Pärilikud veritsushaigused

Marju Hein
TÜK Hematoloogia-onkoloogia kliinik
29.05.2015

Tartu Ülikooli Kliinikum

Hemofiilia

- X-liiteline retsessiivne veritsushaigus
- Esineb 1:10 000 mehe kohta
- Varem laste ja noorukite haigus
  - XIX saj raske hemofiilia korral oodatav eluiga 14 aastat
  - 1990ndad – keskmine eluiga raske hemofiilia esinemisel 63a, kerge vormi korral 74a
- A ja B hemofiilia kliinilise pildi alusel teineteisest eristamatud

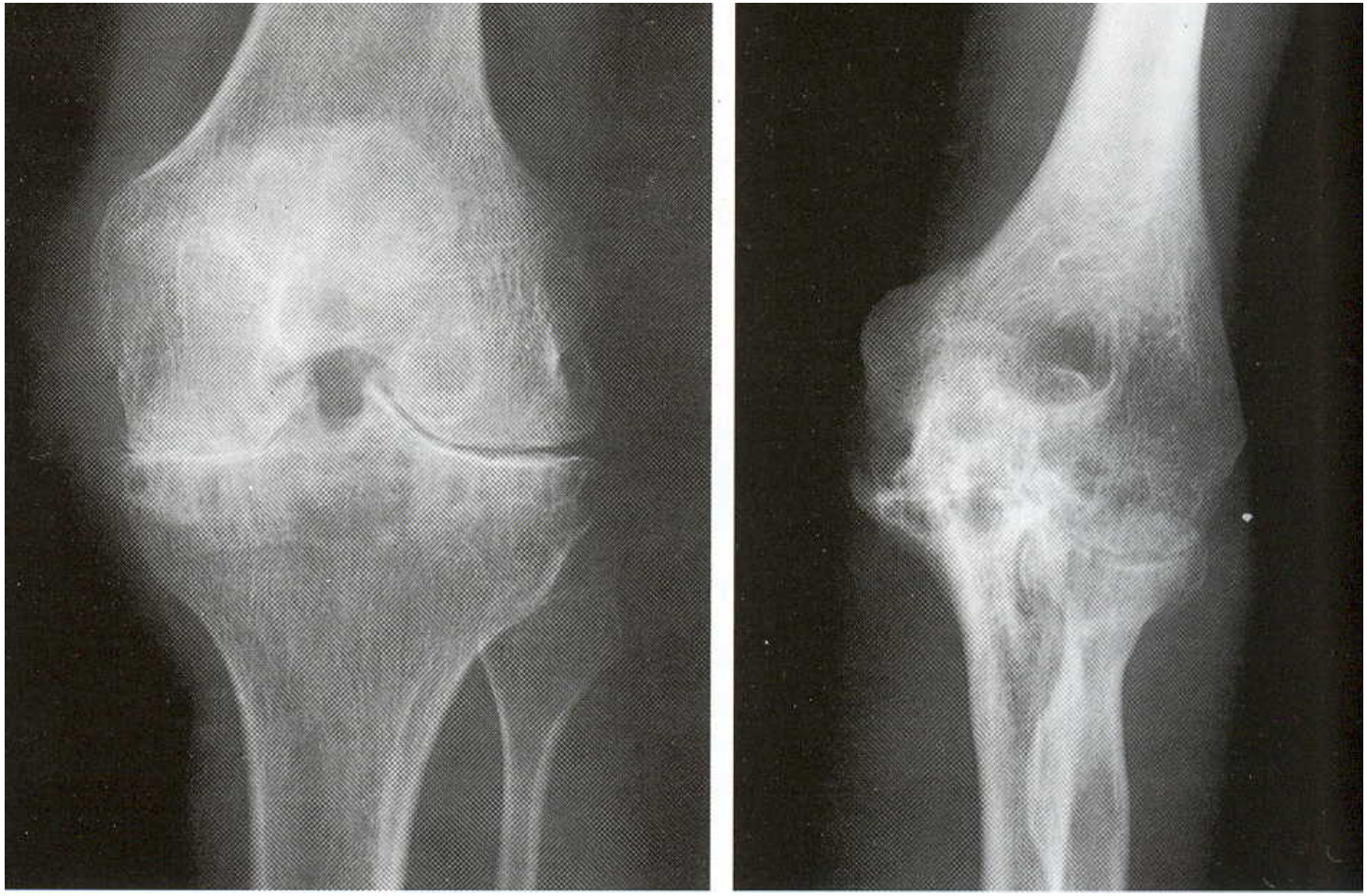
Hemofiilia diagnoosimine

- Keskmine vanus diagnoosimisel
  - raske hemofiilia - 9 kuud
  - mõõdukas hemofiilia - 22 kuud
  - kerge hemofiilia - 3...14 aastaselt või hiljem
- Sümptomid raske hemofiilia diagnoosimisel
  - veritsus pehmetesse kudedesse
  - veritsus seoses punktsiooni, süstimise või kirurgilise manipulatsiooniga
  - suuõõne veritsus
- Laboratoorne diagnostika
  - APTT pikenenud; teised skriiningtestid korras
  - FVIII / FIX vähenenud koagulantne aktiivsus

