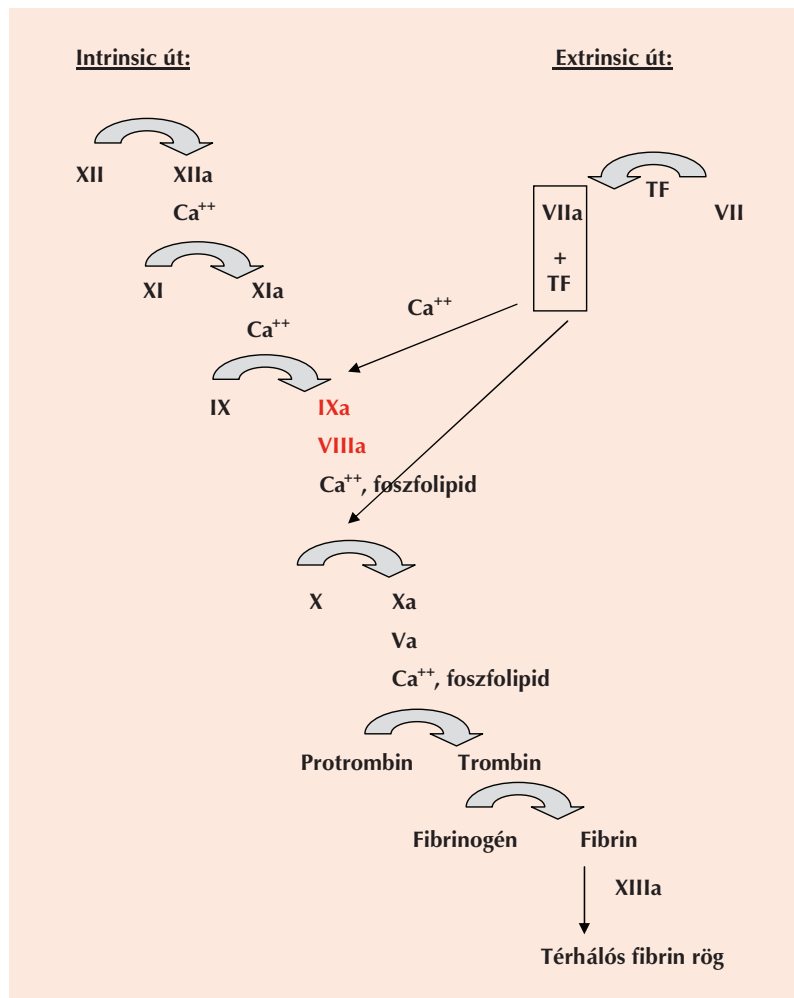
(A véralvadás egyszerűsített sémája ábra, lásd 4. oldal)

A hemofíliát a VIII. vagy a IX. véralvadási faktor hiánya vagy csökkenése okozza. A FIX a májsejtekben, a VIII. faktor a májsejtekben és az endotel sejtekben termelődik. A VIII. faktort a keringésben a von Willebrand faktor stabilizálja.



Az aktív FIX a X. alvadási faktort aktiválni képes enzim. A VIII. faktor nem rendelkezik önálló enzimatisuk aktivitással, hanem a FIXa hatását katalizálva képes fokozni a X. faktor aktiválását. Így mindkét faktor hiánya vagy csökkenése azonos

következményekkel jár: a FXa képződés csökkenése miatt károsodik a trombin- és a fibrinképződés. A végeredmény gracilis, sérülékeny fibrinháló, ami klinikailag vérzésességhez vezet.



