

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a csecsemő- és gyermekkori haemophilia diagnosztikájáról, kezeléséről és gondozásáról

hatályos: 2016.12.22 -

2016. EüK. 22. szám

Típusa: klinikai egészségügyi szakmai irányelv

Azonosító: 002007

Érvényesség időtartama: 2020. 12. 31.

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat

Dr. Kardos Mária PhD, csecsemő-gyermekgyógyász és haematológus szakorvos osztályvezető főorvos, Mohácsi Kórház, Csecsemő-és Gyermekosztály, Mohács, fejlesztőcsoport kapcsolattartója, társszerző

Dr. Marosi Anikó, csecsemő-gyermekgyógyász és haematológus szakorvos, Heim Pál Gyermekkorház Budapest, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

2. Transzfuziológia és haematológia Tagozat

Dr. Kiss Csongor, csecsemő-gyermekgyógyász, hematológus, onkológus, Debreceni Egyetem Gyermekgyógyászati Intézet Gyermek Hematológiai-Onkológiai Tanszék tanszékvezető egyetemi tanár, véleményező

Prof. Dr. Vályi-Nagy István, belgyógyász, klinikai immunológus-allergológus, hematológus, onkológus, Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet főigazgatója, egyetemi magántanár, tagozatvezető, véleményező

3. Orvosi laboratórium Tagozat

Prof. Dr. Kappelmayer János, klinikai laboratóriumi vizsgálatok (általános orvos), laboratóriumi haematológus és immunológus, klinikai farmakológus, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet intézetvezető, egyetemi tanár, tagozatvezető, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

1. Magyar Hemofília Egyesület

Keszthelyi Zoltán elnök

2. Hemofiliások Baráti Köre

Csujka László, elnök

3. Hemofília Alapítvány

Petrikovszky Ottó elnök

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Egyéb szervezet megnevezése –

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Szakmai társaság megnevezése –

Független szakértő(k):

Dr. Gergely Lajos med. habil., egyetemi docens, hematológus és immunológus szakorvos, Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság vezetőségi tag, Debreceni Egyetem Klinikai Központ – Belgyógyászati Intézet – Hematológiai Tanszék, független szakértő

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden

esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör: vérzékenység

Ellátási folyamat szakasza(i): diagnosztika, kezelés, gondozás

Érintett ellátottak köre: veleszületett A és B haemophiliás csecsemők, gyermekek és fiatalok, veleszületett A és B inhibitoros haemophiliás csecsemők, gyermekek és fiatalok

Érintett ellátók köre

Szakterület: 0102 haematológia

0500 csecsemő- és gyermekgyógyászat

6101 transfuziológia,

5000 orvosi laboratóriumi diagnosztika

Egyéb specifikáció: nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

A gyermekkori haemophilia - azonosan a felnőttkorival - veleszületett örökletes véralvadási rendellenesség, melynek oka a VIII-as (FVIII) vagy IX-es (FIX) véralvadási faktor hiánya vagy csökkent biológiai aktivitása, amelyeket a véralvadási faktorokat kódoló X-kromoszóma hosszúkarján található génszakaszok mutációja eredményez. [1] A FVIII csökkent aktivitásán vagy hiányán alapuló vérzékenységet A haemophiliának, míg a FIX csökkent aktivitásán vagy hiányán alapuló betegséget B haemophiliának nevezzük.

A betegség kezelése a hiányzó véralvadási faktor intra vénás (iv.) szubsztitúcióján alapul.

A szubsztitúciós kezelés egyik legsúlyosabb szövődménye a beadott FVIII vagy FIX ellen kialakuló keringő ellenanyagok, melyek ún. inhibitoros (gátlótestes) haemophiliát eredményezik.

(BNO: D6600, D6700, D6830)

2. Rövidítések

FVIII VIII-as véralvadási faktor

FIX	IX-es <i>véralvadási faktor</i>
ED	exposure day, (expozíciós nap)
rFVIIa	rekombinált aktivált VII-es <i>véralvadási faktor</i>
aPCC	aktivált prothrombin komplex koncentrátum
FEIBA	factor eight inhibitor bypassing activity,
ITI	immuntolerancia indukció
BE	Bethesda egység
DDAVP	dezamino-8-D-arginin-vazopresszin, szintetikus vazopresszin-analóg
NSAID	non steroid anti inflammatory drugs (nem szteroid fájdalomcsillapítók)
KOK	kontrollált otthoni kezelés
COX-2	ciklooxygenáz-2
PUP	previously untreated patients (korábban még nem kezelt betegek)

3. Bizonyítékok szintje

A betegség ritkasága és természete miatt bizonyítékokon alapuló, kettős vak, randomizált és nagy esetszámú vizsgálatokhoz (randomized controlled trial(s), RCT) kapcsolódó megállapítások, és azokon alapuló evidencia szint besorolások csak korlátozottan állnak rendelkezésre.

A fejlesztőcsoport a BCSH irányelv [2] evidencia besorolását alkalmazta, ami a nemzetközileg általánosan elfogadott GRADE módszertan adaptációja

(http://www.bcsguidelines.com/BCSH_PROCESS/EVIDENCE_LEVELS_AND_GRADES_OF_RECOMMENDATION/43_GRADE.html).

Ennek megfelelően a fejlesztőcsoport a jelen irányelvben a bizonyítékokat a következő csoportokba sorolta:

bizonyíték szintje	jelölés
Magas	A
Közepes	B
Alacsony	C
Nagyon alacsony	D

4. Ajánlások rangsorolása

A fejlesztőcsoport a BCSH irányelv [2] ajánláserősségi besorolását alkalmazta, ami a nemzetközileg általánosan elfogadott GRADE módszertan adaptációja (http://www.bcsguidelines.com/BCSH_PROCESS/EVIDENCE_LEVELS_AND_GRADES_OF_RECOMMENDATION/43_GRADE.html).

A fejlesztőcsoport *erős ajánlás*oknak tekinti azokat, amelyek esetében a klinikusok véleménye alapján az adott ajánlás végrehajtásával elérhető előnyök nagy biztonsággal meghaladják annak nehézségeit, kockázatait. A szövegben a fejlesztők ezt a „kell”, „javasolt”, „szükséges” kifejezésekkel jelenítik meg. A *gyenge ajánlás*ok azok, amelyek végrehajtása esetén az elérhető előnyök végső soron kiegyenlítik a felmerülő nehézségeket, kockázatokat, illetve azok egymáshoz viszonyított mértéke elfogadható.

ajánlás erőssége	jelölés
Erős	1
Gyenge	2

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A haemophilia gyermekkorban etiológiáját, genetikai hátterét, öröklődését, klinikai sajátosságait, laboratóriumi diagnosztikáját és általános kezelési elveit tekintve azonos a felnőttkorival. A gyermekkor életkori és élettani sajátosságai miatt azonban megkülönböztetett jelentőséggel bír. A gyermekek nagyobb mozgásigénye, a veszélyhelyzetek nem kellő judiciummal való értékelése magukban hordozzák a vérzések kialakulásának gyakoribb kockázatát. Emellett az élettani sajátosságok eltérő terápiás beavatkozásokat tehetnek szükségessé.

2. Felhasználói célcsoport

A vérzékeny csecsemők és gyermekek ellátásával foglalkozó szakemberek, valamint az azok ellátásában időszakosan résztvevő egyéb szakterületek művelői (sebész, ortopédsebész, gyógytornász, traumatológus, sürgősségi ellátást végzők) számára szakszerű és költséghatékony irányelv adása a biztonságos ellátás céljából.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Azonosító: –

Cím: A gyermekkori haemophilia etiológiája, tünettana és kezelése. A Magyar Transzfuziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium és a Tudományos Társaság kezelési irányelvei.

Nyomtatott verzió: Egészségügyi Közlöny, 2011. LXI. évf. 18. szám

Elektronikus elérhetőség: <https://kollegium.aek.hu>

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak felhasználásával készült.

Szerző(k): Srivastava A et al.

Tudományos szervezet: World Federation of Hemophilia (WFH)

Cím: Guidelines for the Management of Hemophilia

Megjelenés adatai: Haemophilia, 19(1) pp1–47, 2013

Elérhetőség: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x/pdf>

Szerző(k): Collins PW et al.

Tudományos szervezet: UK Haemophilia Centre Doctors Organization (UKHCDO)

Cím: Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition) (A továbbiakban BCSH irányelv)

Megjelenés adatai: British Journal of Haematology, 160, pp153-161, 2013

Elérhetőség: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12091/pdf>

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvvel.

Azonosító: –

Cím: –

Megjelenés adatai: –

Elérhetőség: –

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

1. Panaszok, tünetek, általános jellemzők [3]

Az alvadási faktorok hiányának, illetve aktivitásának mértéke párhuzamos a klinikai kép súlyosságával (1. táblázat).

1. táblázat: **A haemophilia súlyosság szerinti besorolása**

Súlyosság	Faktorszint % aktivitás (IU/ml)	Vérzés jellege
Súlyos	<1% (<0,01)	Spontán vérzés, főként ízületben és izomban
Középsúlyos	1%–5% (0,01–0,05)	Spontán vérzés ritka, de súlyos vérzés traumánál, műtétnél
Enyhe	5%–40% (0,05–0,40)	Súlyos vérzés nagy traumánál vagy műtétnél

Haemophilia gyanúja merül fel, ha az anamnézisben az alábbiak szerepelnek:

- nehezen felszívódó cephalhaematoma újszülöttkorban;
- újszülöttkori központi idegrendszeri vérzés egyéb megmagyarázható ok nélkül fiú gyermekben;
- haematomák, suffusiók a nyomásnak kitett helyen csecsemő-, kisgyermekkorban;
- i.m. adott védőoltás helyén kialakuló, elszíneződéssel nem járó végtagduzzanat;
- spontán ízületi vagy izomvérzések;
- traumát, műtétet követő masszív vérzés.