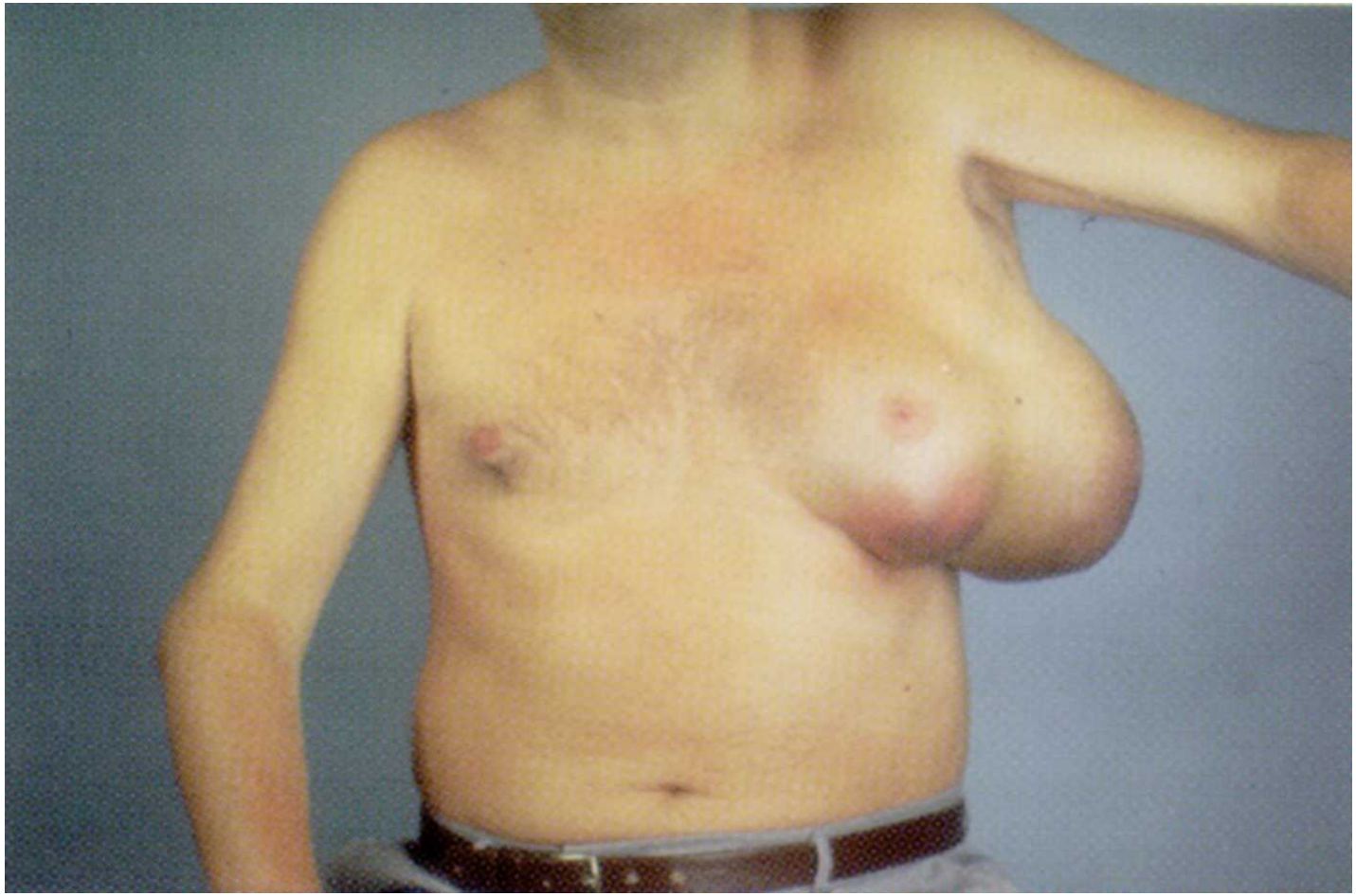
Hemofiilia raskusasted

Raske	Mõõdukas	Kerge
FVIII:C; FIX:C <1%	FVIII:C; FIX:C 1- 5%	FVIII:C; FIX:C 6-40%
Spontaansed veritsused, peamiselt liigestesse ja lihastesse	Suur veritsus väikeste traumade ja operatsioonide korral, harva spontaansed verejooksud	Veritsus suure trauma või operatsiooni korral

Hemofiilia: hemorraagia põlveliigesesse



Hemofiiliast põhjustatud artropaatia



Pseudotuumor hemofiiliahaigel:
korduvad verejooksud pehmetesse kudedesse

Hemofiilia ja naised

~30% geenikandjatel madal faktori koagulantne aktiivsus

Kliiniline pilt nagu kerge või mõõduka hemofiilia korral

- Postoperatiivne veritsus
- Hambaekstraktsiooni järgne veritsus
- Menorraagia
- Veritsus sünnitusel ja postnataalperioodis