2. ábra: A véralvadás egyszerűsített sémája

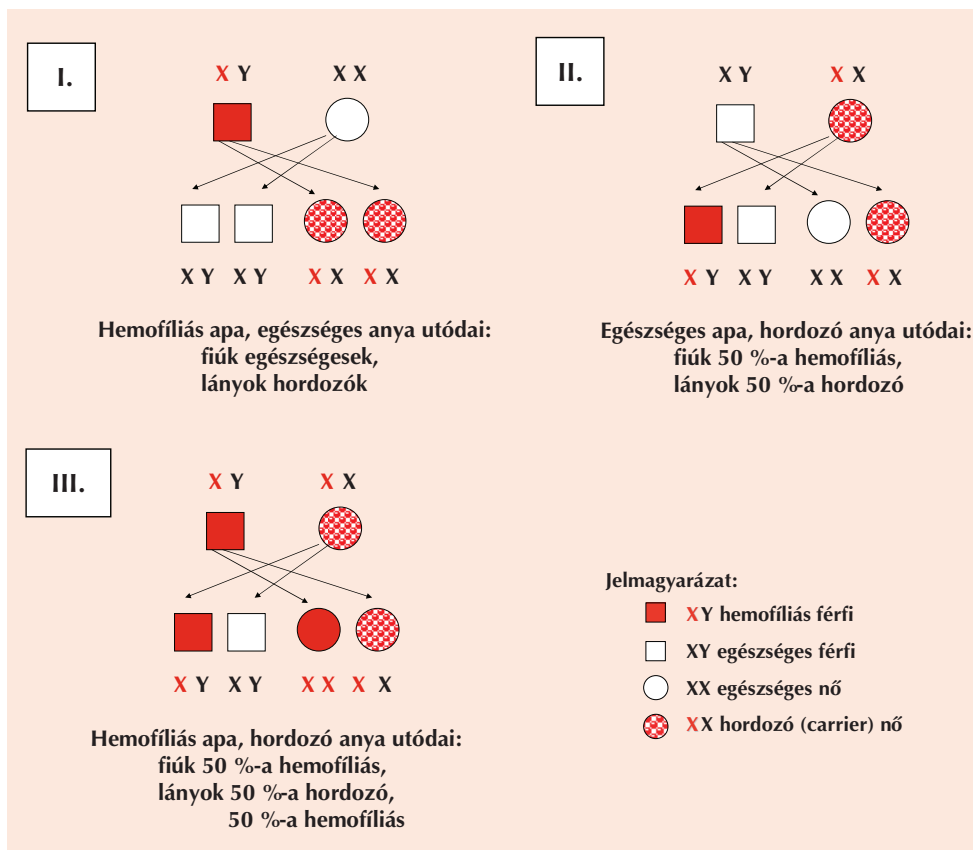


A hemofília öröklődése

A hemofília X kromoszómához kötött, recesszív módon öröklődik.

A VIII. faktor és a IX. faktor fehérjét az azonos nevet viselő gének állítják elő. Mindkét gén az X ivari kromoszóma hosszú karján található. A gének hibája csökkent, vagy nem megfelelő működésű véralvadási faktor képződéséhez vezet. Mivel a férfiaknak csak egy X kromoszómájuk van

(ivari kromoszómájuk XY), annak a hibája vérzésességet okoz. Nőknél (ivari kromoszómájuk XX) az egyik X kromoszóma defektusát a másik, egészséges X kompenzálja, így ők a betegség hordozói lesznek. A *hordozó* (carrier, *konduktor*) nők többnyire tünetmentesek, faktorszintjük 50% körüli. A hordozók kb. 20%-ának vannak csak vérzéses tünetei (faktorszintjük 30% alatti).



3. ábra: Öröklődés I., II. és III.



A recesszív öröklésment miatt a hemofíliás férfi fiai nem lesznek vérzékenyek, ha anyjuk egészséges, mivel anyjuk normál X és apjuk Y kromoszómáját öröklük. A lány utódok (örökölve apjuk hibás X kromoszómáját) a betegség hordozói, ún. obligát (biztos) carrieriek lesznek. A betegséget ők viszik tovább, tehát a hemofília nem apáról fiúra, hanem anyáról az utódokra száll.

Ha az apa egészséges, de az anya hordozza a betegséget, a fiú utódoknak 50% esélye van arra, hogy hemofíliások legyenek, a lányok 50%-ánál alakul ki hordozó állapot.

Hemofíliás apa és hordozó anya utódainál előfordulhat, hogy lányuk (aki mindkét szülőjétől a hibás X kromoszómát örökölte) hemofíliás lesz. Ez az állapot igen ritka, mivel két kóros X kromoszóma többnyire életképtelenséggel jár.