Súlyos haemophiliások döntő többségében csak a kisgyermek járnai tanulásának idején a relatíve kis traumára bekövetkező boka vagy térdízületi vérzés okozta duzzanat hívja fel a figyelmet a betegségre. Életkori sajátosság, hogy a járás kezdetekor az esések okozta ízületi vérzések gyakran eredményeznek a nyelv elharapásából, vagy a frenulum felszakadásából származó szájüregi vérzéseket is, melyek gyógyulása elhúzódó lehet.

Enyhe vagy közepesen súlyos haemophiliásokban elsősorban trauma, vagy műtét során alakulhat ki vérzés.

A vérzés helye szerint súlyos, illetve életveszélyes vérzések különíthetők el [3]. Bár a haemophiliás gyermekekben mindenütt kialakulhat vérzés, mégis a vérzések leggyakoribb lokalizációja az ízületek (2. táblázat). Az érintettség gyakorisági sorrendje: térd, boka, könyök, váll, csípő. A vérzékeny gyermek életminőségét hosszútávon még napjainkban is az ismételt (manifeszt, vagy szubklinikai) vérzések okozta arthropathia határozza meg, amely egyike a haemophilia krónikus szövődményeinek.

2. táblázat: **Haemophiliás vérzések jellemzői**

Vérzésforrás szerint:

Súlyos vérzések **Életveszélyes vérzések**

– Ízületek –	– Központi
Izomzat/lágyrész –	idegrendszeri (CNS) –
Száj/orr/bél –	Gastrointestinalis (GI) –
Haematuria	Nyak / garat – Súlyos trauma

Vérzéstípusok:

- Haemarthrosis 70–80%
- Izomzat/lágyrész 10–20%
- Egyéb nagy vérzés 5–10%
- Központi idegrendszeri vérzés (CNS) < 5%

2. Inhibitoros (gátlótestes) haemophilia [3]

Az A és B típusú haemophilia szubsztitúciós kezelése során a FVIII / FIX antigén szerkezet ellen neutralizáló antitestek (inhibitorok) képződhetnek, melyek alloantitestek. Általános jellemzőiket a 3. táblázat szemlélteti.

3. táblázat: A gátlótest (inhibitor) általános jellemzői haemophiliában

- A szubsztitúció során képződnek a FVIII / FIX antigén struktúra ellen
- IgG típusú antitestek/alloantitestek
- Rendszerint IgG4 nehézlánc és a könnyűlánc alosztályú immunglobulinok
- Az antigén-antitest kötődés kapcsán nem aktiválják a komplement rendszert
- FVIII/FIX molekula különböző részeihez kötődnek:
- Gátolják a koagulációs aktivitást, illetve
- Lerövidítik az alvadási faktor féléletidejét a keringésben
- Genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatása eredményezi
- Döntően az első 10–20 expozíciós napon belül alakulnak ki
- Súlyos géndefektus (deléció, inverzió, nonsense és frameshift mutáció) esetén gyakoribbak

Az inhibitor kialakulását, illetve jelenlétét több klinikai tünet valószínűsítheti (4. táblázat), melyek észlelésekor azonnali inhibitor meghatározás indokolt.

4. táblázat: Inhibitorok jelenlétét valószínűsítő klinikai tünetek haemophiliában

- A vérzékenység váratlan fokozódása
- Az addig alkalmazott faktor mennyiségének hatástalansága

- A faktorigény fokozódása
- A vérzékenység jellegének megváltozása
- Szokatlan jellegű vérzés (nyelvgyök!, retroperitoneum!)
- Túlérzékenységi reakciók (különösen B-haemophiliában!)

Az inhibitoros haemophilia tehát potenciálisan életveszélyes szövődmény, mert a betegek a neutralizáló alloantitestek jelenléte miatt szokásos faktorpótlással szemben rezisztensek. A terápiás nehézségek mellett a kezelésnek nagy a költségvonzata, így gazdasági konzekvenciával is bír.

2.1. Az inhibitorok jellemzői [3]

A VIII-as vagy IX-es faktor ellen termelődött, keringő inhibitorok mennyiségét Bethesda vagy Nijmegen szerint módosított Bethesda módszerrel határozzuk meg és Bethesda egységben (BE) fejezzük ki. Az inhibitorok lehetnek átmeneti – spontán eltűnő -, vagy perzisztáló (tartós) inhibitorok, mely utóbbiak között megkülönböztetünk enyhe (klinikai következmény nélküli), vagy klinikailag releváns inhibitorokat. A klinikailag releváns inhibitor kritériuma legalább két pozitív inhibitortiter fennállta csökkent VIII-as/IX-es faktor féléletidővel, illetve recoveryvel.

A rendszeres faktorpótlás mellett mért alacsony inhibitor titer (5 BE/ml) általában átmeneti inhibitor jelenlétét valószínűsíti, míg az 5 BE/ml feletti inhibitor szint perzisztáló (tartós) inhibitorok fennállására utalhat. Amennyiben a faktorpótlás - amely mellett az inhibitor kialakult - hosszabb ideje szünetel, az inhibitor titer csökkenhet vagy akár el is tűnhet. Ismételt faktorpótlásra azonban 3–5 napon belül ismét megjelenik és a titer emelkedhet is (anamnesztikus válasz).

Nagyon alacsony titerű inhibitorok a Bethesda inhibitor assay-vel nem mutathatók ki, de a faktorpótlást követően mért csökkent faktor recovery és rövid féléletidő inhibitor jelenlétére utal. [3]

Az inhibitor mennyisége és a VIII-as vagy IX-es faktor beadásra adott anamnesztikus válaszkészség szerint low és high responder (alacsony vagy magas titerben jelentkező) inhibitorot különböztetünk meg. „High responder” erős anamnesztikus választ jelent, azaz nagymértékben megnő az antitest titer. „Low responder” anamnesztikus reakció esetén nincs vagy jelentéktelen az antitest titer emelkedés. Határértékként (cut off érték) az 5 Bethesda érték (5 BE/ml) az elfogadott. Magas inhibitor titerről beszélünk, ha a maximális inhibitor titer értéke legalább 5 BE/ml. A súlyos haemophiliások döntő többsége high responder.

Az inhibitor képződésnek környezeti és genetikai rizikófaktorai lehetnek (5. táblázat) [2, 4, 5, 6, 7]

Míg a genetikai faktorokat nehéz befolyásolni, addig a környezeti tényezők befolyásolhatók. Ezen alapszik a korábban még nem kezelt (previously untreated patients=PUPs) haemophiliás kisgyermekek inhibitor megelőzését célzó korai, rendszeres kis dózisú profilaxisa.

5. táblázat: **Inhibitor képződés rizikótényezői**

Hajlamosító genetikai tényezők Hajlamosító környezeti tényezők

– FVIII mutáció típusa –	– Életkor az 1. expozíciókor –
Inhibitorok a családban –	Immunológiai hatás (fertőzések, védőoltások) – Kezelés
Haemophilia súlyossága –	(prophylaxis/on demand) – Kezelés
Fajta/etnikum – Immunválasz- gének polimorfizmusa (IL 10 134 pozitív; TNF alpha A2 pozitív; CTLA4-318 T negatív)	intenzitása (FVIII dózis és gyakoriság) – Invazív klinikai beavatkozások (sebészeti műtét, port- a-cath beültetés)
	– Ismételt vérvételek, szúrások hatására kialakuló izombevérzések

Az inhibitor megjelenésének kockázata haemophiliában korfüggő, az első néhány expozíciós nap után a legnagyobb. Az összes inhibitor fele a 15. ED előtt jelenik meg, míg a további 50%-a ezt követően egyre csökkenő gyakorisággal általában az 50. ED-ig kialakul. Az 50. expozíciós napon az inhibitor-képződés kockázata 1% alá csökken. [6] Expozíciós nap egy naptári nap, amelyen a beteg egy vagy több faktor infúzióban részesül.

2.2. Inhibitor-szűrés indokolt:

- Gyanújelek fennállta esetén.
- Minden műtéti beavatkozás (port-a cath is!) előtt.
- Korai, kis dózisú rendszeres inhibitor profilaxis során.
- Minden faktorpótlásban részesülő súlyos haemophiliás gyermekben 3–6 havonta.
- Műtéten átesett, vagy egyéb okból nagy dózisú faktorpótlásban részesült enyhe haemophiliás gyermekben a faktorpótlás után 1 hónappal. [2, 3]

Ajánlás1

Az FVIII/FIX mutáció vizsgálatát célszerű elvégezni minden A- és B-haemophiliás gyermekben, különösen az újonnan diagnosztizált esetekben. (Grade 2C) [2]

Korábban még nem kezelt súlyos A haemophiliás kisgyermek a korai kis dózisú profilaxis során szoros ellenőrzést igényelnek inhibitor

képződés irányába: az első 20 ED alatt minden 5 ED után, 21–50 ED alatt minden 10 ED után, és legalább 6 havonta a 150 ED eléréséig. (Grade 1B) [2, 3]

Inhibitor-szűrés indokolt: (Grade 1B) [2, 3]

- **Gyanújelek fennállta esetén.**
- **Minden műtéti beavatkozás (port-a cath is!) előtt.**
- **Korai, kis dózisú rendszeres inhibitor profilaxis során.**
- **Minden faktorpótlásban részesülő súlyos haemophiliás gyermekben 3-6 havonta.**
- **Műtéten átesett, vagy egyéb okból nagy dózisú faktorpótlásban részesült enyhe haemophiliás gyermekben a faktorpótlás után 1 hónappal.**

3. A gyermekkori haemophilia kezelése

A gyermekkori haemophilia kezelésének alapja – azonosan a felnőttkorival - a hiányzó véralvadási fehérje pótlása (szubsztitúció), mely kizárólag parenterális (intravénás) úton történhet.

