



H EMOFÍLIA F ÜZETEK

MAGYAR HEMOFÍLIA EGYESÜLET

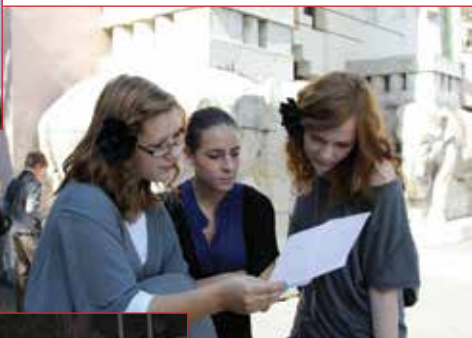


Dr. Mohl Adrienn

Von Willebrand-betegség

Tartalom

A betegség típusai és öröklődése	3
A von Willebrand-betegség jellemző tünetei.	4
A von Willebrand-betegség kezelése	7
I. Nem transzfúziós kezelési lehetőségek	7
II. Transzfúziós kezelési módok	8
Együtt élni a vérzékenységgel	10



A von Willebrand-betegség a leggyakoribb öröklött vérzékenység az emberben, nevét a betegséget 1926-ban elsőként leíró Dr. Erik Adolf von Willebrand finn orvosnak köszönhetjük. A vérzékenység oka az egyik fontos véralvadási fehérje, a von Willebrand-faktor (VWF) hiánya, illetve működési zavara. A betegség a világ népességének 1-2%-át érinti, becslések szerint 60-120 millió ember szenved von Willebrand-betegségben.

A vérben keringő von Willebrand faktor érsérülés esetén nélkülözhetetlen szerepet tölt be a vérlemezéknek a sérült érfalhoz való tapaszthatásában. Segítségével az érfaalon lévő sérülést a vérlemezék elzárják, és megszűnik a vérzés. VWF hiányában vérzékenység léphet fel, mely enyhe formától súlyos fokúig változhat. A betegség genetikailag meghatározottan a testi kromoszómán (ún. autoszómán) keresztül öröklődik, férfiakat és nőket ugyanolyan mértékben érint.

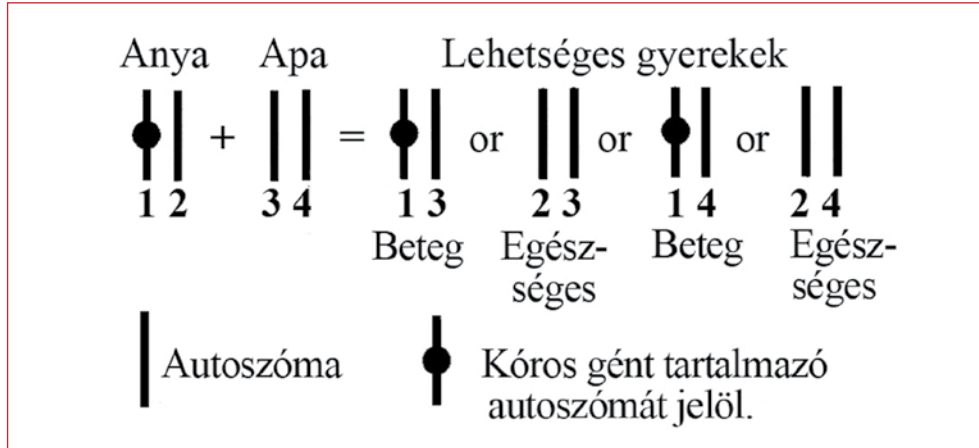
A betegség típusai és öröklődése

A von Willebrand-betegség három fő típusa ismert:

1-es típusban csökkent mennyiségű, de normális szerkezetű fehérje termelődik. Az összes von Willebrand-beteg közel 70%-a tartozik ebbe a csoportba; nekik általában enyhe vagy közepesen súlyos vérzékenységi tünetek vannak.