A hemofíliások 1/3-ának családjában nem mutatható ki vérzékenység. Az ilyen esetekben (sporadikus forma) a betegség az

anyában vagy a fiúmagzatban létrejövő új mutáció eredménye.

Genetikai vizsgálatok

Napjainkban genetikai vizsgálatokkal eldönthető, hogy egy potenciális carrier nő valóban hordozza-e a betegséget, illetve terhessége esetén megállapítható, hogy a születendő gyermek vérzékeny vagy egészséges.

A biztosan hordozó állapot a családfa-analízisből egyértelműen kideríthető. Ilyenek a hemofíliás apa lányai, az olyan anya, akinek több hemofíliás fia van, illetve az olyan anya, akinek egy hemofíliás fia van, és a családban előfordult hemofíliás. Az ilyen nőknél molekuláris genetikai kivizsgálásra nincs szükség.

Potenciális hordozóknál lehetőség van a VIII. vagy IX. faktor gén rendellenességének azonosítására (direkt mutáció vizsgálat), vagy az indirekt, családvizsgálaton alapuló genetikai vizsgálattal a kérdés eldöntésére. A VIII. faktor molekulájának nagysága és összetettsége miatt hemofília A-ban a molekuláris génanalízis jóval nehezebb mint B hemofília esetén. A súlyos hemofília A-s betegek közel felében az intron 22 inverzióknak nevezett mutáció fordul elő, a többi eset genetikai háttere nagyon heterogén.

Hemofília-hordozó nő terhességekor prenatális diagnosztikával megállapítható, hogy a magzat egészséges vagy vérzékeny. A magzat neme anyai vérből (a fiúmagzat Y kromoszómájából származó DNS kimutatásával) megállapítható. Ha a magzat fiú, további vizsgálatok végezhetők. A terhesség 11. hete körül chorionbiopsy-

mintavétel, vagy a 13-16. hét között magzatvíz vétele (amniocentézis) történhet. A kapott mintákból a vérzékenység igazolható vagy kizárható. A prenatális diagnosztika azonban csak abban az esetben javasolt, ha a szülőpár súlyos hemofíliás fiúmagzat esetén a terhesség megszakítása mellett döntene. A pusztán kíváncsiság nem indoka az ilyen, magát a terhességet felesleges veszélynek kitévő beavatkozásnak.

A hemofília diagnózisa

A betegség gyanúja a családi előfordulás illetve a klinikai tünetek alapján merül fel. Ilyenkor a kórisme bizonyítására vagy kizárására laboratóriumi vizsgálatok szükségesek. A trombocitaszám és a vérlemezék működését jelző vérzési idő hemofíliában normális. A véralvadási defektusra az aktivált parciális tromboplastin idő (APTI) megnyúlása utal, ami mind a VIII. mind a IX. faktor hiányát jelzi. Normál plazma hozzáadása (amellyel bevisszük a vizsgálati rendszerbe a betegből hiányzó faktort) korrigálja a megnyúlást. A korrekció hiánya faktorelleses gátlótest (inhibitor) jelenlétére utal. A VIII. és IX. faktor-aktivitás meghatározásával az A és B típusú



hemofília elkülöníthető, és a csökkenés mértéke alapján a betegség súlyossága megállapítható. A VIII. illetve IX. faktor-aktivitás normál értéke 50-150% közötti.

A hemofília tünetei

Mivel a VIII. és IX. véralvadási faktorok hiánya azonos patomechanizmussal okoz vérzékenységet, az A és B típusú hemofília klinikai képe is azonos, a tünetek alapján nem különíthetők el egymástól.

A hemofília egész életen át tartó vérzékenységet jelent. Súlyosságát a faktorhiány mértéke határozza meg. Eszerint 3 kategória különíthető el: *súlyos hemofília*, a FVIII vagy FIX szint $\leq 1\%$, *középsúlyos hemofília*: faktorszint 2-5%, és *mérsékelten súlyos hemofília*: faktorszint 5-30%. A betegek kb. 2/3-a tartozik a súlyos kategóriába. A súlyosság egy családon belül azonos marad: így ha a családban korábban enyhe hemofília fordult elő, akkor az öröklődik tovább. A beteg faktorszintje élete során nem változik. Kivétel ez alól a hemofília B ritka, ún. Leiden-típusa, ahol a IX. faktor szintje a pubertáskorban – az androgén szint emelkedésének a defektust enyhítő hatása miatt – nő.

