

Najczęściej występujące skazy krwotoczne

Magdalena Górską-Kosicka
Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób
Wewnętrznych IHiT Warszawa

Warszawa 17.12.2015

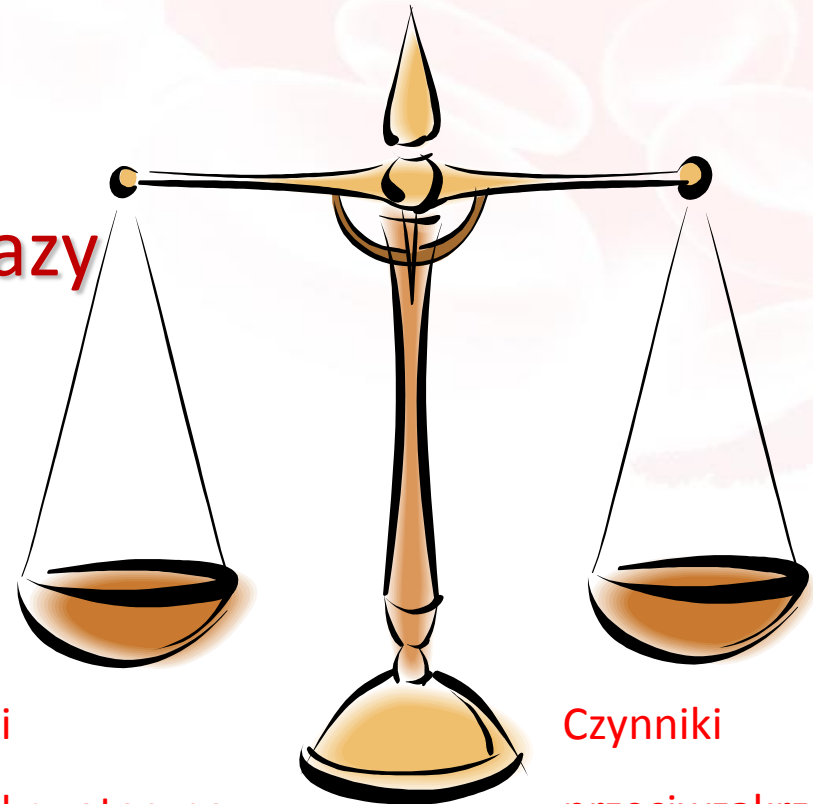
Hemostaza

Zespół procesów fizjologicznych które zapewniają:

- hamowanie krwawienia po przerwaniu ciągłości ścian naczyń krwionośnych
- szczelność łożyska naczyniowego
- płynność krwi krążącej