2-es típusban a termelődő fehérje funkciója károsodott, a betegek 10-15%-a tartozik ide. Ilyenkor a faktor szerkezete, és ezáltal a működése is eltér a normálistól, valamint a faktor szintje is alacsonyabb lehet. Az 1-es és 2-es típusok döntően domináns módon öröklődnek, ami azt jelenti, hogy a szülőben jelen lévő betegség hasonló súlyosságú formája jelenik meg az utódokban, amennyiben öröklötték azt. A betegség öröklésének esélye 50%.

Autoszomális domináns öröklődési mód

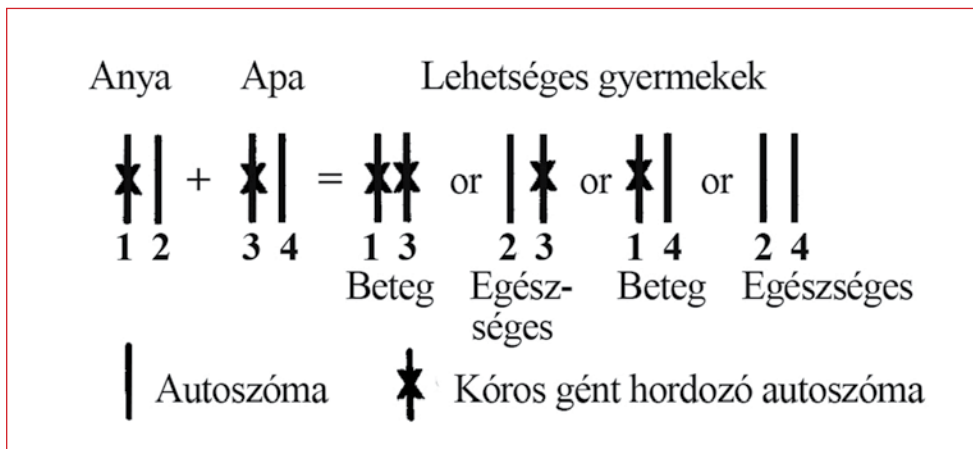


3-as típus a legsúlyosabb forma – melyet a VWF szinte teljes hiánya jellemez –, a betegek 1-5%-át érinti. Recesszív öröklésmenetet követ, ami azt jelenti, hogy a betegséget hordozó szülők egészségesek vagy enyhe vérzékenységi tünetek vannak, de egyik génjükben „beteg” von Willebrand-faktort hordoznak, a másik jelenlévő egészséges gén azonban „erősebb”, mint a beteg gén, ezért nem alakul ki vérzékenység. Ha két ilyen hordozó szülőnek gyermeke születik, a gyermek 25%-os eséllyel mindkét szülőtől a beteg gént örökli, és súlyosan vérzékeny lesz. Ez gyakrabban fordul elő akkor, ha

a szülők valamilyen fokú, akár igen távoli rokonságban állnak egymással. A gyermekek 50%-os eséllyel hordozók lesznek, akárcsak a szülők, és 25% annak az esélye, hogy csak az egészséges géneket öröklik.

A vérzéses tünetek súlyosságát elsősorban a von Willebrand-faktor szintje befolyásolja. 20%-os faktorszint alatt súlyos vérzékenység jelentkezhet. Közepesen súlyos vérzékenységet okozhat a 20-40% közötti faktorszint, míg az ennél magasabb érték esetén a tünetek enyhe formában vagy egyáltalán nem jelentkeznek.