A hemofília fő tünete a *vérzés*, ami nem erősebb fokú mint az egészségeseké, hanem a véralvadás elégtelensége miatt hosszabb ideig tart. Jellemző az utóvérzés (re-bleeding), ami azt jelenti, hogy sérülés (pl. foghúzás) után a vérzés átmeneti csillapodás után erőteljesen újraindul. Ennek magyarázata az, hogy hemofíliánál a hemosztázis elemei közül az elsődleges vérzéscsillapításhoz szükséges erek és trombociták működése normális.





A keletkező labilis véralvadék képes a vérzés átmeneti csillapítására. Mivel azonban ez a laza véralvadék hamar lebomlik, a vérzés újraindul.

A vérzések gyakoriságát és súlyosságát a VIII. vagy IX. faktorszint befolyásolja. Súlyos hemofiliásoknál spontán, közép-súlyos és mérsékelt súlyos esetekben leginkább valamilyen provokatív tényező (sérülés, műtét, foghúzás) hatására jön létre a vérzés.

Súlyos hemofiliásoknál az első tünetek többnyire az első életévben jelentkeznek. Születéskor ritkán (elsősorban traumás szülésnél) előfordulhat vérömleny a fejben (cephalhematoma), vagy köldökvérzés, agyvérzés. Az első vérzések azonban leginkább csecsemő- és kisgyermekkorban (az első, izomba kapott védőoltást követően, valamint amikor a gyermek járni tanul) következnek be. Hamarabb ismerik fel a betegséget, ha a családban előfordult hemofília. Mérsékelt súlyos formáknál a betegség később, többnyire valamilyen műtéti beavatkozás (pl. vakbél-, mandulaműtét) során derül ki.



A legjellemzőbb vérzéstípus az *ízületi vérzés (hemarthrosis)*. Lényege, hogy az ízület üregébe a szinoviális erekből vér kerül. Ez az érintett ízület megduzzadásával, fájdalommal, mozgáskorlátozottsággal jár. Az ismétlődő vérzések az ízületi hártya (szinovia) krónikus gyulladását okozzák (szinovitisz), ami az ízületi hártya burjánzásához majd pusztulásához, az ízületi rés beszűküléséhez, a porc pusztulásához, csontciszta keletkezéséhez, az ízület mozgáskorlátozottságához, a környező izmok sorvadásához vezet. Az így kialakult degeneratív ízületi elváltozás a krónikus hemofiliás artropátia. Valamennyi ízület érintett lehet, leggyakoribbak a térd, könyök, boka, csípő, csukló és vállízületek bevérvései. Súlyos hemofiliás betegeknél az ízületi vérzéseket többnyire nem előzi meg sérülés.

Az ízületeken kívül egyéb helyeken is jelentkezhetnek vérzések.

Az *izomvérzések* valamennyi izmot érinthetnek, leggyakoribbak a lábszár, alkar és csípőízületi izmok bevérvései. Az izomrostok közti vérzés hatására az izomrostok és az erek összenyomódnak, az izom vérellátásának csökkenése az izomszövet pusztulásához, az idegek nyomása bénuláshoz vezethet. A légúti izmok vérzése a légutak összenyomása miatt fulladást okozhat. A nem megfelelően kezelt, ismétlődő vérzésekből nagy, letokolt vérömleny, az ún. hemofiliás pszeudotumor alakulhat ki. A *belső szervi vérzések* közül a húgy-ivarendszer vérzése ijesztő vérvizelést okoz, ami vesekőszerű fájdalommal járhat. A gyomor-béltraktus vérzéseinél többnyire valamilyen egyéb szervi ok áll a háttérben. A központi idegrendszeri, agyállományi vérzés életveszélyes állapot, rendszerint



trauma következménye. Hemofiliás betegnél a fejet ért ütést mindig nagyon komolyan kell venni, még akkor is, ha akutan nincsenek klinikai (neurológiai) tünetek. Még enyhe hemofiliás betegeknél is súlyos vérzés léphet fel sebészeti beavatkozások, foghúzás, sérülések alkalmával.