A vérzések kezelésére, illetve profilaxis céljából plasma eredetű és rekombinált készítmények adhatók.

3.1. Szubsztitúciós kezelés [3, 8]

Szubsztitúciós kezelés a következő esetekben szükséges:

- vérzések fellépésekor;
- vérzések veszélyének fennállása esetén (invazív beavatkozások, műtét, foghúzás);
- profilaxis céljából.

A szubsztitúciós kezelés megtervezésekor a kiindulási faktorpótlás dózisát az alábbiak határozzák meg (6. táblázat) [3]:

- beteg kiindulási faktorszintje = a haemophilia súlyossága;
- vérzés lokalizációja és súlyossága;
- beteg testtömege;
- korábbi hasonló vérzés lefolyása;

– FVIII és FIX eltérő farmakokinetikai tulajdonság.

6. táblázat: **Faktorpótlás különböző vérvéstípusokban**

Vérzés helye	Elérendő faktorszint (%)	Dózis (NE/ttkg)	Adagolás gyakorisága (naponta)	Szubsztitúció Időtartama (nap)
Ízületi és kisebb izomközi vérzés, kivéve m. iliopsoas	25–40	15–25	1 – 2 x	1–3
Több izmot és ízületet érintő, kiterjedt haematoma, m. iliopsoas, speciális lokalizációjú vérzések: – szájüregi – torok, nyak – alkar	40–60	25–35	1–2 x	2–6
Baleseti, nagyobb sérülés	40–60	25–35	1–2 x	4–8
Gastrointestinalis vérzés	60–80	30–40	1–2 x	4–8
Testüregi vérzések – intraabdominalis – retroperitonealis – intrathoracalis	80–100	40–55	2 x	4–12
Központi idegrendszeri vérzés Fejtrauma Intraocularis vérzés	80–100	40–55	2 x	6–14
Haematuria	15–25	10–20	2 x	2–8

A VIII-as faktor recovery (= biológiai hasznosulás) értéke 90–100%, szemben a IX-es faktor mindössze kb. 50%-os értékével.

A készítmények alvadási faktor tartalmát egységben adjuk meg. Egy egység (E) az a faktoraktivitás, amit egy egészséges ember 1ml plazmája tartalmaz.

Ahaemophiliás gyermekben a kiindulási faktorszintet testtömeg-kilogrammonként adott 1E FVIII 1,5–2%-kal növeli, míg B haemophiliás betegben a testtömeg kilogrammonként adott 1E FIX a kiindulási faktorszintet 1%-kal növeli.

Ezeket figyelembe véve haemophiliás gyermekek esetén a szükséges faktorpótlás az alábbi képletek segítségével határozható meg:

FVIII NE=(Kívánt FVIII aktivitás – Beteg FVIII aktivitása) X ttkg/2

FIX NE= (Kívánt FIX aktivitás – Beteg FIX aktivitása) X ttkg

Az ismételten szükséges faktorpótlást a biológiai „felezési idő” ($T^{1/2}$) is befolyásolja. Miután a VIII-as faktor félélet ideje 8–12 óra, a fenntartó FVIII pótlás során naponta általában 2 x-i bólus injekciót alkalmazunk. A IX-es faktor félélet ideje hosszabb a VIII-as faktorénál ($T^{1/2}$ =16–18 óra), így Bhaemophilia esetén naponta egyszeri FIX pótlás is elegendő.

Fontos hangsúlyozni, hogy a korrekt faktorpótláshoz elengedhetetlen a rendszeres testsúlymérés és faktoraktivitás ismerete!

Általános irányelv, hogy minden típusú vérzést kezdetben kontrollált otthoni kezelés keretében lehet, és kell is kezelni. Vannak azonban olyan vérzések, amelyek a későbbiek során sürgős intézeti kezelést igényelnek.

3.2. Kontrollált otthoni kezelés keretében kezelhető vérzéstípusok:

- ízületi vérzés (egy ízületi érintettség);
- izomvérzés (nem kiterjedt);
- nyitott sebek (sebészeti ellátást nem igénylő).

3.3. Kezdetben kontrollált otthoni, majd sürgős intézeti kezelést igénylő vérzéstípusok:

- szájüreg, nyaki régió vérzése;
- izomvérzés (környéki struktúrák, idegek nyomásának veszélye);
- fejsérülés vagy ismeretlen eredetű fejfájás;
- tompa hasi sérülés (parenchymas szerv laesio veszélye);
- bármely helyről történő elhúzódó vérzés;
- bármely terület súlyos duzzanata;
- m. ileopsoas bevérzésének gyanúja: jobb oldali m. ileopsoas vérzés appendicitis klinikai tüneteit utánozhatja!

3.4. DDAVP

Enyhe A haemophiliás gyermekek többségében kisműtétek vagy fogászati beavatkozások során megfelelő vérzéscsillapítás érhető el DDAVP (szintetikus vasopressin analóg) alkalmazásával.

A DDAVP szokásos dózisa: 0,3 µg/ttkg, mely kb. 30 perccel a tervezett műtéti beavatkozás előtt 50–100 ml volumenű lassú (kb. félórás) infúzióban 2–3 napig naponta 1x vagy 2x adható. A kezelés mellékhatásaként hypotonia, illetve hyponatraemia léphet fel, mely kisgyermekek esetében convulsiót okozhat. A hyponatraemia kiváltotta agyoedéma lehetősége miatt 3 éves életkor alatt ne adjuk!

3.5. Adjuváns módszerek

Gastrointestinalis, szájüregi vagy egyéb nyálkahártyavérzésekben a faktorpótlás mellett kiegészítő antifibrinolytikus kezelés (tranexamsav) is adható.

Haematuria esetén gyermekkorban bő folyadékbevitel, kórházi körülmények között gyorsan lefolytatott infúzió javasolt, szükség esetén spasmolytikum adásával kiegészítve.

Antifibrinolytikus kezelés haematuriában kontraindikált az intraureterális alvadékképződés veszélye miatt.

Elhúzódó haematuria esetén mérlegekkel alacsonyabb dózisú faktorpótlás (10–20 NE/ttkg).

Acetil-szalicilátot és NSAID gyulladásgátlókat haemophiliában általában tilos alkalmazni. Ha NSAID adása elkerülhetetlen, szelektív COX-2-blokkolók adása megkísérelhető, miután a thrombocytafunkció gátlásával nem kell számolni.

3.6. Kezelési módok gyermekkori haemophiliában

A gyermekkori haemophilia szubsztitúciós kezelése intézeti körülmények között és ún. kontrollált otthoni kezelés (KOK) formájában történhet, mely különös jelentőséggel bír a súlyos haemophiliás, gyakran vérző és gondozási helytől távol lakó gyermekekben. [3]

A kontrollált otthoni kezelés megkezdése minden esetben a haemophiliás beteg, illetve szülője kérésére történik. A kiválasztás előzetes orvosi felkészítés és képzés alapján történik. A KOK-ban való részvételt a hatályban levő jogszabályok szerint dokumentálni kell. KOK keretében a faktorpótlást végezheti maga a haemophiliás, vagy – elsősorban kiskorúak esetén – a szülő, illetve egészségügyi személyzet.

Magyarországon 1999. január 1. óta van lehetőség kontrollált otthoni kezelésre. A kontrollált otthoni kezelésnek két formája különíthető el: on demand kezelés és prophylaxis.

3.7. On demand kezelés és profilaxis [3, 9, 10, 11, 12, 13, 14]

Az on demand (vérzés esetén alkalmazott) faktorpótlás a haemophilia ellátás klasszikus formája. Lényege, hogy a haemophiliás egyén faktorpótlást csak vérzés esetén kap.

Ezzel ellentétben a profilaxis a véralvadási faktorkoncentrátumoknak a vérzés megelőzését célzó rendszeres bevitelét jelenti, mellyel a haemophilia fenotípusát változtatjuk meg, a súlyos haemophiliát közepesen súlyos formába alakítjuk azzal a céllal, hogy a spontán ízületi és izomvérzések megelőzhetőek legyenek. [8]. Ezt ma elérhetjük azzal, hogy az esedékes profilaktikus dózis beadása előtt meghatározzuk a faktorszintet, melynek

ismeretében a dózis úgy módosítható, hogy a faktor aktivitás völgy értéke (trough level) ne csökkenjen 2% alá.

Az irodalmi adatok alapján mára egyértelművé vált, hogy a primer, rendszeres profilaxis a súlyos haemophiliás gyermekek optimális kezelési módja [10], mely a WHO és WFH ajánlásában is szerepel. [11, 12]

Fontos megkülönböztetni folyamatos (állandó) és szelektív (átmeneti) profilaxist.

A folyamatos profilaxis az év legalább 45 hetében történik. Primer (elsődleges) és szekunder (másodlagos), terciér (harmadlagos) formája különíthető el. [3]

– Primer (elsődleges) profilaxis rendszeres, folyamatos faktorpótlás, mely 3 éves életkort megelőzően, a 2. nagy ízületi vérzés (boka, térd, csípő, könyök, váll) előtt kezdődik, amikor fizikális vizsgálattal és/vagy képalkotó vizsgálattal ízületi károsodás nem igazolható.

A primer profilaxis legfontosabb célja az ízületi károsodások megelőzése, ezáltal az életminőség megőrzése.

– Szekunder (másodlagos) profilaxis rendszeres, folyamatos faktorpótlás, mely 2 vagy több nagy ízületi vérzés (boka, térd, csípő, könyök, váll) után kezdődik, fizikális és/vagy képalkotó vizsgálattal kimutatható ízületi károsodás kezdete előtt.