Autoszomális recesszív öröklődési mód



A von Willebrand-betegség jellemző tünetei

A Willebrand-betegséget bőr- és nyálkahártyavérzések jellemzik, melyek súlyossága igen változó. Leggyakoribb vérzéstípusok az orrvérzés, a fogínyvérzés, csekély traumára bőrön véraláfutások megjelenése. Sérülések után a vérzés nehezen áll el. Foghúzást, kis műtéteket

követően is súlyos, nehezen csillapítható, akár transfúziót igénylő vérzés is indulhat. A betegséget nem egyszer gyermekkori mandulaműtétet követően diagnosztizálják. A von Willebrand-betegségekre jellemző az ún. „újravérzés”, az a jelenség, mikor a foghúzást, műtétet kö-



vetően a vérzés egy-két nap múlva újraindul. Ez is kiemeli annak fontosságát, hogy ezen beavatkozások vérzékeny betegek ellátásában gyakorlattal rendelkező egészségügyi intézményekben történjenek megfelelő előkészítés és műtét utáni megfigyelés mellett. Súlyos esetekben már csecsemőkorban jelentkezhetnek a vérzékenység tünetei.

Újszülött korban köldökcsomk-vérzés, bőrvérzések, cephalhematoma (az újszülött fején a szülés közben keletkezett véromlenny) jelezhetik a vérzékeny hajlamot.

Csecsemőkorban bőr alatti vérzések jelentkezhetnek akár kis trauma után is, továbbá íny- és orrvérzések is gyakoriak lehetnek. A mozgásfejlődés kapcsán az esésnek kitett területeken véraláfutások,

ritkán izom- és ízületi vérzések keletkeznek.

Kamaszkorban az egyik leggyakoribb, nőbetegeket érintő tünet a súlyos, nagy mennyiségű és elhúzódó menstruációs vérzés (menorrhagia), mely vashiányos vérszegénységet okozhat. A súlyos menorrhagiák egy részének hátterében fel nem ismert von Willebrand-betegség áll.

A *terhesség* során a Willebrand-faktor szintje – a 3-as típus kivételével – emelkedik, így vérzéses komplikációkkal általában nem kell számolni. A Willebrand-faktor szintje a szülés után gyorsan, néhány nap alatt csökken, ami vérzéses szövődmenyt okozhat, emiatt szülést követően is fontos a hosszabb, 7-10 napos megfigyelés.



Ugyancsak a nőket érintő, ritkán előforduló, de súlyos probléma a menstruációs ciklus félidejében a peteérést (ovulációt) követően a *petefészekbe történő bevérzés*. Alhasi fájdalom, súlyos esetben hasüregi vérgyülem alakulhat ki, mely sokkos állapothoz vezetve sürgős műtétet igényel. Néhány betegben, főként a súlyos, 3-as típusú esetekben ez folyamatos fogamzásgátló szedését teszi szükségessé, komolyan megnehezítve ezzel a gyermekvállalást. Korábban, a mai faktorkészítmények rutinszerű használata előtt a súlyos vérzések akár a petefészek, illetve a méh eltávolítását is szükségessé tehetették, manapság ezek a szövődmények szerencsére megelőzhetők.

A *gyomor- és bélrendszeri vérzések* nem számítanak ritkaságnak a von Willebrand-betegeknél. Ennek tünete lehet a

véres hányás, illetve a véres vagy fekete színű (emésztett vért tartalmazó) ún. szurokszéket. Külön kiemelendő a von Willebrand-betegség gyakori társulása a bélrendszer érfejlődési rendellenességeivel, melyek különösen érzékenyvé teszik őket a von Willebrand-faktor hiányára vagy csökkent működésére. Az ilyen típusú vérzések inkább az idősebb korosztályra jellemzőek, az ötödik évtizedben vagy azután jelentkeznek.

Ezzel éppen ellentétes tendencia figyelhető meg az *orrvérzéseknél*: gyermekkorban gyakoriak, az életkor előrehaladásával azonban gyakoriságuk csökken.

A klasszikus vérzékenységre (hemofília A, B) jellemző *ízületi, izom- és szövetközi vérzések* inkább csak a súlyos faktorhi-

ányban szenvedő 3-as típusú Willebrand-betegeknél fordulnak elő. Ilyen esetben a sérült végtagot a gyermek kíméli, mozgása elmarad az ellenoldalhoz képest.