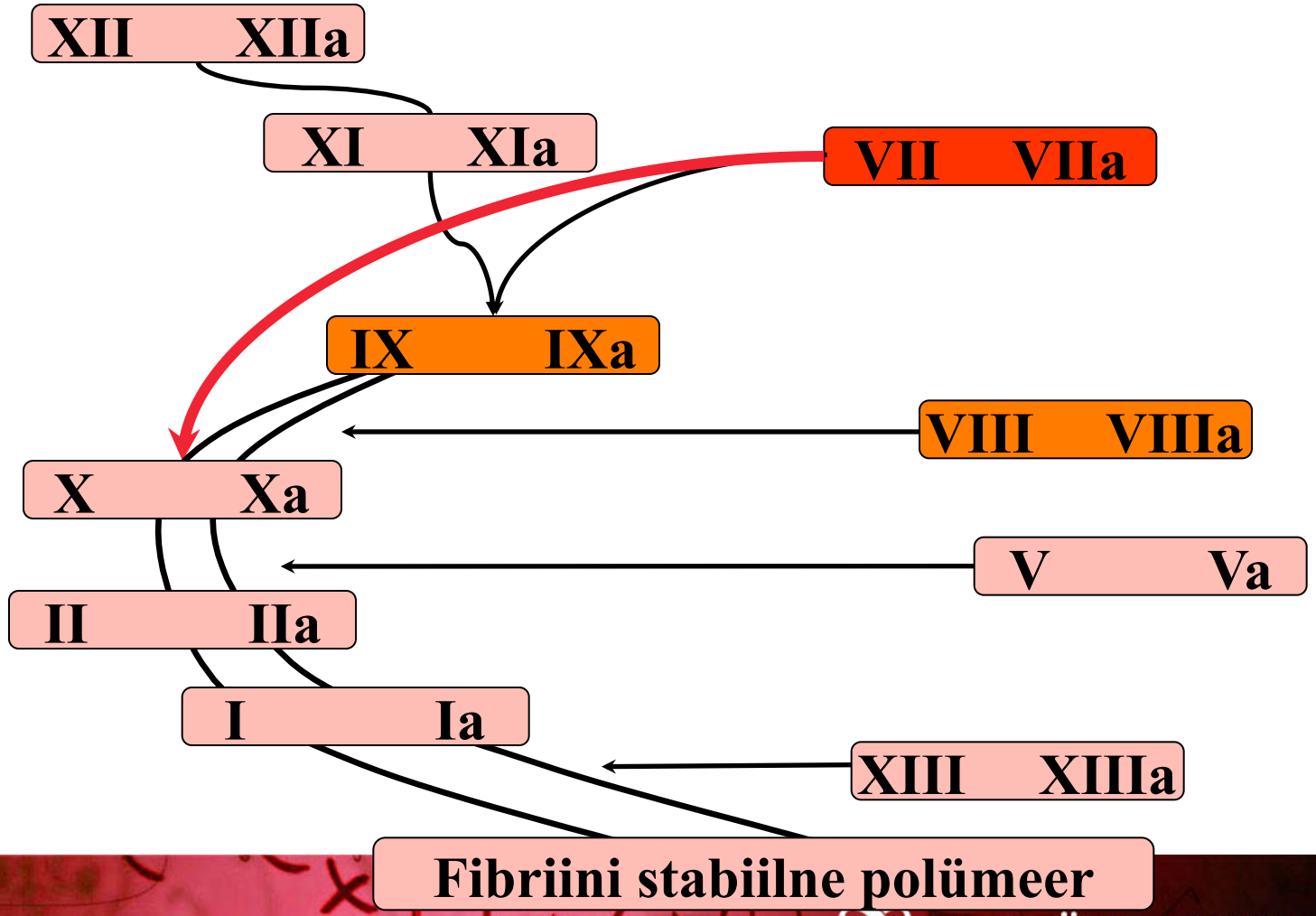
Hemofiilia ravi põhimõtted

- Veritsuse ravi alustada võimalikult kiiresti faktorikontsentraadi ja antifibrinolüütilise preparaadiga
- Faktorikontsentraat
  - Hüübimisfaktori kontsentraadi 1 TÜ koagulantne aktiivsus vastab 1ml värske normaalse plasma koagulantsele aktiivsusele
- Hemostaasi saavutamiseks vajalik hüübimisfaktori tase veres
  - Kerge veritsus - minimaalselt 40%
  - Tõsine veritsus ja kirurgilised operatsioonid - esialgu 50...100%, järgnevalt 40...50% normist; ravi kestus 7...14 päeva
- Antifibrinolüütiline ravi
  - Traneksaamhape

Hüübimisfaktorite inhibiitorid

- Alloantikehad
- Leitakse 8...20% hemofiilia A, 2...6% hemofiilia B korral
- Veritsuste ravi
  - desmopressiin FVIII inhibiitorite korral, kui nende tase on madal
  - suured faktori kontsentraadi annused
  - aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentraat FVIII inhibiitorite korral (FEIBA)
  - rekombinantne aktiveeritud VII faktor (NovoSeven)

“Möödaminev” ravim



Teised pärilikud hüübimisfaktorite defitsiidid

- XI faktori puudulikkus (hemofiilia C)
  - kerge kuni mõõdukas veritsus, pikk APTT
  - raviks värskelt külmutatud plasma
- FII, FV, FVII, FX ja kombineeritud faktorite defitsiidid
  - mõõdukas kuni raske veritsus
  - raviks faktorikontsentraat või värskelt külmutatud plasma