– Terciér (harmadlagos) profilaxis rendszeres, folyamatos faktorpótlás, mely fizikális és/vagy képalkotó vizsgálattal igazolt ízületi károsodás után kezdődik. Az eredmény nagy mértékben függ a beteg vérzéses anamnéziséstől és az ízületek állapotától. Típusosan a felnőtt haemophiliások profilaxisa.

A célzott szelektív profilaxis általában rövid idejű vagy epizódikus profilaxis, mely a vérzés megelőzését szolgálja egy adott magas kockázatú esemény előtt: pl. trauma, sebészet, sporttevékenység, rehabilitáció.

Ajánlás2

Súlyos haemophiliás gyermekekben rendszeres primer profilaxis javasolt, melynek célja a haemarthrosis és más vérzéses epizódok megelőzése. (Grade 1A) [14]

A vérzések kezelésére, illetve profilaxis céljából plasma eredetű és rekombinánt készítmények adhatók.

Minden típusú vérzést kezdetben kontrollált otthoni kezelés keretében lehet, és kell is kezelni. Az alábbi vérzések azonban a későbbiek során sürgős intézeti kezelést igényelnek:

- szájüreg, nyaki régió vérzése;
- izomvérzés (környéki struktúrák, idegek nyomásának veszélye);
- fejsérülés vagy ismeretlen eredetű fejfájás;
- tompa hasi sérülés (parenchymas szerv laesio veszélye);
- bármely helyről történő elhúzódó vérzés;
- bármely terület súlyos duzzanata;
- m. ileopsoas bevérzésének gyanúja:
- jobb oldali m. ileopsoas vérzés **appendicitis klinikai tüneteit utánozhatja!**

(Grade 1C) [3]

3.7.1. Korai, kis dózisu rendszeres inhibitor megelőző profilaxis korábban még nem kezelt súlyos A-haemophiliás kisgyermekben [15, 16, 17, 18]

Korábban még nem kezelt betegek (PUP) azok, akikben a kis dózisu rendszeres profilaxis megkezdéséig még nem történt faktorexpozíció.

A kezelés megelőzi a rendszeres, primer (izületvédő) profilaxis bevezetését.

Célja az első 50 ED során FVIII tolerancia kialakítása korai, rendszeres kis dózisu FVIII adással, immunológiai danger signal hatások egyidejű kivédése mellett, mely révén minimalizálható az inhibitor képződés kockázata FVIII szubsztitúció során.

Danger signal mindaz, amely az immunrendszert vészhelyzetbe képes hozni: a legfontosabb danger faktorok a baktérium sejtfa, vírusburok, a szövetkárosodás és a thrombin, mellyel vérzés, műtét, illetve egyéb invazív beavatkozás, bakteriális-virális fertőzések és védőoltások kapcsán kell számolni. A korai csecsemő- és kisgyermekkorban történő invazív beavatkozások (műtét, centrális vénás kanül beültetés) védőoltások, vérzések vagy fertőzés okozta láz idején beadott FVIII infúziók extravascularis FVIII ellenes antitest termelődést indíthatnak el azáltal, hogy mint „danger signal” hatások aktiválják a FVIII antigént is prezentáló dendritikus sejteket, miközben fokozzák a T-lymphocytákat stimuláló jelek termelését.

Ajánlás3

Korai (10–12 hónapos életkorban) rendszeres inhibitor megelőző profilaxis megkezdése javasolt azokban a PUPs haemophiliásokban, akikben

- súlyos FVIII génmutáció, illetve súlyos haemophilia igazolható függetlenül attól, hogy a molekuláris genetikai vizsgálat eredménye rendelkezésre áll- e,
- lehetőség szerint már az első kisebb vérzések (csak bőr és kötőszöveti vérzések, kisebb haematomák) után (1. ED), de
- legkésőbb a 2. ED után függetlenül vérzés jelenlététől.
- Fontos: ne súlyos vérzésre történjen az első FVIII kezelés!

Az első 20 expozíciós napon – amikor az inhibitor kialakulás kockázata a legnagyobb – kerülni kell: [15, 16, 17]

- a magas FVIII szint kialakulását, melyet gyakori FVIII infúzió, és nagy dózisu FVIII adás eredményezhet;

Ennek megfelelően:

- az ajánlott szubsztitúciós FVIII dózis: 25 NE/ttkg, melyet
 - mindig a hét azonos napján adjunk a kezelés megszakítása nélkül (az első 50 ED = FVIII tolerancia kialakítása)
 - a sebészeti beavatkozást (port-a cath implantatiót is!);
 - a faktorvédelemben történt védőoltásokat; FVIII adás napján védőoltást ne adjunk!;
 - az i.m. adott védőoltásokat (izomközti vérzés, fertőzés veszélye); i.m. adás helyett a védőoltások s.c. adása indokolt, melynek révén kisebb a szövetkárosodás kockázata, potenciálisan kisebb lesz a sérült sejtekből származó „danger signal” aktiváló szerepe is
 - a lázas állapotban történő faktorpótlást; láz esetén a lázat 38°C alá kell csökkenteni.
 - Lázcsillapításhoz elsődlegesen választandó gyógyszer a paracetamol. Hatástalanság esetén amidasophen tartalmú készítmények adása jön szóba. A láz megszűnte után a profixist halasztás nélkül adjuk meg!;
 - a centrális vénás kanülök alkalmazását; FVIII pótlásra elsősorban perifériás vénákat (fej – illetve kézfej vénák!) használjunk.
- A szövetkárosodás, illetve vérzés kockázata miatt ne használjuk a cubitális, boka- és lábvenákat! (Grade 2C) [15, 16, 17]

Ajánlás4

Korábban nem kezelt (PUPs) súlyos A haemophiliás kisgyermek kis dózisú rendszeres inhibitor megelőző profilaxisának kivitelezése: (Grade 2C) [16, 17, 18]

A haemophiliás csecsemő faktorpótlása szükség szerinti (on demand) kezeléssel kezdődik.

Általában 10–12 hónapos kor között rendszeres, kis dózisú profilaxisra javasolt áttérni, lehetőleg már az 1. expozíciósnap (ED), de mindenképpen a 2. ED után.

Kezdő rendszeres profilaktikus dózis: hetente 1x250 NE (az életkorra általánosan jellemző 10 kg-os testtömeggel számolva megfelel 25 NE/ttkg-nak) ha

- nincs ízületi vérzés;
- csak bőr- és kötőszöveti vérzések vagy többszörös haematomák vannak;
- a rendszeres profilaxist ebben a dózisban kell folytatni ameddig csak lehet, de lehetőség szerint a 20. expozíciós napig, miután ekkor a legnagyobb az inhibitor kialakulásának kockázata;
- ha ízületi vagy egyéb vérzés nem lép fel, ebben a dózisban folytatható a profilaxis egészen az 50. expozíciós napig;
- ha azonban a heti 1x-i profilaxis alatt bármilyen vérzés lép fel, a vérzés megszüntetésére a profilaxis dózisánál nagyobb dózist alkalmazunk (1x500 NE) Ezzel elkerülhető a szövetkárosodás és a hosszú ideig történő faktorpótlás, melyek a legfontosabb danger signal hatások! A vérzés megszűnte után vissza lehet térni a heti 1x250 NE dózisú profilaxis folytatására!;
- amennyiben azonban visszatérően ízületi (vagy bármely lokalizációjú) vérzés lépne fel - különösen, ha az nem traumás vérzés - a faktorpótlás gyakoriságát heti 2 x 250 NE- re kell emelni, és a továbbiakban ebben a dózisban kell a profilaxist folytatni ameddig csak lehet - lehetőség szerint egészen az 50. expozíciós napig;
- súlyos ízületi vagy életveszélyes vérzés kialakulása esetén a dózist heti 3 x 250 NE-re kell módosítani. Amennyiben a vérzés intenzitása szükségessé teszi, egyéni dózismegítélés alapján a dózisznövelése (heti 2x500 NE, illetve heti 3x500 NE) is szükségessé válhat.

Összegezve: a kis dózisú rendszeres profilaxis alatt fellépő ismétlődő, bármilyen típusú vérzés esetén minden esetben elsőként változatlan dózis (250 NE) mellett a profilaxis gyakoriságát kell változtatni: heti 1x-i FVIII adás heti 2x-i, illetve heti 3x-i adásra történő növelése. A dózis növelése (250 NE-ről 500 NE-re) csak akkor jön szóba, ha

profilaxis heti gyakoriságának fokozása a kívánt eredményt nem hozza meg (=változatlan vérzéses tendencia észlelhető).

Kerülni kell az Ajánlás3-ban részletezett danger signal hatásokat!

3.7.2. Általános irányelvek a korai, rendszeres, kis dózisú profilaxis során

A profilaktikus dózis meghatározásánál általános irányelv, hogy az egyszeri FVIII dózis 25 NE/ttkg-ot ne haladja meg!

Az ÁNTSZ védőoltási szaktanácsadó (Egyesített Fővárosi Szent István és Szent László Kórház klinikai védőoltási szaktanácsadó; tel.: 455-8100) engedélyével - a nemzetközi ajánlásnak megfelelően Magyarországon haemophiliás csecsemők védőoltásait s.c. kell adni i.m. adás helyett. A védőoltás beadása előtt szülői felvilágosítás (a védőoltás s.c. adása alumínium adjuvált tartalmánál fogva helyi reakciót, esetleg szövethárosodást eredményezhet, mely oltási szövödmény, de gyógyul). Az oltás helyén kialakult esetleges oltási reakciót dokumentálni kell.