Elementy układu hemostazy

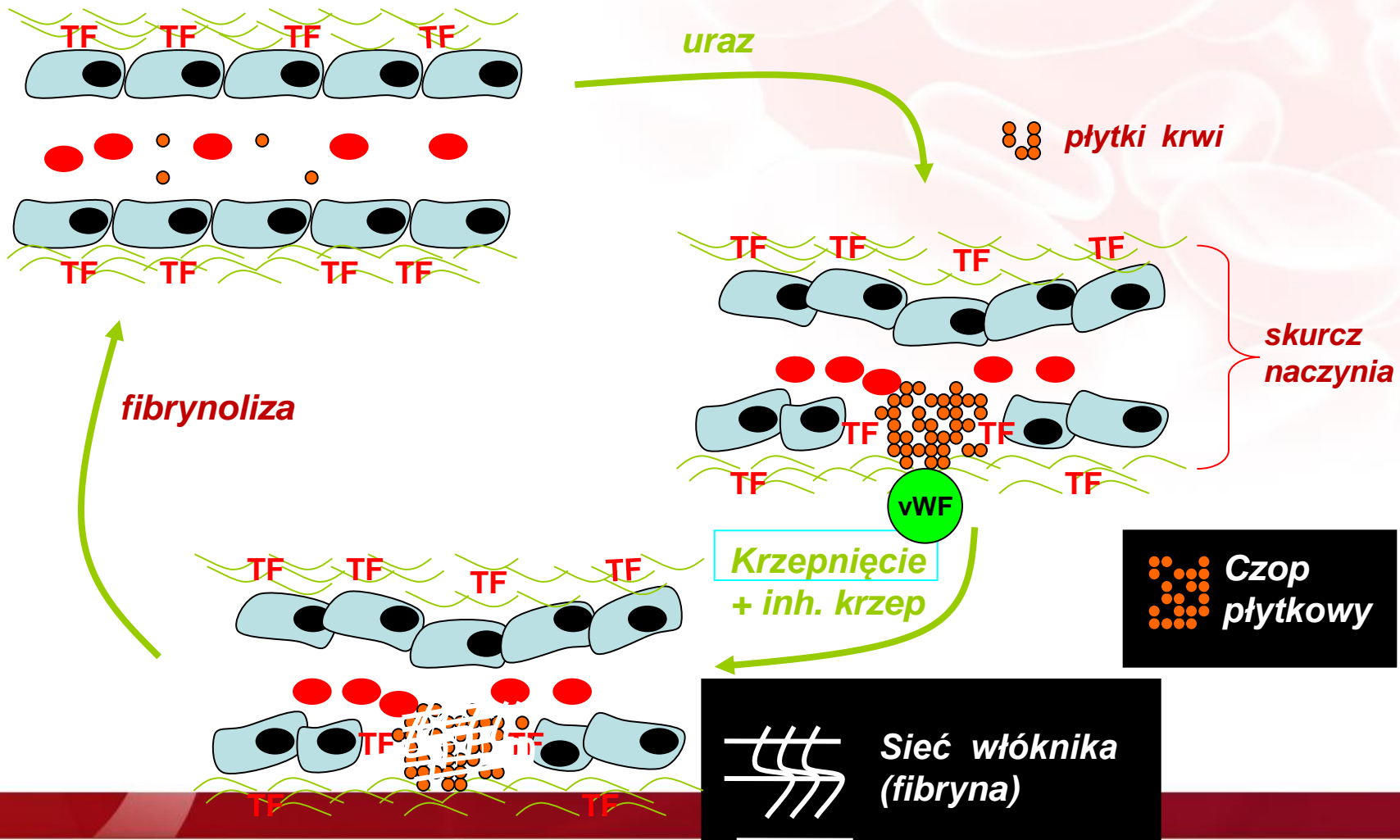
- ściana naczyń krwionośnych
- płytki krwi
- osoczowe czynniki krzepnięcia
- endogenne inhibitory krzepnięcia
- układ fibrynolizy



Czynniki
przeciwwkrwotoczne

Czynniki
przeciwzkrzepowe

Mechanizmy hemostazy



Zaburzenia hemostazy

- skazy krwotoczne naczyniowe

- zaburzenia płytek krwi

- zaburzenia krzepnięcia krwi
(czynniki krzepnięcia,
inhibitory krzepnięcia)