Ritkán előforduló vérzéstípus a *húgyúti vérzés*, mely véres vizelet formájában jelentkezhet. Kis mennyiségű vér jelenléte

csak a vizelet enyhe, pirosas elszíneződését okozza.

A Willebrand-betegség egyik ritka, de életet veszélyeztető komplikációja a fejet ért trauma után bekövetkező *agyvérzés*. Tünetei lehetnek: erős fejfájás, hányás, zavartság, álmoság, eszméletvesztés és görcsök.

A von Willebrand-betegség kezelése

I. Nem transzfúziós kezelési lehetőségek

1. DDAVP

A DDAVP (dezmopresszin, Octostim inj.) hatására átmenetileg emelkedik a VIII-as és a Willebrand-faktor szintje, biztosítva ezáltal egy-egy kisebb beavatkozás idejére a megfelelő véralvadást. A DDAVP mobilizálja a szervezetben tárolt saját von Willebrand-faktort, előnye, hogy nem plazmakészítmény, így nem áll fenn a



vírusátvitel veszélye. Leggyakrabban intravénásan alkalmazzuk, 0,3 µg/kg dózisban, fiziológiás sóinfúzióban, 20-30 perc alatt beadva. Hatására a faktorszint 30-60 perc alatt három-ötszörösére emelkedik, a hatás időtartama 8-10 óra. Az adag kettő-négy alkalommal 12-24 óránként ismételhető, de ismételt alkalmazás során, a szervezet raktárainak kiürülése miatt a hatás csökken. A DDAVP leginkább 1-es típusú von Willebrand-betegségben hatékony, de egyéb típusokban is alkalmazható. Hatékonyságának megítélésére a diagnózis felállításakor tesztinfúzió elvégzése javasolt. 3-as típusú Willebrand-betegségben a DDAVP-től érdemi hatás nem várható.

A DDAVP mellékhatásaként fejfájás, arc-kipirulás, erős szívdobogásérzés fordulhat elő, ezek az infúzió lassításával megszüntethetők. Ismételt alkalmazás esetén, főként kisgyermekekben a vízvisszatartás következtében folyadék-túlterhelés és alacsony nátriumszint alakulhat ki. Idősekben, ismert artériás ér-betegekben adása körültekintést igényel, néhány esetben leírták agyi érelzáródás, illetve szívinfarktusz kialakulását DDAVP infúziót követően.

2. Fibrinolízisgátlók

A fibrinolízisgátlók von Willebrand-betegségben kiegészítő kezelésként javasoltak. Ma Magyarországon legelterjedtebb az Exacyl (tranexamsav) tablettá, injekció és oldat alkalmazása. Hatásmechanizmusa, hogy lassítja a már kialakult vérrög-dugó lebomlását. Dózisa 15-25 mg/kg 8 óránként. A fibrinolízisgátlók jó hatásúak menorrhagiában, gyomor-bélrendszeri vérzésben és szájüregi vérzésekben. Elsősorban ez utóbbi kezelésére ajánlják a tranexamsav oldat alkalmazását szájvíz formájában. A fibrinolízisgátlók nem használhatók (kontraindikáltak) húgyúti vérzésekben, mivel fennáll annak a veszélye, hogy a keletkező véralvadás a húgyutakat elzárja.



3. Hormonkezelés

Az ovulációs vérzés megelőzése mellett a fogamzásgátlók hatékonysága igazolt menorrhagiában is. A hatás független a von Willebrand faktor szintjétől, feltehetőleg a méhnyálkahártyára kifejtett hatástól van szó, mely 3-as típusú von Willebrand-betegségben is észlelhető.