Fontos: amennyiben fentiekben részletezett korai, kis dózisú rendszeres inhibitor profilaxis nem megfelelően történik: pl. többszöri, sikertelen perifériás vénaszúrások okozta vérzés-és szövethárosodás, faktor adásával egyidejűleg történő i.m. adott védőoltás, műtét – esetleg port a cath behelyezése – nagy adag faktor adásával, 3 napot meghaladó faktorpótlás vérzés esetén, illetve on demand kezelés profilaxis helyett, a korai gyermekkorban inhibitor megjelenésével fokozottan kell számolni.

A korai kis dózisú profilaxis során minden további 5 expozíciós nap után inhibitor szűrés javasolt. Amennyiben az inhibitor szűrés inhibitor kialakulásának gyanúját kelti fel, inhibitor meghatározás szükséges.

Javasolt, hogy azok a gyermek haemophilia kezelő helyek, ahol kellő tapasztalat nem áll rendelkezésre a kis dózisú, rendszeres profilaxissal kapcsolatban, annak megkezdése előtt, illetve folytatása során is konzultáljanak az abban jártas szakemberekkel.

Ajánlás5

A haemophiliás csecsemők védőoltásait s.c. kell adni i.m. adás helyett (Grade 2C) [3]. Az oltás helyén kialakult esetleges oltási reakciót dokumentálni kell.

Korábban még nem kezelt súlyos A haemophiliás kisgyermek a korai kis dózisú profilaxis során szoros ellenőrzést igényelnek inhibitor képződés irányába: inhibitor szűrés javasolt az első 20 ED alatt minden 5 ED után, 21–50 ED alatt minden 10 ED után, és legalább 6 havonta a 150 ED eléréséig. (Grade 1B) [2, 3]

Amennyiben az inhibitor szűrés inhibitor kialakulásának gyanúját kelti fel, inhibitor meghatározás szükséges. (Grade 1B) [2, 3]

Az 50. expozíciós nap (FVIII tolerancia kialakulása) után a haemophiliás gyermekek kezelése primér profilaxissal folytatódik, melynek célja az ízületek védelme. (Grade 2C) [14] A legáltalánosabban alkalmazott dózis: hetente 3x500 NE

Azok a 2008. május előtt született haemophiliás gyermekek, akiknek gyógykezelése még nem a korai, rendszeres kis dózisú inhibitor megelőző profilaxis szerint kezdődött, az ízületi károsodások megelőzése és az életminőség javítása céljából primer vagy szekunder profilaxisban részesülnek.

3.7.3. Rendszeres, folyamatos profilaxis (primer vagy szekunder)

Haemophilia A:

Ajánlott dózis: 25–50 NE/ttkg hetente 3x.

Haemophilia B:

Ajánlott dózis: 25–50 NE/ttkg hetente 2x.

A dózist a beteg individuális VIII-as, illetve IX-es faktor kinetikájának (felezési idő, recovery, völgy érték=trough level) megfelelően úgy kell módosítani, hogy elkerüljük azt, hogy a VIII-as, illetve IX-es faktor aktivitás a következő beadás előtt 2% alá csökkenjen

Ajánlás6

Súlyos haemophiliás gyermekek rendszeres primér ízületvédő profilaxisához 25–50 NE/ttkg faktor koncentrátum adása javasolt: haemophilia A esetében hetente 3x, haemophilia B esetében hetente 2x. (Grade 2C) [14]

Azt a minimális dózist kell alkalmazni, mely kivédi az áttöréses vérzést, és biztosítja, hogy az esedékes faktorpótlás előtt a völgyérték 1% felett legyen (Grade 2C) [14]

A profilaxist a reggeli órákban célszerű megadni az optimális faktorszint elérése céljából. (Grade 2C) [14]

A profilaxis technikai feltétele a jól kanülálható perifériás véna. Ennek hiányában centrális vénás kanül, illetve port-a-cath beültetésével lehet próbálkozni.[19] Tekintettel arra, hogy mindkettő műtéti beavatkozás, mindenképpen csak az 50. expozíciós nap után ajánlott. Mindkét kanül típus esetén számolni kell részben infekciós, részben thromboemboliás szövődmények lehetőségével, mely utóbbi kockázatát különösen növeli a bypass készítmények használata!

Legújabban az A-V fisztulák sikeres alkalmazásáról számolnak be, amelyek kialakítása elsősorban inhibitoros haemophiliás gyermekek szubsztitúciója, illetve immuntolerancia indukciós (ITI) kezelésében előnyös. [20]

Ajánlás7

Súlyos haemophiliás gyermekek profilaxisához elsősorban perifériás (fej-kézfej) vénát használjunk! Rossz vénás hozzáférés esetén centrális vénás kanül, illetve port-a-cath beültetésével lehet próbálkozni (Grade 2C) [19, 20], de mindenképpen csak az 50 ED után (inhibitor képződés rizikója).

3.8. Az inhibitoros haemophilia kezelése [2, 21, 22, 23]

Az inhibitoros betegek kezelésének két fő célja van:

- Az akut, súlyos vérzéses állapotok, vagy sürgős sebészeti beavatkozások ellátása.
- Az inhibitor végleges eltüntetése és immuntolerancia kiváltása (indukálása) vagy legalább az antitest elimináció révén a „high responder” állapot „low responder”-ré való alakítása.

3.8.1. Az akut, súlyos vérzéses állapotok, vagy sürgős sebészeti beavatkozások ellátása

A vérzéses állapotok kezelésénél figyelembe kell venni, hogy nem minden készítmény hatékony valamennyi betegben. A készítmény megválasztását 4 tényező határozza meg: a vérzés súlyossága, a korábbi klinikai válasz, az inhibitor aktuális titere, és a faktorpótlásra adott korábbi anamnesztikus válasz. Fontos, hogy a vérzés kontroll a lehető leghamarabb (2 órán belül) megtörténjen akár már KOK keretében, vagy intézetben [2].

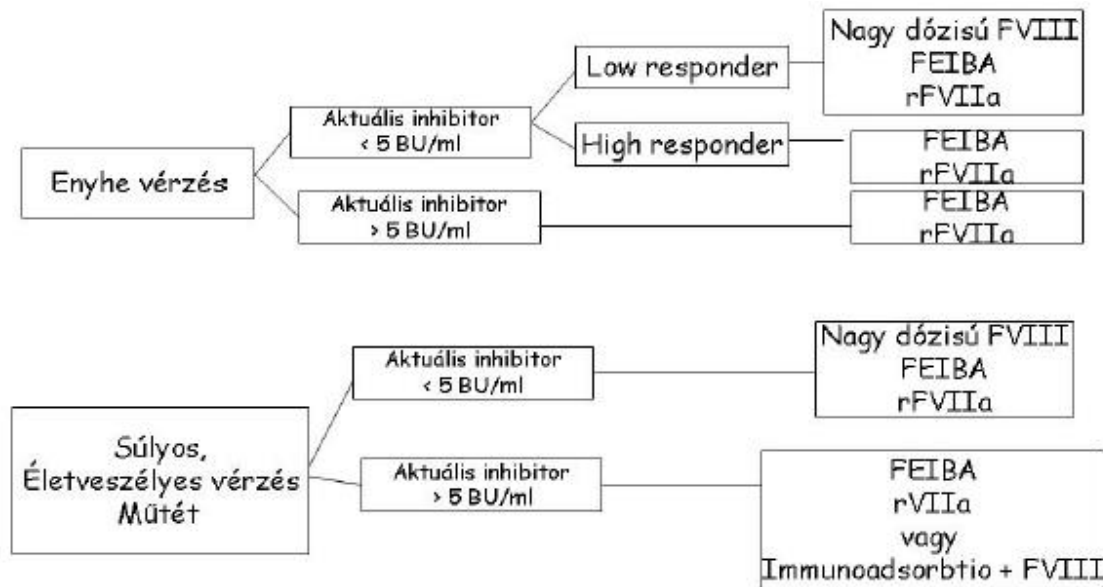
Az alacsony inhibitor titerű (<5BE/ml) és low responder gyermekek vérzései általában nagy dózisú („overcoming”) plasmaeredetű, vagy rekombináns FVIII / FIX adásával megszüntethetők.

Dózis: 50–100 NE/ttkg hetente 2–3-szor.

Ezzel szemben az alacsony inhibitor titerű, de high responder és a magas inhibitor titerű gyermekekben a vérzés eredményes kezelése csak „bypass” – módszerek alkalmazásával lehet, mint a hagyományos és aktivált prothrombin koncentrátumok (APCC inj. FEIBA), valamint a rekombináns aktivált VII-es faktor (rFVIIa inj).

A terápiás algoritmust az 1. ábra mutatja be.

1. ábra: **Az inhibitoros haemophilia kezelésének algoritmus**a [21]



A „bypass” módszerek a thrombinképződés megkerülő útját jelentik. Hatásmechanizmusokban közös, hogy a létrejövő thrombin generáció nem függ az inhibitorok (gátlótestek) jelenlététől.

FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) aktivált prothrombin komplex koncentrátum. Azonnali thrombin generációt eredményez aktivált alvadási faktortartalma (FIX, FX, FVII, prothrombin) révén. A bypassing aktivitásban a legfontosabb a prothrombin -és a FXa. A FEIBA egyidejűleg több különböző helyen hat, és ennek a multifaktoriális hatásnak köszönhetően alacsony dózisban 12–24 órás hatás érhető el. [24]

Terápiás dózis: 50–100 E/ttkg 6–12 óránként, maximális napi dózis nem haladhatja meg a 200 E/ttkg adagot.

A FEIBA nyomokban FVIII-at is tartalmaz, így adását követően anamnesztikus válasszal kell számolni, mely azonban a FEIBA terápiás hatékonyságát nem befolyásolja.