- zaburzenia fibrynolizy

małopłytkowości

nadpłytkowości

trombocytopatie

zakrzepica

skazy krwotoczne

zakrzepica

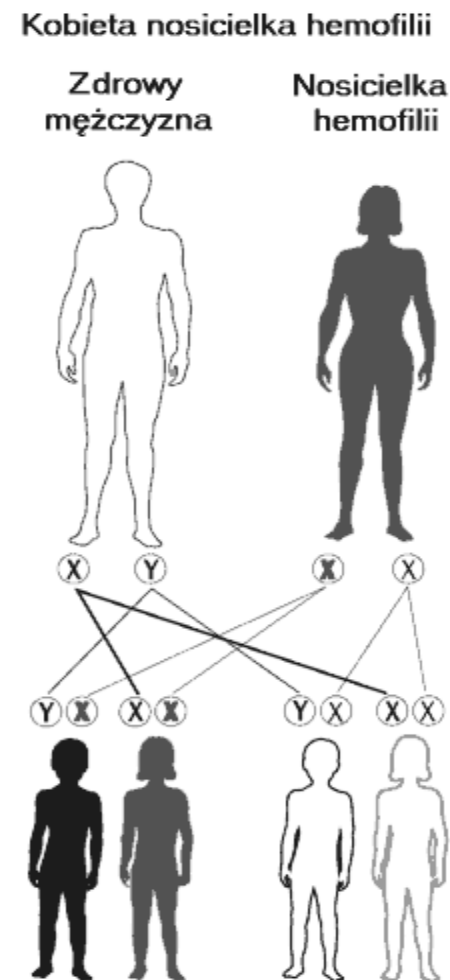
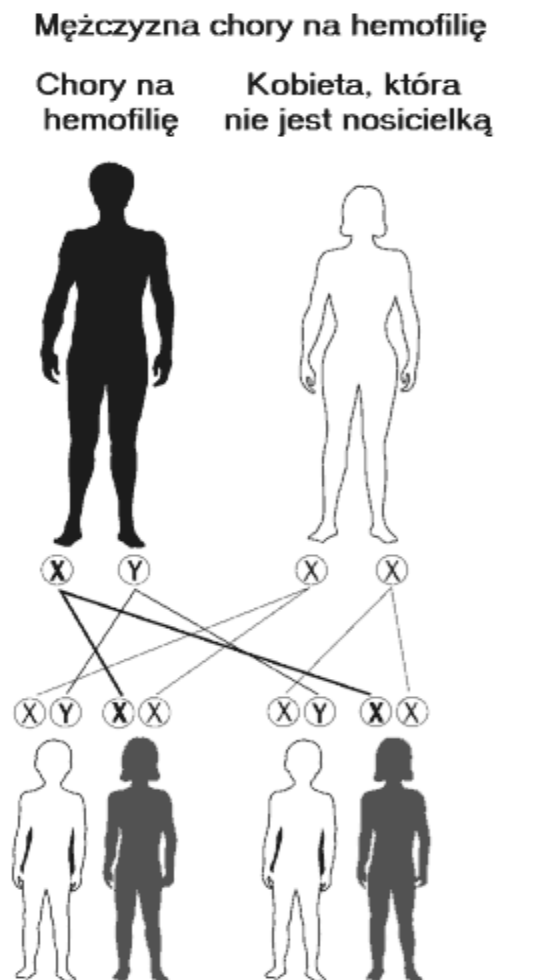
skazy krwotoczne