II. Transzfúziós kezelési módok

Faktorkoncentrátumok

A DDAVP-re nem reagáló súlyos 1-es, 2-es illetve a 3-as típusú willebrandos betegek kezelésének alapja a von Willebrand-faktort és VIII-as faktort tartalmazó koncentrátumok alkalmazása. A Magyarországon elérhető készítmények közül Haemate P vagy Wilate nevű plazmaeredetű, vagyis véradóktól levett plazmából előállított készítmények állnak rendelkezésre a von Willebrand-betegség kezelésében. E gyógyszerek vírusinaktiváltak, vírusátvitel szempontjából csaknem 100%-osan biztonságosak. Az alvadási faktor dózisa egyénre szabott, függ a vérzés típusától és súlyosságától. Spontán vérzés esetén 20-30 egység/kg adag alkalmazható a vérzés megszűnéséig. Nagy műtét esetén a dózis 40-60 egység/kg is lehet naponta a teljes sebgyógyulásig, ami 8-10 napos faktorpótlást tesz szükségessé.

A faktorpótlás szövődményei

A 3-as típusú willebrandos betegekben a plazmakészítmények ismételt alkalmazása során ritkán súlyos allergiás-anafilaxiás reakció léphet fel. A tüneteket könnyű felismerni: bőrkiütés,

láz, hidegrázás, mellkasi szorító érzés, hányinger, szédülés, zibbadás. A tünetek jelentkezése esetén a faktorbeadást meg kell szakítani és azonnal orvoshoz kell fordulni. A kialakult ellenanyaggal rendelkező betegek kezelése nehéz, ilyenkor Willebrand-faktort nem tartalmazó, géntechnológiai úton előállított rekombináns VIII-as faktor készítmények használata az egyik ajánlott lehetőség. Von Willebrand-faktor hiányában a VIII-as faktor igen rövid féleletideje miatt nagy dózisok adására van szükség, folyamatos intravénás infúzióban. (Normális esetben a VIII-as faktor a Willebrand-faktorhoz kötve kering a vérben, mely megvédi a bontó enzimektől. Willebrand-faktor hiánya esetén a VIII-as faktor hamarabb lebomlik, ezért szintje alacsonyabb a willebrandos betegekben.) Alternatív kezelési mód a rekombináns aktivált VII-es faktor alkalmazása. Ellenanyag jelenlétére utalhat, ha a megszokott faktorpótlás a korábbihoz képest kevésbé hatásos, vagy vérzések lépnek fel. Műtétek előtt érdemes lehet a faktor hatásosságát, illetve a faktor életidejét ellenőrizni.

A faktorpótlás alkalmazása során jelentős fordulópont volt a készítmények vírusinaktiválása. Korábban a betegek nagy része hepatitisz B és C vírussal, illetve HIV-vírussal fertőződött. Az 1986. óta forgalomban lévő vírusinaktivált készítmények alkalmazásával azonban nagy biztonsággal megelőzhető a fertőzések átvitel. Magyarországon leginkább a hepatitisz C fertőzés befolyásolja a betegek életét, náluk fontos a rendszeres hepatológiai gondozás.

Kezelési módok

A kezelés történhet szükség szerint, vérzés vagy vérzés veszélyével járó sérülés esetén, ezt „on demand” kezelésnek hívják. Más esetben a faktorpótlást megelőzésként, „profilaxis”-ként adják, mely történhet alkalomszerűen, pl. utazás, tervezett beavatkozás előtt, illetve rendszeresen és huzamosabb ideig – hónapokon, éveken – tartó kezelés formájában. Hosszan tartó rendszeres faktorpótlásra lehet szükség elhúzódó gyomor- és bélrendszeri vérzés vagy súlyos menstruációs vérzés esetén. Súlyos fokú von Willebrand-betegségben szenvedő nőbetegek terhessége alatt a magzat védelmében is alkalmazható profilaxis.