A rFVIIa az érsérülés helyén fejti ki hatását, ahol a szöveti faktor megjelenik és az aktivált thrombocyták találhatóak. A rFVIIa szöveti faktorhoz kötődése kis mennyiségű thrombin képződéshez vezet. A rFVIIa farmakológiai dózisban közvetlenül aktiválja a X-es faktort az aktivált thrombocyták felszínén, és ugrásszerűen növekvő thrombin képződést eredményez, amely stabil véralvadék kialakulásához, és a vérzés megállításához vezet. Terápiás dózis: 90 µg/ttkg 2–3 óránként, általában 3 alkalommal.

Hangsúlyozni kell azonban, hogy az adagolás és az alkalmazás módja függ a vérzés helyétől, súlyosságától és az életkortól. Gyermekkorban a rövidebb féléletidő és a gyorsabb clearance miatt nagyobb rFVIIa dózis vagy gyakoribb adás válhat szükségessé. A dózis ismétlés a vérzés klinikai javulásának eléréséig szükséges. [23, 25]

A dózis intervallum csökkentése céljából adható „high-dose” bolusban is.

Dózis: 270 µg/ttkg bolus. [23, 25]

Fontos hangsúlyozni, hogy egyes egyéneknél az APCC, másokban a rFVIIa hatékonyabb. Hatástalanság esetén váltás indokolt, ezért fontos, hogy mindkét készítmény rendelkezésre álljon az ellátó centrumokban. A gyakran vérző betegek mindkét készítményre rosszabbul reagálnak.

Súlyos életveszélyes (elsősorban központi idegrendszeri vagy végtagot veszélyeztető) vérzések esetén – amikor mindkét bypass készítmény maximális dózisban és gyakoriságban való alkalmazása ellenére nem sikerült hatékony vérzéscsillapítást elérni – szükségessé válhat kombinált szekvenciális terápia alkalmazása is, mely az APCC, illetve rFVIIa együttes adását jelenti 6 óránként alternálva (leggyakoribb alkalmazási mód). [26]

A bypass készítmények hatékonyságának vizsgálata klinikai validálásra vár.

Kezelés sikere kizárólag a klinikai végpontok alapján ítélni lehet meg. [27]
Adjuváns kezelésként – haematuria kivételével – minden vérzés esetében, különösen nyálkahártya típusú vérzésekben előnyös a tranexamsav adása. Míg high dose rFVIIa mellett adható, addig high dose FEIBA (> 200 E/ttkg) adása mellett ellenjavalt a fokozott thromboembolia kockázat miatt. [2]

Az inhibitoros B-haemophiliás betegek, akik a FIX tartalmú készítményekre allergiás reakcióval reagálnak csak rFVIIa-val kezelhetők. [2, 28]

Miután a bypass-készítmények hatékonysága biztonsággal nem jósolható meg, nem monitorizálható, egyes esetekben thromboemboliát okozhatnak. Különösen érvényes ez a kombinált szekvenciális kezelés és műtét esetére, melyek csak intézeti körülmények között, véralvadási zavar kezelésében jártas szakember felügyelete mellett végezhetők. Fontos, hogy a legalább napi egyszeri fizikális vizsgálat mellett laboratóriumi háttér is rendelkezésre álljon DIC vagy thrombosis irányába történő vizsgálatokhoz.

Ajánlás8

Akut, súlyos vérzések és sürgős sebészeti beavatkozások ellátása inhibitoros haemophiliásokban:

– **Fontos, hogy a vérzéskontroll a lehető leghamarabb (2 órán belül) megtörténjen akár már KOK keretében, vagy intézetben. (Grade 2C)[2],**

– **A készítmény megválasztását a vérzés súlyossága, a korábbi klinikai válasz, az inhibitor aktuális titer, és a faktorpótlásra adott korábbi anamnesztikus válasz határozza meg. (Grade 2C) [2, 21]**

– **Az alacsony inhibitor titerű (<5 BE/ml) és low responder gyermekek vérzései általában nagy dózissal („overcoming”) plasmaeredetű, vagy rekombináns FVIII/FIX adásával megszüntethetők.**

- Ezzel szemben az alacsony inhibitor titerű, de high responder és a magas inhibitor titerű gyermekekben a súlyos vérzés eredményes kezelése csak FEIBA vagy rFVIIa adásával lehetséges. (Grade 2C)
- A korai ízületi vérzés kezelésére single dose FEIBA (50–100 E/ttkg), single high dose rFVIIa (270 ug/ttkg) vagy 1–3 standard dózisu (90 ug/ttkg) rFVIIa egyaránt eredményes. (Grade 1B) [2, 23].
- Súlyos, nem ízületi vérzések eredményes kezelése elsősorban rFVIIa-val lehetséges, miután gyors vérzés kontrollt eredményez. Egyes esetekben megkísérélhető FEIBA adása is. (Grade 2C) [2]
- Súlyos életveszélyes (elsősorban központi idegrendszeri vagy végtagot veszélyeztető) vérzések esetén – amikor mindkét bypass készítmény maximális dózisban és gyakoriságban való alkalmazása ellenére nem sikerült hatékony vérzéscsillapítást elérni – szükségessé válhat kombinált szekvenciális FEIBA, illetve rFVIIa együttes adása. (Grade 2C) [2, 23, 26]
- Azok az inhibitoros B haemophiliás betegek, akik a FIX tartalmú készítményekre allergiás reakcióval reagálnak, csak rFVIIa-val kezelhetők. (Grade 1C) [2, 28]

A nem inhibitoros haemophiliásgyermekek folyamatos, rendszeres profiaxisának a musculosceletalis rendszerre és az életminőségre gyakorolt rendkívül kedvező hatásai alapozták meg az inhibitoros haemophiliások rendszeres profiaxisának igényét mind gyermek, mind felnőttkorban. A profiaxis szükségességét elsőként támogatta az European Study on Orthopaedic Status vizsgálat [29] következtetése is, mely szerint az inhibitoros haemophiliásokban - szemben a nem inhibitoros betegekkel - több a mozgásszervi szövödmény, gyakoribb az ízületi fájdalom, segédeszköz használat és kórházi kezelés, továbbá az ízületek mozgásterjedelmének beszűkülése.

Inhibitoros haemophiliások profiaxisához hazánkban jelenleg FEIBA használható, de gyógytornát igénylő gyermekekben vérzés prevenció céljából adható rFVIIa.

A FEIBA profiaxis mindenesetben szekunder profiaxis jelent. Időtartama szerint hosszú idejű és rövid idejű profiaxis különíthető el.

3.8.2. Hosszú idejű, szekunder FEIBA profiaxis megkezdése az alábbi esetekben javasolt [30]

- életminőséget jelentősen rontó, gyakori spontán ízületi vérzések;
- bypass készítmény gyakori adását igénylő, jelentős musculo-skeletális vérzés vagy
- életveszélyes vérzés (intracraniális, intraabdominális, intrathoracalis);
- sikertelen ITI-hez társuló, perzisztáló inhibitorok jelenléte vagy;

– ITI-t nem vállaló betegek.

Fontos: ITI megpróbálása nélkül gyermekkorban ne kezdünk FEIBA prophylaxist! Életveszélyes vérzés után is kíséreljük meg az ITI-t és csak annak sikertelensége vagy az ITI alatt alkalmazzunk FEIBA prophylaxist!

FEIBA dózis, illetve dózisintervallum FEIBA profilaxis során [30, 31, 32, 33]

– Legújabb nemzetközi tanulmányok alapján javasolt dózis: 75–85 E/ttkg másnaponta.

– Ismeretes korábbi, individuális jelleggel bíró javaslat is FEIBA profilaxisra [30], ahol a kezdő dózis: 50 E/ttkg hetente 3-szor 12 héten keresztül.

Ezt követően a beteget ellenőrizni kell és a hatékonyság (=terápiás válasz) függvényében a dózist módosítani kell.

Kritériumok:

Jó terápiás válasz:

- legalább 50%-os csökkenés a vérzések gyakoriságában és /vagy
- az életminőség szignifikáns javulása.

Részleges terápiás válasz

- vérzések számának csökkenése: <50% és vagy
- nincs jelentős életminőség javulás.

Jó terápiás válasz esetén a profilaxist változatlan dózisban javasolt folytatni további 12 héten keresztül, melyet újabb ellenőrző vizsgálat követ a hatékonyság megítélésére.

Ha a kezdeti FEIBA terápiára a válasz csak részleges, a FEIBA dózisát emelni kell.

FEIBA dózis: 85 E/ttkg hetente 3-szor, vagy másnaponta (ha szükséges) 12 héten keresztül.

Ha ez a további 12 hetes kezelés jó terápiás választ eredményez, a kezelést változatlanul ebben a dózisban kell folytatni 12 hétig, majd a beteget ellenőrizni kell.

Amennyiben azonban a válasz csak részleges, és vérzések főként azokon a napokon lépnek fel, amikor a beteg FEIBA adásban nem részesül, változatlan dózis mellett a FEIBA adás gyakoriságát növeljük.

FEIBA dózis: 85 E/ttknaponta

Ha ez az emelt dózisu és gyakoriságú FEIBA profilaxis jó terápiás válasszal jár, a kezelést ebben a formában változatlanul folytatjuk.

Részleges terápiás válasz esetén, egyéni megítélés alapján a FEIBA profilaxis adagját maximum 100 E/ttkg/nap dózissig emelhetjük.

Amennyiben ezzel a dózissal sem jön létre jó terápiás válasz, a FEIBA profilaxist el kell hagyni, és más terápiás lehetőségben kell gondolkodni. A terápiás algoritmust a 2. ábra tünteti fel.