Omandatud A hemofiilia: hemartroosid, veritsus pehmetesse kudedesse

Von Willebrandi tõbi

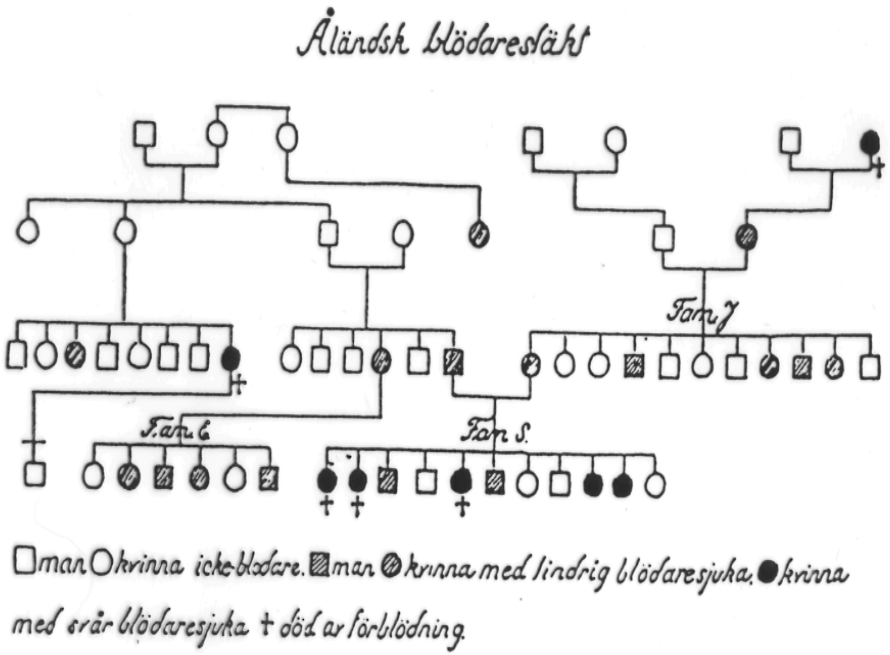


Fig. 1. From the original family by von Willebrand in 1926

- 1926 kirjeldas Erik von Willebrand pärilikku haigust- “pseudohemofiiliat”
- 66 sugulasest 23 “veritsejat” (16 naist, 7 meest)
- Probleemiks ninaveritsused, vererohked menstruatsioonid
- Veritsusaeg Duke järgi üle 2 tunni

Von Willebrandi tõbi

- Autosomaalne pärilik veritsushaigus, esinemissagedus 1 : 8000
- Von Willebrandi faktor
  - osaleb primaarses hemostaasis
  - stabiliseerib FVIII takistades selle kiiret lammutamist veres
- Domineerib limaskestade veritsus
  - ninaverejooksud, igemete veritsus, menorraagia, suur verekaotus hamba ekstraktsioonil, kirurgilistel protseduuridel, sünnitusjärgselt
- Raske haigusvormi korral hematoomid, hemartroosid
- Veritsusaeg pikenenud, vWf madal, ristotsetiin-testid patoloogilised

Von Willebrandi tõve klassifikatsioon

Tüüp 1

- VWF osaline kvantitatiivne defitsiit (dominantne)

Tüüp 2

- VWF kvalitatiivne defitsiit (dominantne, harva retsessiivne)
- alatüübid 2A, 2B, 2M, 2N

Tüüp 3

- VWF täielik kvantitatiivne defitsiit (retsessiivne)

Von Willebrandi tõve ravi

- Antifibrinolüütiline ravi
  - Traneksaamhape, aminokaproehape
- Endogeense hemostaasi stimuleerimine
  - Desmopressiin (DDAVP)
    - tõstab FVIII ja vWF taset 3...5 korda
    - 0,3 μg/kg s/c või i/v 12 tunni järel kuni 3 korda
    - ei sobi vW tõve raske vormi korral
- Asendusravi plasma derivaatidega