A hemofiliás beteg kezelése

A hemofiliát okozó géndefektus egyelőre még nem gyógyítható, a génterápiás próbálkozások nem hozták meg a kívánt eredményt. A kezelés alapja a *hiányzó véralvadási faktor pótlása intravénás injekció formájában*. A faktorok fehérje-természete kizárja a szájon keresztüli adagolást. Minden vérzés alkalmával igyekezni kell a mielőbbi faktorpótlással, amit kellő adagban elegendő ideig kell folytatni.

A faktorszubsztitúció több módon történhet. Adható vérzés esetén, ez a szükség szerinti „on demand” kezelés, illetve a vérzés megelőzésére, ez a *profilaxis*. A profilaxis lehet rövid távú, célzott, egy adott periódusban (pl. műtét, foghúzás idején) alkalmazott, vagy tartós, hosszú távú profilaxis. Ennek formái a primer (2 éves életkor előtt az első ízületi vérzést követően vagy azt megelőzően elkezdett) és a szekunder (2 éves kor felett, kettő vagy több ízületi



ti vérzés után induló) profilaxis. A tartós profilaktikus kezelés főleg súlyos, <1% faktoraktivitású hemofiliás gyermekeknél javasolt az ízületi károsodások megelőzésére, többnyire az első ízületi vérzést követően a serdülőkor végéig. Hemofília A-s betegeknél ilyen célból hetente három alkalommal, B hemofiliásoknak hetente kétszer szükséges a faktorbevitel. Jelenleg a folyamatos profilaxis az egyedüli módja az ízületi károsodások megelőzésének. A faktorpótlás történhet *kontrollált otthoni kezelés (KOK)* formájában is, amikor a beteg saját maga vagy kisgyermek esetén hozzátartozója adja be a készítményt. Ehhez elengedhetetlen az ehhez szükséges elméleti és gyakorlati tudnivalók elsajátítása. A KOK csökkenti a vérzés és a faktorpótlás közt eltelt időt, ezzel mérsékli a vérzés következményeit, kevesebb lesz az iskolai, munkahelyi hiányzások száma, csökken a kórházban töltött idő, nő a betegek szabadsága, javul testi és lelki állapotuk.



Faktorkoncentrátumok

A hiányzó faktor pótlására ma biztonságos, vírusinaktivált gyári faktorkoncent-



rátumok állnak rendelkezésre, melyeket emberi plazmából (*plazma eredetű faktorkészítmények*), vagy géntechnológiai úton (*rekombináns készítmények*) állítanak elő. Utóbbiak drágábbak, de az esetleges fertőző betegségek átvitele szempontjából teljes biztonságot jelentenek.

A beadandó faktor mennyiségét és a kezelés időtartamát az aktuális vérzés típusa vagy a tervezett beavatkozás milyensége szabja meg. Az egyszeri szubsztitúciós adag (figyelembe véve, hogy testsúlykilogrammonkénti 1 egység VIII. faktor adása a beteg FVIII aktivitását 2%-kal, 1 egység IX. faktor a FIX aktivitást 1%-kal emeli) az alábbi képlet alapján könnyen kiszámítható:

Hemofília A esetén: (kívánt FVIII aktivitás % - saját FVIII aktivitás %) x ttkg/1,5

Hemofília B esetén: (kívánt FIX aktivitás % - saját FIX aktivitás %) x ttkg

Enyhe vérzéseknél általában 20-30%, mérsékelt súlyosságúaknál 25-50%, nagy vérzéseknél 50-100% faktorszint biztosítása szükséges. A-típusú hemofiliánál a kezelést a FVIII rövid élettartama miatt naponta két alkalommal, hemofília B-nél naponta egyszer kell alkalmazni.



Hemofiliás betegen megfelelő faktorpótlással bármilyen műtéti beavatkozás elvégezhető. Kisebb műtétekhez 30-40%-os faktorszint biztosítása többnyire elegendő, nagy műtétekhez azonban teljes korrekcióra (80-100%-os faktorszint) van szükség. A faktorszubsztitúciót műtét előtt el kell kezdeni és a sebgyógyulásig folytatni.