3.8.3. Rövid idejű FEIBA profilaxis:

Megkezdése elsősorban azokban az inhibitoros haemophiliásokban javasolt, akikben célizület vagy jelentős lágyrész haematoma (m.psoas) alakult ki nem kifejezett újravérzéssel.

FEIBA dózis: 50-100 E/ttkg hetente 3-szor 4–12 héten keresztül

A kezelést akkor javasolt abbahagyni, ha vérzéses tendencia teljes regressziója következett be.

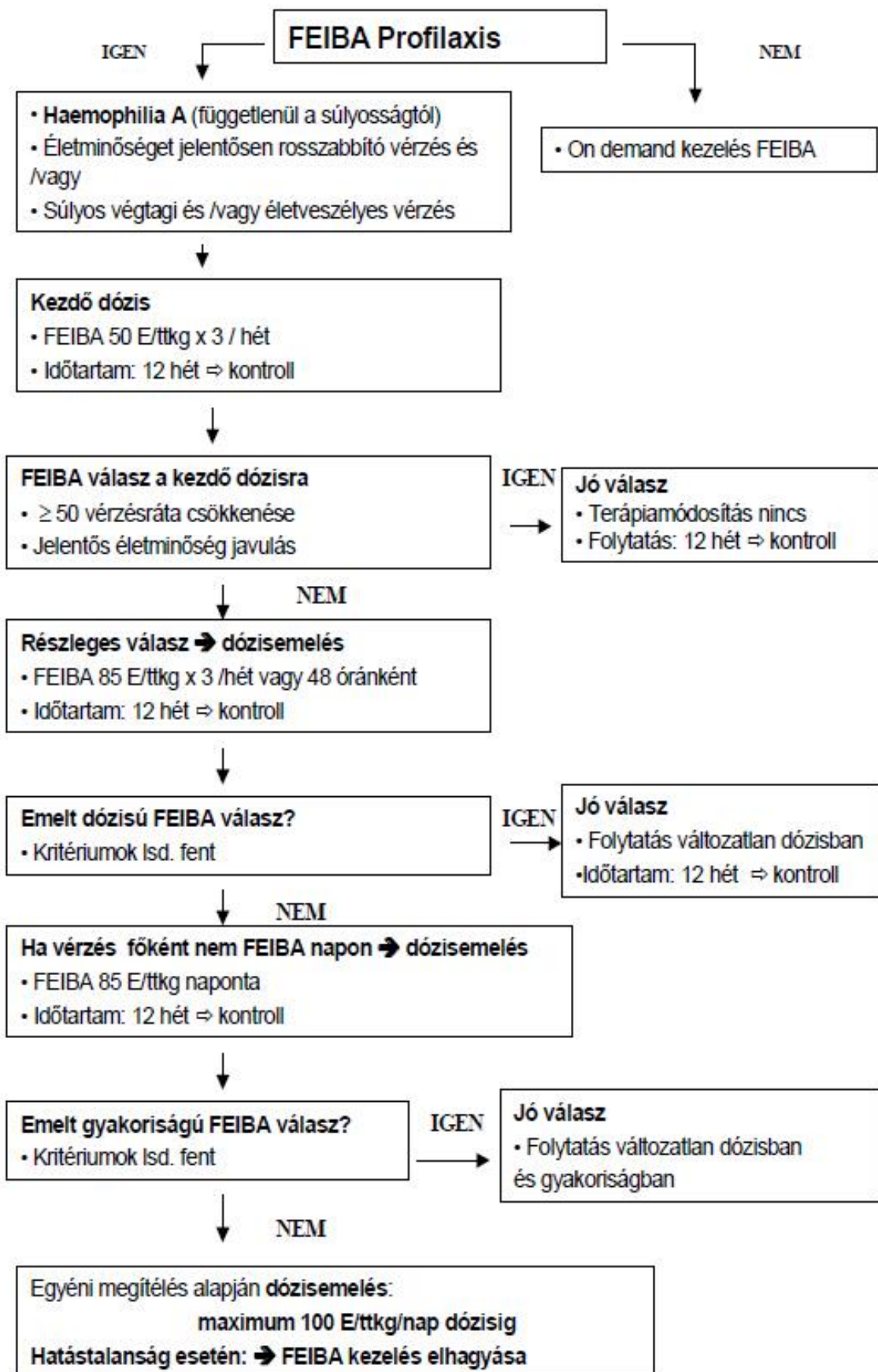
Fontos: A FEIBA óvatosan adandó magas BMI (>30) indexű kövér gyermekekben, vagy azokban, akikben fokozott az artériás vagy vénás trombózis kialakulásának rizikója.

Ajánlás9

– **Profilaxis elkezdése mérlegelendő azokban az inhibitoros haemophiliás gyermekekben, akikben az ITI sikertelen, vagy az ITI-t nem vállalják így következményesen visszatérő, gyakori ízületi és egyéb musculoskeletális vérzések, életet veszélyeztető vérzések alakulnak ki. (Grade 2C) [2, 30, 31, 32, 33]**

– **Inhibitoros haemophiliások profilaxisához hazánkban jelenleg FEIBA használható, de gyógytornát igénylő gyermekekben vérzés prevenció céljából rFVIIa adható.**

2. ábra: **FEIBA profilaxis algoritmus**[30]



3.9. Immuntolerancia indukció, profilaxis az immuntolerancia indukció alatt [34 35, 36, 37, 38]

Az inhibitor kialakulása a legsúlyosabb szövődmény a haemophilia kezelése során.

Az inhibitor jelenléte a mortalitást nem emeli, de a kezelés lényegesen bonyolultabb a gyakori vérzéses epizód miatt, mivel standard folyamatos profilaxis a kezelés eredménytelensége miatt nem végezhető.

A magas titerű inhibitorral bíró betegek esetén emelkedik a nem kontrollált vérzések száma, melyek az ízületek pusztulásához vezetnek.

A kockázatok csökkentése és az életminőség javítása érdekében az acut vérzés ellátásán kívül az inhibitoros betegnél elsőrendű feladat az inhibitor közömbösítése. Ez az immuntolerancia indukcióval (ITI) kísérelhető meg. Cél az inhibitor eliminálása és a hiányzó véralvadási faktor farmakokinetikájának helyreállítása.

Ajánlás10

Az immuntolerancia indukció elkezdése súlyos A haemophiliában:

– **Az ITI elkezdésének halasztása javasolt addig, amíg az inhibitor titer 10 BE/ml alá csökken. (Grade 2B) [34, 35, 36, 37, 38]**

– **A várakozási idő rendszerint rövid, és a gyermekek többsége még nagyon fiatal az ITI indításakor.**

A várakozási periódus alatt az ellenanyag szint szoros monitorozása szükséges, hogy megfelelő titer esetén az ITI azonnal elkezdhető legyen.

A várakozási idő alatt VIII-as faktor készítményt nem szabad alkalmazni. (Grade 2C) [2, 3, 23, 35, 37]

Megfontolandó az ITI elkezdése, tekintet nélkül az inhibitor titerre

– **súlyos - életet vagy végtagot fenyegető - vérzés gyakorisága esetén,**

– **a kezelőorvos egyéni mérlegelése és döntése alapján,**

– **ha az inhibitor titer nem esik 10 BE/ml alá a szoros observatio 1 éves periódusa alatt. (Grade 2C) [34]**

3.9.1. Az immuntolerancia indukció prognosztikai tényezői [35]

A betegek két csoportra oszthatók:

Jó kockázatú csoportba tartozó betegek

- historicus legmagasabb (peak) inhibitor titere <200 BE/ml,
- ITI elkezdése előtt az inhibitor <10 BE/ml,
- az inhibitor kialakulása és az ITI elkezdése között eltelt idő <5 év.

Rossz kockázatú csoportba tartozó betegek

- historicus legmagasabb (peak) inhibitor titer >200 BE/ml,
- ITI elkezdése előtt az inhibitor >10 BE/ml,
- az inhibitor kialakulása és az ITI elkezdése között 5 évnél hosszabb idő telt el.

Ajánlás11

Az ajánlott dózisek a gyermekkori ITI során: (Grade1B) [2, 3, 34, 35, 36, 37]

– **A nagy dóziséjú Bonn protokoll szerint javasolt dózis 100–150 NE/ttkg FVIII naponta 2x, amíg az inhibitor titer 1 BE/ml alá csökken. Ezt követően 150 NU/ttkg FVIII naponta a FVIII recovery és féléletidő normalizálásáig.**

– **Az immuntolerancia sikeressége és a dózis nagyságának összefüggése nem egyértelmű.**

– **Low responder anamnesztikus válaszu és jó rizikó csoportba tartozó gyermekekben megkísérélhető az 50 E/ttkg hetente 3x-i ITI kezelés is. Ennek előnye, hogy nem feltétlenül igényel centrális vénás kanül beültetést. Hátránya viszont az ITI alatt szignifikánsan nagyobb gyakorisággal jelentkező vérzés.**

– **A rossz rizikó csoportba tartozó betegeknél a mindenképpen a nagy dóziséjú Bonn protokoll szerinti ITI ajánlott. Egyéni megítélés alapján egyes esetekben szükség lehet 200 NE/ttkg naponta 2x dózis alkalmazására is.**

– **Miután gyermekkorban a legjobb eredmény a nagy dóziséjú ITI kezeléstől várható, ennek alkalmazását kell preferálni.**

3.9.2. FVIII készítmények az ITI során

Az ITI sikeres lehet vWillebrand faktort tartalmazó és nem tartalmazó készítménnyel is.

Nincsenek adatok arra, hogy valamelyik FVIII készítmény hatásosabb lenne, mint a többi.