    - Von Willebrandi faktori kontsentraat 50...60 IU/kg 12 tunni järel
    - Krüopretsipitaat 10...12 kotti (1 kott 100 IU) 12 tunni järel
    - Värskelt külmutatud plasma

Hematoom i/m ravimi manustamisest von Willebrandi tõve raske vormiga patsiendile

Riskitegur - Hemofiilia

K | 49 a
Isikuandmed | Meditsiinilised andmed | HJ koondandmed

Haigusjuht: 20090326-49060 Külastus: 01-41-21989

Anamnees/... Leid | Päevik | Diagnoosid | Dokumendid | Saatekirjad ja vastused | Analüüside risttabel | Analüüside tellimine | Retseptid | Töövõimetus... | Epikriis

Päeva kanded

Päeva kanded

Päeviku kannete nimekiri

Päeva kanded | Kõik päeviku sissekanded

Eelmine päev | teisipäev, 26. mai 2015 | Järgmine päev

Kuvatakse kirjed 1-1 [Kokku 1]

Ajahetk	Arst	Päeviku kanne	Filter

K. | 49 a
Isikuandmed | Meditsiinilised andmed | HJ koondandmed

Haigusjuht: 20090326-49060 Külastus: 01-41-21989

Patsiendi olulised meditsiinilised andmed — Vaata kõiki

Riskitegurid ● Hemofiilia.

Anamne Leid | Saatekirjad ja vastused | Analüüside risttabel | Analüüside tellimine | Retseptid | Töövõimetus... | Epikriis

Päeva kanded

Päeva kanded

Päeviku kannete nimekiri

Päeva kanded | Kõik päeviku sissekanded

Eelmine päev | teisipäev, 26. mai 2015 | Järgmine päev

Kuvatakse kirjed 1-1 [Kokku 1]

Ajahetk	Arst	Päeviku kanne	Filter

SA TÜK Juhtimissüsteemi dokumendid

- JKL-153

  Vältimatu abi hemofiilia ja von Willebrandi tõve korral
- JKL-154

  Hemofiilia ja von Willebrandi tõve raske vormiga patsientide käsitlemise juhis erakorralisel pöördumisel Tartu Ülikooli Kliinikumi