Egyéb kezelési lehetőségek

Ízületi vérzés bekövetkezésekor az azonnali faktorpótlás mellett fontos az ízület nyugalomba helyezése, jegelése, a fájdalom csillapítása. A trombocitaműködést csökkentő aszpirin jellegű fájdalomcsillapítók adása tilos, paracetamol, amidazophen, metamidazol, opioid származékok adhatók. Ritkán nagy mennyiségű, feszülő ízületi vérzés esetén szükség lehet ízületi punkcióra, ez azonban kizárólag faktorpótlást követően végezhető. Intramuszkuláris (izomba adott) injekció adása faktor beadása nélkül tilos. A vérzés megszűnését követően mihamarabb el kell kezdeni az ízület mozgztatását.

Enyhe hemofília A esetén a vérzés megszüntetésére egy szintetikus készítmény, a *dezmopresszin (DDAVP)* is alkalmas lehet. A szer intravénás infúzióban valamint orrspray formájában adható. Hatására az endotel sejtekből FVIII és von Willebrand faktor szabadul fel, átlagosan 3x-ra emelve ezzel a beteg VIII. faktor szintjét. A hatás átmeneti, 2-3 napig tart, és az egyéni különbségek jelentősek, ezért próbainfúzió adása javasolt. DDAVP alkalmazásával kisebb műtétek, foghúzás is elvégezhető.



Súlyos és közepsúlyos hemofiliásoknál hatástalan. Előnye, hogy nem plazmakészítmény, így mentes a vírusátvitel kockázatától.

Kiegészítő (adjuváns) kezelésre alkalmazhatók *fibrinolízis gátló szerek*, elsősorban a tranexamsav (Exacyl), melyek a keletkezett véralvadék lebontását akadályozzák meg. Adásuk a húgyutak vérzéseinél kerülendő. Műtétek, foghúzás esetén jó szolgálatot tesznek a *fibrinragasztók*.

A faktorpótlás szövődményei

Akut reakcióként a beadást követően rövid időn belül felléphet láz, allergiás tünetek, kivételesen anafilaxia. A faktorszubsztitúció *késői káros következményei* lehetnek az infekciós szövődmények és az inhibitor-képződés.

Infekciós szövődmények

A faktorkoncentrátumok megjelenését követő évtizedekben bebizonyosodott, hogy a készítmények hatékonysága mellett ugyanolyan fontos azok biztonságossága. Az egyik követelmény, hogy a betegek kezelése során alkalmazott vérkészítményekkel ne következzen be fertőzésátvitel. A vírusinaktiválási eljárások bevezetése (1985) előtt a fejlett nyugati országokban plazmaeredetű faktorok útján a hemofiliások 90%-a fertőződött hepatitis B vírussal (HBV), 80%-a hepatitis C vírussal (HCV). A HIV (human immunodeficiencia vírus) -fertőzés a hemofília A-s betegek 82%-át, a B hemofiliások 48%-át érintette. Magyarországon 32 hemofiliás vált HIV-

pozitívvá (közülük 13 él), a súlyos betegek 90%-a HCV-fertőzött.

Napjainkban a gondos donor-szelekció, a véradóktól levett vér kötelező szűrővizsgálatai (HBV, HCV, HIV1-2) valamint a faktorkészítmények gyártása során alkalmazott vírusinaktiváló eljárások mind hozzájárultak ahhoz, hogy a készítmények vírusátvitel szempontjából csaknem 100%-os biztonságot nyújtanak. Egyes gyógyszergyártók a plazmapoolok szűrését érzékeny PCR módszerrel végzik, illetve a biztonság fokozására az egyes vírusinaktiválási eljárásokat kombinálják. Az ún. ablakperiódus miatt (amikor a donor fertőzöttsége még nem mutatható ki) azonban még így is lehetséges vírusátvitel. A rekombináns technikával előállított faktorkészítményekkel a vírusátvitel kizárt.