Kontrolált otthoni kezelés

Nagy szabadságot jelenthet a betegeknek a kontrollált otthoni kezelés. A súlyosan vérzékeny betegek többsége vagy családtagja meg tudja tanulni a faktor beadását. Ilyenkor sérülés, vérzés esetén a faktor kéznél van, s a gyógyszer legrövidebb időn belül beadható. Alkalmazható emellett profilaxisként utazás, sporttevékenység vagy kisebb beavatkozás előtt. Az otthoni kezelés elkezdését mindig képzés előzi meg, melynek során a beteg és családtagjai megtanulják, hogyan kell elkészíteni és beadni az injekciót, mi a teendő szövődmény esetén, és hogyan kell kezelni a veszélyes hulladékot. Az otthoni kezelés nem csak szabadságot, de egyben felelősséget is jelent a beteg és családja számára, meg kell tanulni, melyek a potenciálisan életveszélyes vérzések, mikor az első faktorpótló adag beadása után azonnal jelentkezni kell a gondozó központban.

Együtt élni a vérzékenységgel

A korszerű kezelési módok mellett ma már lényegesen könnyebb a Willebrand-betegek élete. Az otthoni kezelés jelentősen javítja a betegek életminőségét, általa a betegek jóval nagyobb szabadságot élveznek, életvitelük sokkal kevésbé korlátozott. Fontos, hogy a willebrandos gyermekek is úgy nőjenek fel mint egészséges társaik, önértékelésüket ne befolyásolja a betegség. Sokszor gondot jelenthet, hogy az óvodában vagy az iskolában keveset tudnak a betegségről, ezért aggódnak a gondozók, tanítók, ha vérzékeny gyereket bízhatnak a gondjaikra. Megfelelő tájékoztatással segíteni lehet ezen a problémán, így a gyermeket nem rekesztik ki a többi gyermekkel folytatott közös programokból.

Fizikai aktivitás néhány formája nem ajánlott a willebrandos betegeknek: azok a sportok, illetve tevékenységek nem ajánlottak, ahol fokozott a sérülés, az elesés, az elcsúszás vagy a fejsérülés kialakulásának kockázata. E szempontokat körültekintően kell figyelembe venni sportoláskor vagy a pályaválasztáskor.

A gyermeknek ajánlható sportok: úszás, kerékpározás, túrázás, sífutás, asztalitenisz stb. Nagyon fontos, hogy engedjük a gyermekeket sportolni, hiszen ez elengedhetetlen a teljes és egészséges élethez, továbbá a jól fejlett izomzat véd a mindennapok sérüléseitől is. Sérülésveszély miatt nem ajánlottak a küzdősportok és a rögbi, továbbá a nehéz fizikai aktivitást igénylő sportok extrém formái. Hasonlóan a sportokhoz a pályaválasztásnál is kerülni kell a sérülésveszéllyel

vagy az erős fizikai terheléssel járó foglalkozásokat. A von Willebrand-betegség a gyermek szellemi fejlődését nem befolyásolja, ezért fontos, hogy jó tanulmányi eredmény elérésére buzdítsuk az iskolában, mely a gyermek önértékelését, későbbi továbbtanulását és pályaválasztási lehetőségeit pozitívan befolyásolhatja.

Utazás

A vérzékeny betegek szabadon, korlátozás nélkül utazhatnak, érdemes azonban olyan helyre menni, ahol szükség esetén biztosított a megfelelő orvosi ellátás. Utazás előtt feltétlenül tájékozódni kell a helyi hemofília központ elérhetőségéről, hogy adott esetben kapcsolatba lehessen lépni vele. Szükség esetén a faktorkoncentrátumnak rendelkezésre kell állnia. Szállításkor tisztában kell lenni a készítmény eltarthatóságával, a tárolási hőmérséklettel és a lejáratú idővel, ezek az információk a készítmény dobozán olvashatók. Utazáskor mindenképpen vinni kell a gondozási könyvet, mely tartalmazza a betegség megnevezését, az esetleges társbetegségeket, az alkalmazott kezelést és gyógyszereket. Emellett szükség van az adott országban érvényes betegbiztosításra is. Utazás előtt érdemes felkeresni a kezelőorvost és egyeztetni vele az utazáshoz szükséges teendőket.