JKL-153

VÄLTIMATU ABI HEMOFIILIA JA VON WILLEBRANDI TÕVE KORRAL

ESIMESEKS TEGEVUSEKS VERITSUSE KAHTLUSEGA PÖÖRDUVA HEMOFIILIA VÕI VON WILLEBRANDI TÕVEGA PATSIENDI PUHUL ON SPETSIIFILISE HÜÜBIMISFAKTORI MANUSTAMINE

- **Kohene triaaž ja seisundi kliiniline hindamine**
- **Ravi kõigepealt, seejärel uuringud – „Esimesena FAKTOR“**
- Määra kindlaks veritsuse raskusaste
- Arvestada tuleb asjaoluga, et pea, lülisamba, kõhuõõne või vaagna piirkonna veritsus võib olla esialgu varjatud, kuid potensiaalselt eluohtlik
- Helista valvehematoloogile tel. 53319563
- Keelatud on invasiivsed protseduurid ilma eelneva faktori manustamiseta
- Patsient või tema lähedane inimene võivad olla kõige olulisemad info saamiseks, seega küsitle senise kasutatava ravimi osas
- **Keelatud** on **intramuskulaarsed** süstid ja **aspiriin**

Elu-/ jäset-ohustavad veritsused

- Pea (intrakraniaalne) ja kael
- Rindkere, kõht, vaagen, lülisammas
- M.iliopsoas ja puus
- Massiivne vaginaalne verejooks
- Raske trauma
- Verejooks jäsemesse vedelikuloožisündroomiga

Keskmised / väiksemad veritsused

- Ninaveritsus
- Suuõõne veritsus (sh igemed)
- Liigeseveritsus
- Menorraagia
- Nahamarrastus

Ravi elu- / jäset-ohustava veritsuse korral

JKL-153

Patsient peab saama koheselt ravi

- **Hemofiilia A**

  VIII faktori kontsentraat 40 – 50 TÜ/kg iv süstina;

  järgmine annus 4 tunni pärast
- **Hemofiilia B**

  IX faktori kontsentraat 80 – 100 TÜ/kg iv süstina;

  järgmine annus 8 tunni pärast
- **Von Willebrandi tõbi**

  von Willebrandi faktorit sisaldav FVIII kontsentraat 60 – 80 ristotsetiin kofaktori ühikut/kg iv süstina; järgmine annus 8 tunni pärast
- **FVIII või FIX vastaste antikehadega – inhibiitoritega** rekombinantne FVIIa kontsentraat (NovoSeven) 90-100 mikrog/kg iv iga 2 tunni järel või aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentraat (FEIBA) 75-100 TÜ/kg iv; järgmine FEIBA annus 6 tunni pärast

Ravi keskmiste / väiksemate veritsuste korral

JKL-153

Patsient peab ravi saama esimese 30 minuti jooksul

- **Hemofiilia A**

  FVIII kontsentraat 20 – 30 TÜ/kg iv; järgmine annus 6-8 tunni pärast
- **Hemofiilia B**

  F IX kontsentraat 40 – 60 TÜ/kg iv; järgmine 8 -12 tunni pärast
- **Von Willebrandi tõbi**

  desmopressiin 0,3mikrog/kg sc/iv 1. ja 2. tüübi korral;

  vWfaktorit sisaldav FVIII kontsentraat 60 – 80 ristotsetiin kofaktori ühikut/kg iv 3.tüübi korral või kui desmopressiin on efektitu
- Limaskestade veritsuse esinemisel lisaks traneksaamhape 25mg/kg po x 3 1-7 p. (vastunäidustatud hematuuria korral)
- **FVIII või FIX vastaste inhibiitoritega patsient**

  rFVIIa kontsentraat (NovoSeven) 90-100 mikrog/kg iga 2-3 tunni järel või aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentraat (FEIBA) 75-100 TÜ/kg; FEIBA järgmine annus 8-12 tunni pärast

HEMOFIILIA JA VON WILLEBRANDI TÕVE RASKE VORMIGA PATSIENTIDE KÄSITLEMISE JUHIS ERAKORRALISEL PÖÖRDUMISEL TARTU ÜLIKOOLI KLIINIKUMI

JKL-154

EESMÄRK

Tagada kaasasündinud hüübimishäiretega patsientidele viivitamatu ja asjakohaste meditsiiniliste teenuste tagamine nende erakorralisel pöördumisel Tartu Ülikooli Kliinikumi.