Megfelelő faktorpótlással ma már a hemofiliás betegek várható élettartama nem különbözik az egészséges populációétól. Egy esetleges vírusfertőzés azonban sorsfordító lehet. A hepatitis B, hepatitis C vírusok idült májgyulladást, májcirrózist, ritkán májrákot (hepatocellularis carcinomát) okoznak. A hepatitis A vírus (HAV) következménye heveny májgyulladás, ami viszont nem alakul át idült formává. A HAV, HBV ellen van védőoltás, utóbbi hemofiliás betegnek különösen javallt. HCV elleni védőoltás egyelőre nem létezik. A HIV-fertőzés ma még nem gyógyítható, de a betegség lefolyása (az AIDS-be, azaz a szerzett immunhiányos betegségbe) való átmenet gyógyszerrel lassítható. A parvovírus B19, mivel nem rendelkezik lipidburokkal, a szokásos vírusinaktiválási eljárásokkal nem pusztítható el, így fennáll a vérkészítményekkel való átvitel lehetősége. A prionbetegségek közül a klasszikus Creutzfeldt-Jacob kór átvitelére



nincs bizonyíték, az új variáns (nvCJD) átvitele azonban lehetséges.

Inhibitor-képződés

A faktorpótlással bevitt VIII. vagy IX. faktor a szervezet számára idegen fehérje, ezért előfordul, hogy az immunrendszer ellenanyagot (alloantitestet) termel ellene. Az inhibitor-képződés hemofília A-s betegek-nél 10-30%-ra, B típusú hemofiliásoknál 3-5%-ra tehető. Nem veleszületett vérekenyeknél is képződhetnek faktorfehérje (főleg FVIII) ellenes autoantitestek, ez a ritka állapot a szerzett gátlótestes hemofília. Inhibitor-képződésre hemofiliásoknál leginkább a súlyos, <1% faktoraktivitású gyermekeknél lehet számítani, elsősorban a 15-50. expozíciós nap között. Az 50. nap után az inhibitor kockázata 1% alá csökken.

Az inhibitor-képződésben genetikai és környezeti faktorok játszanak szerepet. Genetikai tényezők a génmutáció típusa, az immunválaszt meghatározó öröklött tulajdonságok, az inhibitor családi előfordulása és az etnikum (afroamerikai, spanyol egyéneknél gyakoribb). A környezeti faktorok közül meghatározók a kezelés módja, intenzitása, a készítmény típusa illetve az immunrendszert gyengítő tényezők (pl. műtét, védőoltás). A 6 hónaposnál fiatalabb életkorban elkezdett intenzív (nagy dózisu, >5 napig tartó), műtét, súlyos vérzés vagy védőoltás miatti faktorpótlás elősegíti az inhibitor kialakulását. Bebizonyosodott, hogy a plazmaeredetű és rekombináns készítmények közt e tekintetben nincs különbség, továbbá az is egyértelművé vált, hogy a korán (6-12 hónapos korban) elkezdett rendszeres profilaxis csökkenti az inhibitor-képződést.

A gátlótest szintjét Bethesda-egységekben (BE) fejezik ki. 5 BE alatt kis titerű, 5-10 BE felett nagy titerű inhibitorról van szó. Az inhibitor titere és a faktorpótló kezelés hatékonysága között fordított arányosság áll fenn.

Inhibitor megjelenésére olyankor kell gondolni, amikor a beteg a faktorpótló kezelésre nem a megszokott módon reagál. Ennek oka, hogy az inhibitor megakadályozza a bevitt faktor hatását. Az inhibitoros hemofiliás betegek vérzéseinek kezelése éppen ezért nem egyszerű feladat. Akut vérzés csillapítására az addig alkalmazott faktor nagy dózisa, vagy a FVIII és inhibitorai megkerülésével ható ún. bypasszerek: aktivált protrombin komplex koncentrátum (FEIBA) vagy rekombináns aktív VII. faktor (rFVIIa, NovoSeven) adható. Kis titerű inhibitoros betegnek DDAVP adása szóba jöhet. Az antitest titer átmeneti csökkentésére plazmaferézis valamint adszorpciós eljárások megkísérélhetők. Immunoszuppresszív szerek az alloantitestekkel szemben kevésbé hatékonyak. Az inhibitor tartós csökkentése vagy eliminálása az igen költséges immuntolerancia indukciós kezeléssel (ITT) lehetséges. Ehhez nagy dózisu, kúraszerűen alkalmazott faktor adására van szükség.