Hemofilia

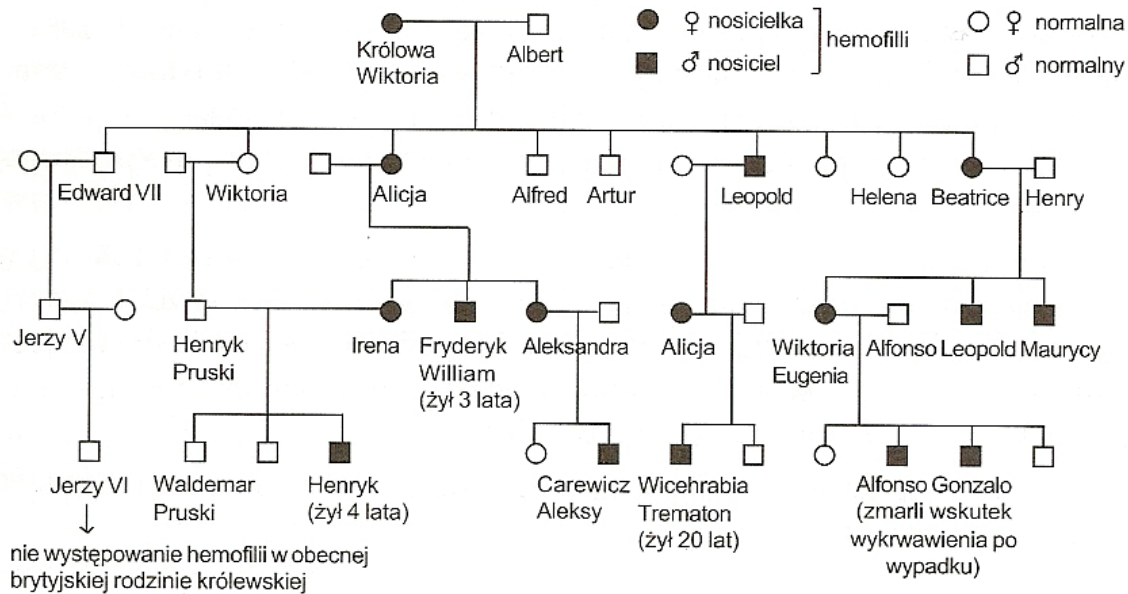


Hemofilia

- **hemofilia A**
 - ✓ niedobór cz. VIII
 - ✓ 1:5-10 tys. męskich noworodków
- **hemofilia B**
 - ✓ niedobór cz. IX
 - ✓ 1:30 tys. męskich noworodków
- **dziedziczenie sprzężone płcią**
 - ✓ chorują mężczyźni, kobiety nosicielki
- w Polsce 2 717 osób



Hemofilia – choroba królewska



Hemofilia

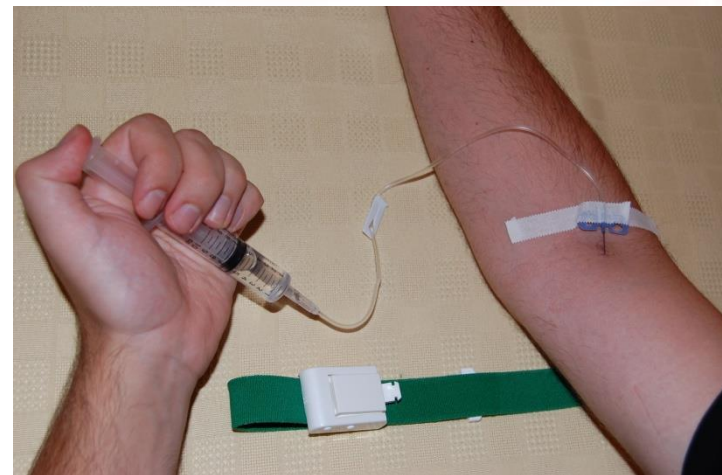
- **postacie:**
 - ✓ ciężka (samoistne wylewy do stawów, tkanek miękkich, CUN)
 - ✓ umiarkowana
 - ✓ łagodna (krwawienia po urazach i zabiegach)
- **rozpoznanie:**
 - ✓ objawy
 - ✓ wywiad rodzinny
 - ✓ wydłużone APTT w koagulogramie
 - ✓ obniżona aktywność cz. VIII/cz. IX
 - ✓ wykrycie mutacji sprawczej



Hemofilia - leczenie

- choroba nieuleczalna
- cele leczenia:
 - ✓ zapobieganie samoistnym i pourazowym krwawieniom (profilaktyka)
 - ✓ zwalczanie ostrych epizodów krwotocznych (leczenie na żądanie)
- leki:
 - ✓ osoczopochodne koncentraty cz. VIII/ cz. IX
 - ✓ rekombinowane koncentraty cz. VIII/ cz. IX
 - ✓ desmopresyna (DDAVP) w łagodnej hemofilii A

leczenie domowe
koncentraty podawane dożylnie



Hemofilia powikłana inhibitorem

- inhibitor (krążący antykoagulant) – przeciwciało znoszące aktywność podawanego koncentratu cz. VIII / cz. IX
- **nie wpływa** na zwiększenie częstości krwawień , ale znacznie utrudnia leczenie – **nieskuteczność** koncentratów cz. VIII / cz. IX
- leczenie krwawień koncentraty omijające inhibitor – **rFVIIa , aPCC**
- gorszy dostęp do leków, brak możliwości laboratoryjnego monitorowania skuteczności leczenia
- nadrzędny cel – eliminacja inhibitora – indukcja immunotolerancji