Gyógyszerek, műtét, központok

A willebrandos betegek nem szedhetnek olyan gyógyszert, mely a fennálló alvadási zavart tovább fokozza. Ezzel a betegeknek, szülőknek és közvetlen környezetüknek tisztában kell lennie, illetve egyéb



orvosi vizsgálatok során tájékoztatniuk kell az orvost az alapgyógyszerekről. A tiltott gyógyszerek listáját a betegek gondozási naplója tartalmazza.

Megfelelő faktorpótlás mellett a willebrandos betegek műtéti kockázata alig magasabb a normális véralvadású személyekénél. A műtét során elengedhetetlenül fontos azonban a pontosan előkészített faktorpótlás, valamint a gondos szakorvosi felügyelet biztosítása. Fontos, hogy a beavatkozások megfelelő felkészültséggel rendelkező központokban történjenek.

A von Willebrand-kór ritka betegség, a betegek ellátása speciális ismereteket igényel. A betegek ellátása ezért szakosodott központokban történik, ahol nemcsak a betegség kezelése zajlik, hanem

a szakemberek tanácsaikkal segíthetik a betegek életvezetését, napi problémáik megoldását is.

Kiemelten fontos szerepe van a betegszervezetnek is. A Magyar Hemofília Egyesület 1990. óta támogatja a különféle vérzékenységben szenvedő betegeket és családjaikat, tájékoztató anyagokkal segít minél több és korszerűbb információt átadni a vérzékeny betegtársaknak, többféle kommunikációs csatornát tart fenn – honlap (www.mhe.hu), közösségi oldalak, Vérzékenyek Lapja, hemofília-füzetek –, valamint rendezvényekkel formálja a vérzékeny közösség életét és gyarapítja a betegek ismereteit. Gyermekeknek és fiataloknak rendezett nyári táborokban lehetőség van az öninjekciózás módjának és a betegséggel kapcsolatos ismeretek elsajátítására, valamint a betegek és gondozók közösséggé formálására.



Magyar Hemofília Egyesület

A Magyar Hemofília Egyesület a hemofiliás és az egyéb vérzékenységen szenvedő betegek 1990-ben alapított, közhasznú, 560 taglétszámú országos érdekvédelmi társadalmi szervezete, a Hemofília Világszövetség és az Európai Hemofília Konzorcium nemzeti tagszervezete és hivatalos magyarországi képviselője.

A Magyar Hemofília Egyesület több mint két évtizede az orvostársadalommal együttműködve fejti ki tevékenységét az országosan egységes, egyenlő esélyeket biztosító, európai standardoknak megfelelő magas színvonalú, biztonságos faktorellátás és hemofília-gondozás megteremtése, valamint a betegek, az orvosok és a magyar társadalom felvilágosítása és képzése érdekében. Az egyesületnek fontos szerepe volt a vírusmentes véralvadási faktorkészítmények hazai bevezetésében, a megelőző kezelés (profilaxis) elfogadtatásában, az otthoni kezelés bevezetésében, és a legbiztonságosabbnak tartott rekombináns készítmények térnyerésében.

1997 óta szakmai és egyesületi híreket tartalmazó ingyenes folyóiratot adunk ki Vérezékenyek Lapja címmel, többnyelvű információs honlapot tartunk fenn, tájékoztató füzeteket, könyvet jelentetünk meg, valamint felvilágosító és prevenciós programokban veszünk részt.

1992-től ingyenes kéthetes nyári tábort szervezünk vérzékeny gyerekeknek, mely programban eddig több mint 600-an vettek részt. A Magyar Hemofília Egyesület munkájában mindenki társadalmi munkában, önkéntesként vesz részt.

Magyar Hemofília Egyesület

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

Telefonszám: 06 30 570-4804



A kiadvány támogatója:

octapharma