A hemofiliások gondozása

A hemofiliás betegek ellátása komplex feladat, ami nem korlátozódhat csupán a faktorpótlásra, ki kell terjednie a fizikális és mentális egészség biztosításához szükséges valamennyi tényezőre. Magyarországon a hemofília-gondozás 1992 óta folyik szervezett keretek között. Emellett a betegek



érdekeit a Magyar Hemofília Egyesület képviseli.

Az ellátás eredményességéhez nélkülözhetetlen a jó orvos-beteg kapcsolat, melynek kialakítása már a hemofiliás gyermek születésekor el kell, hogy kezdődjön. Különösen olyankor fontos a szülők pszichés támogatása, amikor olyan családban születik vérekeny csecsemő, ahol korábban nem fordult elő hemofília. A diagnózis közlése után a szülőket fel kell világosítani a betegség lényegéről, a lehetséges kezelési módokról és arról, hogy megfelelő faktorpótlással ma már a súlyos hemofiliások is közel normál életet élhetnek. Profilaxissal elkerülhető az ízületek károsodása, ezért súlyos hemofiliás gyermekeknél erre kell törekedni. Amikor a gyermek óvodás, iskolás lesz, fontos a pedagógusok tájékoztatása is. Az iskolai testnevelési órától való eltiltás hiba. A sport erősíti az izmokat, javítja a kondíciót, az erős izomzat védi az ízületeket a bevérzésektől. Az extrém, balesetveszélyes sportokat (pl. bokszt, karate, judo, birkózás, jégheki, mountain bike) kivéve számos sportág gyakorolható. Fontos a megfelelő védőruha viselése. Az úszás minden hemofiliás számára ideális. A rendszeres gondozás során a beteget el kell látni pályaválasztásával, családtervezéssel illetve életmódjával kapcsolatos tanácsokkal. Kerülni kell a sérülés- és balesetveszélyes foglalkozásokat, a nehéz fizikai



munkát. Családalapítás, gyermekvállalás esetén fel kell világosítani a beteget a genetikai tanácsadás lehetőségéről.

Akut ízületi vérzés megszűnte után az ízület mielőbbi mozgatása javasolt. Fontos, hogy a hemofiliások ismerjék azokat a gyógyszereket (elsősorban aszpirin és származékai), melyeket vérekenységük miatt nem szedhetnek. Izomba adott (intramuszkuláris) injekciót faktorpótlás nélkül nem kaphatnak. Kontrollált otthoni kezelésben részesülő betegeknek tudniuk kell, melyek azok a veszélyes vérestípusok (pl. fejet ért trauma, nyak, szájüreg, szem, gyomor-bélrendszer véresei), melyek esetén a faktorpótlás megkezdése után mindenképpen fel kell keresniük a hemofília gondozó központot. A betegség lehetséges szövődményeinek kezelése sem hanyagolható el. Vírushepatitisben kombinált gyógyszeres kezelés (interferon + ribavirin) alkalmazható, mellyel azonban a hazai HCV-fertőzések 90-95%-át okozó kedvezőtlen 1b genotípusú esetekben tartós tünetmentesség csupán 40-50%-ban érhető el. Mivel az alkoholfogyasztás a máj állapotát tovább rontja, a krónikus hepatitiszes beteget fel kell világosítani annak veszélyeiről. A HIV-fertőzés progressziója gyógyszerekkel lassítható. A krónikus hemofiliás artropátia tüneteinek enyhítésében nagy szerepe van ortopédiai vizsgálatot követően a képzett gyógytornász által irányított fizioterápiának. Szükség esetén ízületi protézis beültetése is végezhető.

Mindezek azonban csak a betegséget jól ismerő team (hematológus, hemostazeológus, transzfuziológus, ortopéd szakorvos, fogorvos, hepatológus, infektológus, szükség esetén egyéb specialista) összehangolt munkája keretében biztosíthatók a betegek egyenrangú közreműködésével.