Hemofilia

Polska

artropatia, WZW , choroby wieku starszego

Europa Zach., USA, Kanada

WZW , HIV, choroby wieku starszego



Polska

- 5,039 j.m. cz. VIII/mieszkańca
- rekombinowane koncentraty tylko dla najmłodszych dzieci
- domowe dostawy koncentratów tylko dla dzieci
- brak możliwości profilaktyki krwawień u chorych z inhibitorem
- ograniczony dostęp do specjalistycznej opieki medycznej
- ✓ niewielki odsetek leczonych przeciw wzw
- ✓ trudności w leczeniu operacyjnym (chirurgia, urologia, ortopedia)

Europa Zach., USA, Kanada

- Węgry 8,4 j.m. cz. VIII/mieszkańca
- Słowacja 6,3 j.m. cz. VIII/mieszkańca
- Francja 7,09 j.m. cz. VIII/mieszkańca
- powszechny dostęp do rekombinowanych koncentratów
- domowe dostawy
- zarejestrowane przez FDA czynniki o przedłużonym czasie działania:
 - ✓ 03.2014r - Alprolix (Biogen) - cz. IX z fragmentem Fc immunoglobuliny
 - ✓ 06.2014r – Eloctate (Biogen) – cz. VIII z fragmentem Fc immunoglobuliny
 - ✓ 11.2015r – Adynovate (Baxalta) – pegylowany cz. VIII

Przyszłość leczenia hemofilii

- koncentraty o **przedłużonym czasie działania** (sprzężenie cząsteczki z glikolem polietylenowym, albuminą, fragmentem Fc immunoglobuliny)
- terapia genowa - w hemofilii B pierwsze zadawalające rezultaty

Badania in vitro/ na zwierzętach

- nowe cząstki aktywujące kaskadę krzepnięcia z pominięciem cz. VIII/cz. IX
- ✓ zwiększenie generacji trombiny poprzez hamowanie naturalnych antykoagulantów (min inhibitory białka C, antytrombiny)
- ✓ hamowanie fibrynolizy
- ✓ nowe koncentraty omijające inhibitor (aktywny cz. X, aktywny cz.V, biosepcyficzne przeciwciąło dla cz. IX i cz. X)

CHOROBA VON WILLEBRANDA (vWD) OGÓLNE INFORMACJE

Najczęstsza wrodzona
skaza krwotoczna

0,6-1,3% populacji, objawowa 1:10000
niedobór lub zaburzenie funkcji vWF

cz. von Willebranda:

- pośredniczy w przyleganiu płytek do ściany naczynia oraz ich zlepianiu się między sobą
- chroni cz. VIII przed rozkładem

CHOROBA VON WILLEBRANDA TYPY

- ◆ chorują mężczyźni i kobiety
- ◆ w większości przypadków łagodny przebieg
- ◆ zmienny obraz kliniczny, nawet w obrębie tej samej rodziny

TYP 1

łagodny, **60-80% chorych**
niewielki ilościowy niedobór vWF

TYP 2

zwykle łagodny, **10-30% chorych**
jakościowe defekty vWF (4 podtypy)

TYP 3

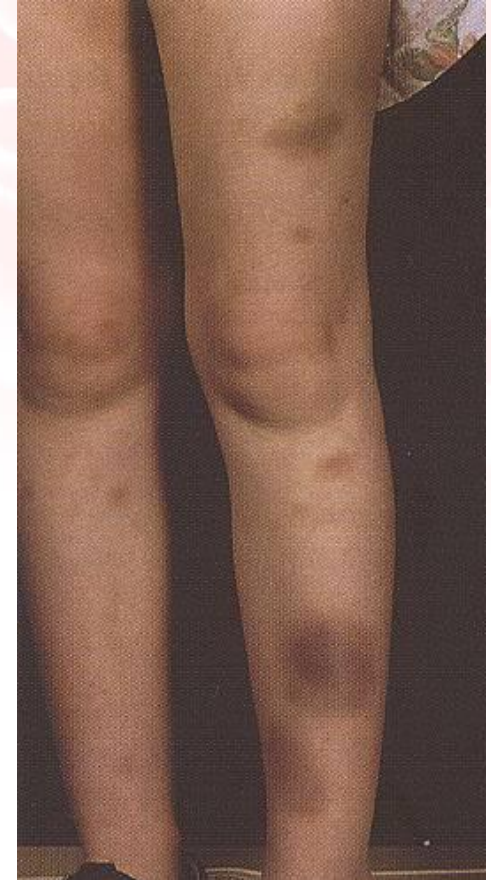
ciężki, **1-5% chorych**
znaczny ilościowy niedobór vWF