KEHTIVUS

Juhis kehtib kõikides Tartu Ülikooli Kliinikumi allüksustes.

VASTUTUS

Vastutus käesoleva juhise täitmisel on arstil, kelle poole patsient konkreetsel juhul pöördub.

Triaaž

- Triaaž peab olema kohene, kuna hüübimisfaktori kontsentraadi manustamise hilinemine mõjutab oluliselt hemofiiliaga isiku morbiidsust ja mortaalsust

Hindamine

VERITSUSE KAHTLUSE KORRAL TULEB ENNE IGASUGUSEID DIAGNOSTILISI TOIMINGUID KOHESELT MANUSTADA HÜÜBIMISFAKTORI KONTSENTRAATI

- Kahtlustatud veritsusepisoodi ravi rajaneb kliinilisel anamneesil; objektiivse uuringu leid on hemofiilia korral esineva veritsuse varajases faasis üldjuhul kõrvalekaldeta
- Raviotsused tuleks teha juba veritsusega seotud probleemi kahtlusel, mitte lähtuda selle dokumenteeritusest
- Uskuda tuleb patsienti või tema lähedast isikut - kui nad kahtlustavad varjatud veritsust eelneva kogemuse põhjal, tuleb manustada faktori kontsentraati
- Oluline on konsulteerida hematoloogiga, kuid see ei tohiks põhjustada faktori manustamises viivitust

Diagnostilised uuringud

- Hüübimisfaktori kontsentraati tuleb manustada enne igasuguseid veritsusprobleemi selgitamiseks tehtavaid uuringuid (röntgenuuring, KT jne.), eriti pea trauma või intrakraniaalse hemorraagia kahtlusel
- Hemofiiliaga patsientidele, kelle haigestumine nõuab invasiivseid protseduure (lumbaalpunktsioon, arteri punktsioon jne.) või kirurgilist sekkumist, tuleb erakorralise meditsiini osakonnas eelnevalt manustada hüübimisfaktori kontsentraati

- Kui hemofiiliaga patsiendil on erakorralise meditsiini osakonda saabudes kodust kaasa võetud hüübimisfaktori kontsentraat, siis tuleb seda vajadusel kasutada; kui kontsentraati kaasas ei ole, siis saab seda ööpäevaringselt hematoloogia osakonnast
- Hüübimisfaktori kontsentraati tuleb manustada intravenoosse aeglase süstina 1-2 minuti jooksul
- Veenipunktsiooni peab teostama parima praktilise kogemusega meedik, kuna traumaatiline veenipunktsioon ja korduvad nõelatorked võivad põhjustada suurte hematoomide tekke, mis piirab edasist veenitee loomist
- Inhibiitoritega patsientide (veres esinevad FVIII või FIX vastased antikehad) raviotsuseid võib olla raskem teha, mistõttu tuleb koheselt konsulteerida hematoloogiga

- Kui erakorralist abi vajab veritsuse kahtlusega hemofiiliaga patsient, kelle hüübimisfaktori tase ei ole teada, tuleb tema oletatavaks faktori tasemeks võtta 0%
- Lihasesiseseid süsteid tuleb vältida; kui need on hädavajalikud, siis eelnevalt tuleb manustada hüübimisfaktori kontsentraati
- Parenteraalsed preparaadid tuleb manustada kas intravenoosselt või subkutaanselt, teetanuse vastase süsti saab teha subkutaanselt
- Aspiriin ja aspiriini sisaldavad ravimid on hemofiilia korral vastunäidustatud, mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid tuleb kasutada ettevaatusega; valuvaigistina sobib paratsetamool ja/või kodeiin

Hemofiilia situatsioon Eestis

- Hemofiilia A — **77** isikut
  - Raske vorm — 28
  - Mõõdukas — 18
  - Kerge — 31
- Hemofiilia B — **7** isikut
  - Raske vorm — 4
  - Kerge — 3
- Von Willebrandi tõbi — **86** isikut
  - Raske vorm — 2
- Inhibiitoritega patsiendid
  - 3 last, 3 täiskasvanut

Tänan!