A betegek többsége tolerálja azt a készítményt, amelyet az inhibitor kialakulása idején kapott. Nincs evidencia arra, hogy az ITI-ben készítményt kell cserélni. Amennyiben azonban 6–9 hónapos ITI alatt nincs szignifikáns (20%) csökkenés a peak inhibitor titerben, mérlegelendő az addig alkalmazott rekombináns, vagy nagy tisztaságfokú FVIII készítmény vWillebrand faktor tartalmú készítményre történő váltását. [2,23]

3.9.3. Immuntolerancia alatti profilaxis [34,35,36,37]

- A profilaxis megfontolandó, ha a beteg gyakran vérzik az ITI-re való várakozás, illetve az ITI ideje alatt.
- Az rFVIIa 90–270 ug/ttkg naponta adandó a várakozás ideje alatt, amíg az inhibitor 10 BE/ml alá csökken.
- A várakozási idő alatt a FEIBA adása kerülendő, miután FVIII tartalma (nyomokban) anamnesztikus választ eredményezhet.
- ITI ideje alatt FEIBA profilaxis alkalmazandó különösen korai ízületi – vagy intracranialis vérzés esetén.
- Dózis: 50–200 E/ttkg/nap hetente 2x.
- A FVIII recoveryt monitorizálni kell, amikor az inhibitor 10 BE/ml alá csökken.
- A megfelelő FVIII recovery esetén a bypass terápia megszüntethető.

Ajánlás12

Az immuntolerancia perifériás vénán vagy centrális vénás katéteren keresztül történhet. Ez utóbbira gyakran van szükség fiatal gyermekeknél, különösen, ha a kezelés nagy dózisú protokoll szerint történik.

Az ITI terápiát nem szabad megszakítani, ezért alapvető fontosságú a megfelelő vénabiztosítás! (Grade 1B) [2, 3, 34, 35, 36, 37].

3.9.4. Immuntolerancia indukcióra adott részleges vagy hiányzó válasz

- Az az idő, amely alatt az ITI sikeres lehet rendkívül változó, néhány hónaptól két vagy több évig is terjedhet.
- Próbálkozni lehet a dózis emelésével, ha korábban kis dózisú protokollt használtunk.
- Cserélhető a rekombináns készítmény vWillebrand faktort is tartalmazó (FVIII/VWF) készítményre.
- Megkísérrelhető rituximab vagy más immunmoduláns alkalmazása.

3.9.5. Az immuntolerancia indukció eredménye

Farmakokinetikai paraméterek alapján sikeres, ha

- Az inhibitor titer <0,6BE/ml.
- Normál FVIII recovery >66%.
- Normál FVIII féléletidő > 6 óra; 72 órás kimosási periódus után.

Farmakokinetikai paraméterek alapján részlegesen sikeres, ha

- Az inhibitor titer <5BE/ml.
- FVIII recovery <66%.
- FVIII féléletidő <6 óra.
- FVIII adására klinikai válasz van,
- az inhibitor titer nem emelkedik 5 BE/ml fölé 6 hónapos on demand kezelés vagy 12 hónapos profilaxis után.

Farmakokinetikai eredmények rosszak, ha a teljes vagy a részleges siker kritériumai 33 hónapon belül nem teljesülnek.

Amennyiben az immuntolerancia indukció sikeres, a profilaktikus dózis eléréséig a FVIII dózist fokozatosan (legalább 6 hónap) kell csökkenteni. [23, 24]

3.9.6. Immuntolerancia indukció enyhe/mérsékelt A haemophiliában

Inhibitor megjelenése lényegesen ritkább, mint súlyos A haemophiliában.

Az inhibitor kialakulására jellemző a családi predispozíció és nagy rizikójú FVIII gén mutáció, amely funkcionális FVIII defektust eredményez.

Többnyire műtét, és az ezzel járó ismételt (nagy dózisu) FVIII terápia után alakul ki az inhibitor.

Az enyhe haemophiliások inhibitora – hasonlóan a szerzett haemophiliások autoantitestjéhez – rosszabbul reagál az ITI kezelésre, mint a súlyos haemophiliásokban kialakult inhibitor, így súlyos vérzések esetében immunsuppressio mérlegelendő. [21]

3.9.7. Immuntolerancia indukció B-haemophiliában

Átlagosan a betegek 3%-ban (1–6%) fordul elő csupán inhibitor, de ezek több mint 80%-a „high responder”.

FIX adása után gyakran alakul ki súlyos anaphylaxiás reakció és irreverzibilis nephrosis syndroma. [28]

Mindezek alapján az ITI kezelés nem ajánlott B-haemophiliában.

Ajánlás13

- **Immuntolerancia indukció javasolt súlyos A hemophiliás gyermekekben perzisztáló inhibitorok esetében, melyek bizonytalanná teszik a vérzések kezelését, illetve profilaxis hatékonyságát standard dózisu FVIII készítményekkel. (Grade 1B) [2, 34, 35, 36, 37]**
- **Az ITI sikeressége valószínűsíthető, ha historikus legmagasabb (peak) inhibitor titer (< 200 BE/ml) és az ITI elkezdése előtt az inhibitor titer (< 10 BE/ml). (Grade 1C) [2, 34, 35, 36, 37]**
- **Ha az inhibitor diagnosztizálásakor az inhibitor titer >10 BE/ml, az ITI megkezdésével várni kell, míg titer 10 BE/ml alá csökken. (Grade 1B) [2, 34, 37]**
- **Ha az inhibitor titer <10 BE/ml, az ITI-t a lehető leghamarabb el kell kezdeni. (Grade 1B) [2, 34, 37]**
- **Ha ez 1 év alatt nem következik be, vagy ha súlyos, végtagot és életet veszélyeztető vérzések észlelhetők, az ITI-t a titer szinttől függetlenül célszerű kell kezdeni. (Grade 2C) [2, 34, 35, 36, 37]**
- **Ha a historicus peak inhibitor titer < 5 BE/ml az ITI megkezdhető 50 NE/ttkg FVIII másnaponta történő adásával. (Grade 2B) [2, 37]**
- **Ha a historicus peak inhibitor titer > 200 BE/ml vagy az ITI elkezdése előtti inhibitor titer >10 BE/ml, az ITI-t célszerű 200 NE/ttkg FVIII adásával elkezdeni. (Grade 2B) [2, 34, 35, 36, 37]**
- **Ha az ITI-t 50 NE/ttkg másnaponta, vagy 100 NE/ttkg naponta történő faktoradásával kezdtük és ez alatt vérzéses epizódok jelennek meg, a dózist 200 NE/ttkg / nap FVIII adásra célszerű emelni a vérzés kontrollálása céljából. (Grade 2B) [2, 34, 37]**
- **Az ITI-t célszerű mindaddig változatlanul folytatni, ameddig az inhibitor titer meggyőzően nem csökken (6 hónapos periódus alatt a peak inhibitor titer 20%-a) és kerülni kell az ITI megszakítását. (Grade 2C) [2, 23]**
- **Amennyiben azonban 6–9 hónapos ITI alatt nincs szignifikáns (20%) csökkenés a peak inhibitor titerben, mérlegelendő az addig alkalmazott rekombináns, vagy nagy tisztaságfoku FVIII készítmény vWillebrand faktor tartalmú készítményre történő váltását. (Grade 2B) [2, 23]**
- **Amennyiben az ITI elkezdéséig a várakozási szak alatt vérzés lépne fel, rFVIIa profilaxis megkezdése jön szóba. A várakozási idő alatt a FEIBA**

adása kerülendő, miután FVIII tartalma (nyomokban) anamnesztikus választ eredményezhet. (Grade 2C) [2, 23, 35, 37]

– ITI ideje alatt FEIBA profilaxis mérlegelendő különösen korai ízületi vagy intracranialis vérzés esetén. A megfelelő FVIII recovery elérésekor a bypass terápia megszüntethető. (Grade 2C) [2, 35, 37]

– Enyhe/mérsékelt A haemophiliás gyermekekben, ahol inhibitor képződés szempontjából magas kockázatú F8 gén defektus igazolható és/vagy családi anamnézis inhibitor előfordulásra pozitív, minden – különösen intenzív – expozíciót és műtétet követően inhibitor meghatározást kell végezni. (Grade 1C) [2, 35]

– A faktorpótlásra allergiás reakciót mutató B haemophiliás csecsemőkben, illetve gyermekekben a további faktorpótlás előtt – kimosási periódust követően – inhibitor meghatározást kell végezni. (Grade 1B) [2,3,35]

– Az újonnan diagnosztizált B haemophiliás csecsemőket – különösen, ahol a F9 gén mutáció típusa, illetve családi anamnézis fokozott inhibitor kockázatot jelent – az allergiás reakció lehetősége miatt az első 20 expozíció idejére hospitalizálni kell. (Grade 2C) [3]

– ITI kezelés nem ajánlott B-haemophiliában FIX adása után gyakran kialakuló súlyos anaphylaxiás reakció és irreverzibilis nephrosis syndroma miatt. (Grade 2C) [28]

4. Rehabilitáció és gondozás

Ajánlás14

– Veszélyes vérzékenység gyanúját felismerő orvos köteles a legközelebbi, vérzékeny betegek ellátására szakosodott intézményhez (pl. Országos Haemophilia Központ, Regionális Haemophilia Központok) fordulni. (Grade 2C)

– A diagnosztikát az arra alkalmas, megfelelő minőségi tanúsítvánnyal rendelkező laboratórium, a kezelést az adott intézmény hematológus vagy transfuziológus szakorvosa (kezelőorvos) végzi. (Grade 2C)

– A készítmény bejuttatása a kezelőorvos feladata és felelőssége. (Grade 2C)

Ellátási folyamat algoritmus (ábrák)

1. ábra: Az inhibitoros haemophilia kezelésének algoritmus [21]

2. ábra: FEIBA profilaxis algoritmus[30]