OBJAWY CHOROBY VON WILLEBRANDA

- krwawienia skórno-słuzówkowe
- krwotoczne miesiączki**
- krwotoki po ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych, urazach
- wylewy krwi do stawów, mięśni, krwotoki z przewodu pokarmowego (postać ciężka, typ 3)

prawidłowe wyniki badań przesiewowych układu hemostazy nie wykluczają vWD

APTT – N lub \uparrow , cz. VIII – N lub \downarrow , cz. von Willebranda - \downarrow



LECZENIE KRWAWIEŃ W CHOROBY VON WILLEBRANDA

- desmopresyna (DDAVP) dożylna, **donosowa**– z wyboru w t. 1, skuteczna w części przypadków typu 2, nieskuteczna w t. 3
- koncentrat cz. VIII z cz. von Willebranda (**osoczopochodny**)
- leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy), złożone estrogenowo-progestronowe doustne środki antykoncepcyjne przy obfitych miesiączkach
- leczenie domowe, profilaktyka - tylko w najcięższych przypadkach



CHOROBA VON WILLEBRANDA SYTUACJA NA ŚWIECIE

- 08.12.2015r – USA zarejestrowany **pierwszy rekombinowany** koncentrat cz. von Willebranda – Vonvendi (Baxalta)
- badania nad stworzeniem koncentratów o przedłużonym czasie działania
- terapia genowa - próby przedkliniczne w typie 3

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)

- nabyta choroba immunologiczna charakteryzująca się **izolowaną małopłytkowością** (PLT < 100 G/L), bez znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością
- produkcja **przeciwciał przeciwplatek** prowadząca do niszczenia płytek krwi (głównie w śledzionie)
- wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości
- w Polsce 3,5:100 000; w USA 5,8-6,6:100 000

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna

- objawy: krwawienia, **wybroczyny**, podbiegnięcia krwawe
- okresy remisji, **skłonność do nawrotów**



Leczenie

- cel: **zabezpieczenie przed niebezpiecznym krwawieniem** poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby PLT
- chorzy z PLT > 30 G/L, bez cech skazy krwotocznej zwykle nie wymagają leczenia
- **leki:**
 - ✓ glikokortykosteroidy (prednison, deksametazon, metyprednisolon)
 - ✓ immunoglobuliny, immunoglobulina anty-D
 - ✓ usunięcie śledziony
 - ✓ leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid) – wada późny efekt działania , ryzyko powikłań infekcyjnych
 - ✓ rytuxymab (przeciwciało monoklonalne anty-CD20)
 - ✓ agoniści receptora dla trombopoetyny (eltrombopag, romiplostyn)

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna

Sytuacja w Polsce

- największy problem oporność na leczenie
- brak dostępu do rytuksymabu, agonistów receptora dla trombopoetyny, immunoglobuliny anty-D (niefinansowane przez NFZ)

Nowe leki w badaniach klinicznych

- blokowanie autoreaktywnych limfocytów T - **toralizumab**, **ruplizumab** (anty-CD 154)
- blokowanie receptorów makrofagów - **rozrolimupab** (25 rekombinowanych przeciwciał anty-RhD), **SM101** (inhibitor Fc gamma receptora)
- nowi agoniści receptora dla trmbopoetyny – **avatrombopag**
- cząstki cytoprotekcyjne - **amifostina**



Dziękuję za uwagę!

