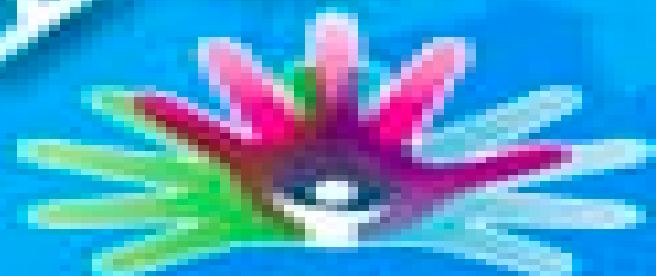


RARE
DISEASE
Day®

2015
28 FEBRUARY

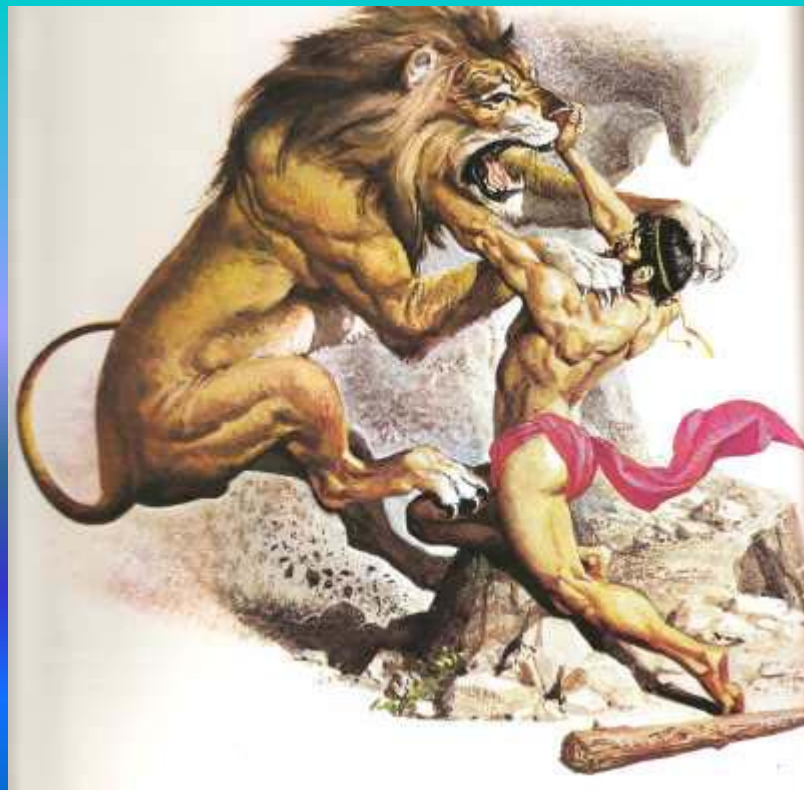
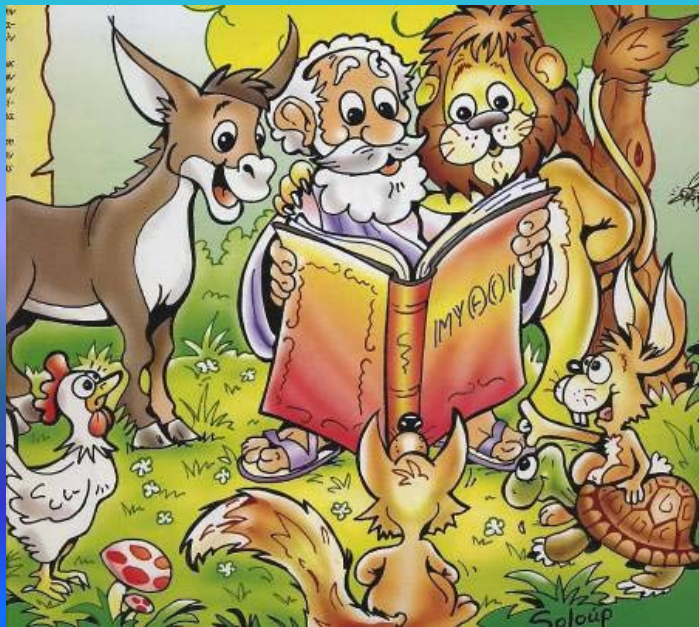




ΕΠΙΚΤΗΤΟΙ ΑΝΑΣΤΑΛΤΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ-ΜΥΘΟΣ Ή ΠΑΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Δρ .Μάριος Αντωνιάδης
Αιματολόγος
Αιματολογική Κλινική
Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας

ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΜΥΘΟΣ



ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ





ΣΚΟΠΟΣ

- Οι ασθενείς επισκέπτονται την πρωτοβάθμια φροντίδα όπου οι γιατροί έχουν πολύ μικρή εμπειρία στις αιμορραγικές διαταραχές¹⁻⁴
- Η μειωμένη ευαισθητοποίηση οδηγεί σε καθυστερήσεις στην αναγνώριση της κλινικής οντότητας .
- Αποτέλεσμα η καθυστέρηση της διάγνωσης και η μη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση¹⁻⁵
- Καθυστέρηση στην διάγνωση μπορεί να είναι θανατηφόρα⁶
- Η καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας είναι η μόνη παράμετρος που εμφανίζει διαφορές σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ή όχι⁷

1. Hay CR. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 287-303.
2. Collins P, et al. *BMC Res Notes* 2010; 3: 161.
3. Gheisari R, et al. *Hamostaseologie* 2010; 30: 156-61.
4. Shander A, et al. *Intensive Care Med* 2011.
5. Hay CR, et al. *Br J Haematol* 2006; 133: 591-605.

6. Zeitler H, et al. *Haemophilia* 2010; 16: 95-101.
7. Baudo F, et al. *Blood* 2012; 120: 39-46.
8. Baudo F, de Cataldo F. In: *Blood Disorders in the Elderly*; 2007: 389-407.
9. Delgado J, et al. *Br J Haematol* 2003; 121: 21-35.
10. Collins PW, et al. *Blood* 2007; 10al. *Haematologica* 2009; 94: 566-75.9: 1870-7.
11. Huth-Kuhne A, et

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Παθολογικά αντισώματα που κυκλοφορούν στο αίμα και αναστέλλουν τη δράση παραγόντων της πήξης
- Αυξάνονται δευτερογενώς σε ασθενείς με κληρονομική αιμορροφιλία μετά από μεταγγίσεις με συμπυκνωμένα παράγωγα
- Αυξάνονται αυτόματα σε μη αιμορροφιλικούς ασθενείς και μπορεί να σχετίζονται με άλλες παθολογικές καταστάσεις ή και χωρίς αναγνωρίσιμο αίτιο



ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ (I)

- Επίκτητοι ανασταλτές μπορεί να αναπτυχθούν έναντι διαφόρων παραγόντων της πήξης²
 - Παράγοντες I, II, V, VII, VIII → επίκτητη αιμορροφιλία A
 - Παράγοντας IX → επίκτητη αιμορροφιλία B

1. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009; 94:566-7 Delgado J, et al. Br J Haematol 2003; 121: 21-35.
2. Franchini M, et al. Semin Thromb Hemost 2012; 38: 447-53.
3. Collins PW, et al. Blood 2007; 109: 1870-7.

Συγγενείς ανασταλτές vs επίκτητων: Αλλοαντισώματα vs αυτοαντισωμάτων

	Συγγενής αιμορροφιλία (αλλοαντισώματα)	Επίκτητη Αιμορροφιλία (αυτοαντισώματα)
Επίπτωση ανασταλτών	20% to 30% (βαριά αιμορροφιλία) 3% to 13% (ελαφρά/ενδιάμεσα)	1.5/10 ⁶ /έτος ⁷
Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ανασταλτή	Είδος μετάλλαξης Ανοσολογικοί παράγοντες → γενετικοί → Περιβαλλοντικοί → Εθνικότητα	Αυτοάνοσα νοσήματα Εγκυμοσύνη Κακοήθη νοσήματα Ιδιοπαθή ~50%
Ηλικία διάγνωσης	49% <5 έτη ⁵ Μέγιστο: <30 εκχύσεις ⁶	Μέση: 74 έτη ⁷ Διακύμανση: 2-92 έτη ^{7,8}



1. Berntorp E, et al. Haemophilia 2006;12 Suppl 6:1-7. Lusher JM, et al. N Engl J Med 1993;328:453-9.
2. Rizza CR, Spooner RJ. Br Med J (Clin Res Ed) 1983;286:929-33.
3. Sultan Y. Thromb Haemost 1992;67:600-2.

5. Hay CR, et al. Blood 2011;117:6367-70.
6. Gouw SC, et al. Blood 2007;109:4693-7.
7. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7.
8. Yee TT, et al. Clin Lab Haematol 2000;22:275-8



ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ (I)

- Πιο συχνοί είναι οι ανασταλτές στον παράγοντα FVIII που προκαλούν επίκτητη Αιμορροφιλία A³
- Η επίπτωση των επίκτητων ανασταλτών είναι ΕΑ: ~1.5 ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού το χρόνο⁴
- Τα αιμορραγικά επεισόδια συνήθως είναι αυτόματα και η βαρύτητα τους ποικίλλει³

1. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94:566-75.
2. Franchini M, et al. Semin Thromb Hemost 2012;38:447-53.
3. Delgado J, et al. Br J Haematol 2003;121:21-35.
4. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7.



ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ (ΙΙ)

- Η αιμορραγία μπορεί να είναι σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρα σε ποσοστό >70% των περιστατικών¹⁻³
- 30% των επεισοδίων χαρακτηρίστηκαν ήπια και δε χρειάστηκαν αιμοστατική θεραπεία^{4,5}
- Οι περισσότεροι θάνατοι που εμφανίζονται κατά την πρώτη εβδομάδα οφείλονται σε αιμορραγία από το πεπτικό ή τους πνεύμονες.
- Μετά την πρώτη εβδομάδα αποδίδονται σε ενδοκρανιακή ή οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία⁶
- Θανατηφόρος αιμορραγία μπορεί να συμβεί μέχρι και 5 μήνες μετά το πρώτο επεισόδιο αν τα αυτοαντισώματα δεν περιοριστούν^{4,6,7}

1. Knoebl P, et al. J Thromb Haemost 2012;10:622-31.
2. Toschi V, Baudo F. Intern Emerg Med 2010;5:325-33.
3. Zeitler H, et al. Haemophilia 2010;16:95-101.
4. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7.
5. Baudo F, et al. Blood 2012;120:39-46.
6. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94:566-75.
7. Lottenberg R, et al. Arch Intern Med 1987;147:1077-81.



ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ (ΙΙΙ)

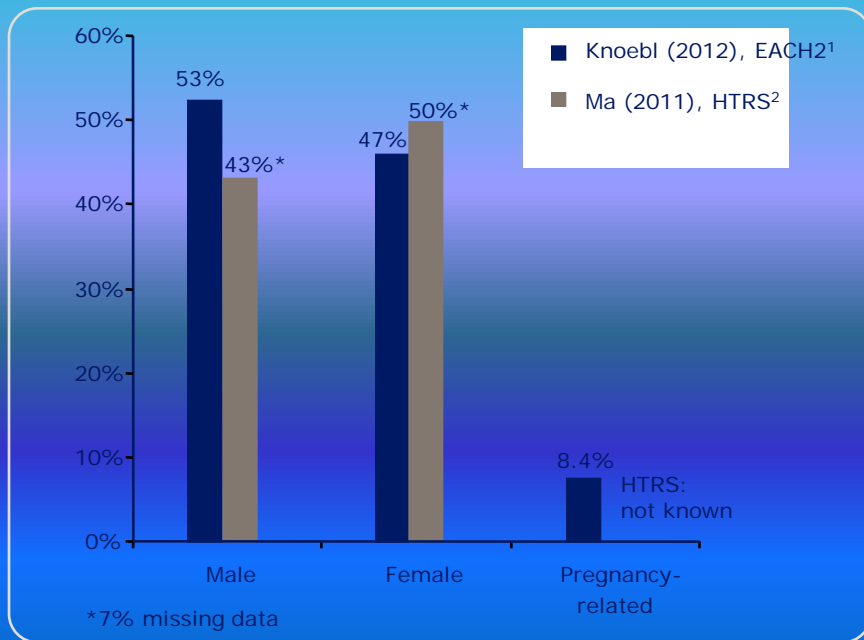
- Η κλινική προβολή επηρεάζεται από την ηλικία και την ύπαρξη συννοσηρότητας²
- Η βαρύτητα και κίνδυνος αιμορραγίας δεν σχετίζεται με τα επίπεδα του παράγοντα FVIII ή του τίτλου του ανασταλτή⁸⁻¹¹

1. Hay CR. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11:287-303.
2. Collins P, et al. *BMC Res Notes* 2010; 3:161.
3. Gheisari R, et al. *Hamostaseologie* 2010; 30:156-61.
4. Shander A, et al. *Intensive Care Med* 2011.
5. Hay CR, et al. *Br J Haematol* 2006; 133:591-605

6. Zeidler H, et al. *Haemophilia* 2010; 16:95-101.
6. Baudo F, et al. *Blood* 2012; 120:39-46.
7. Baudo F, de Cataldo F. In: *Blood Disorders in the Elderly*; 2007:389-407.
8. Delgado J, et al. *Br J Haematol* 2003; 121:21-35.
9. Collins PW, et al. *Blood* 2007; 109:1870-7.
10. Huth-Kuhne A, et al. *Haematologica* 2009; 94:566-75

Επίπτωση του φύλου

- Η επίκτητη αιμορροφιλία δεν εμφανίζει διαφορές στην ηλικιακή κατανομή σε σχέση με το φύλο



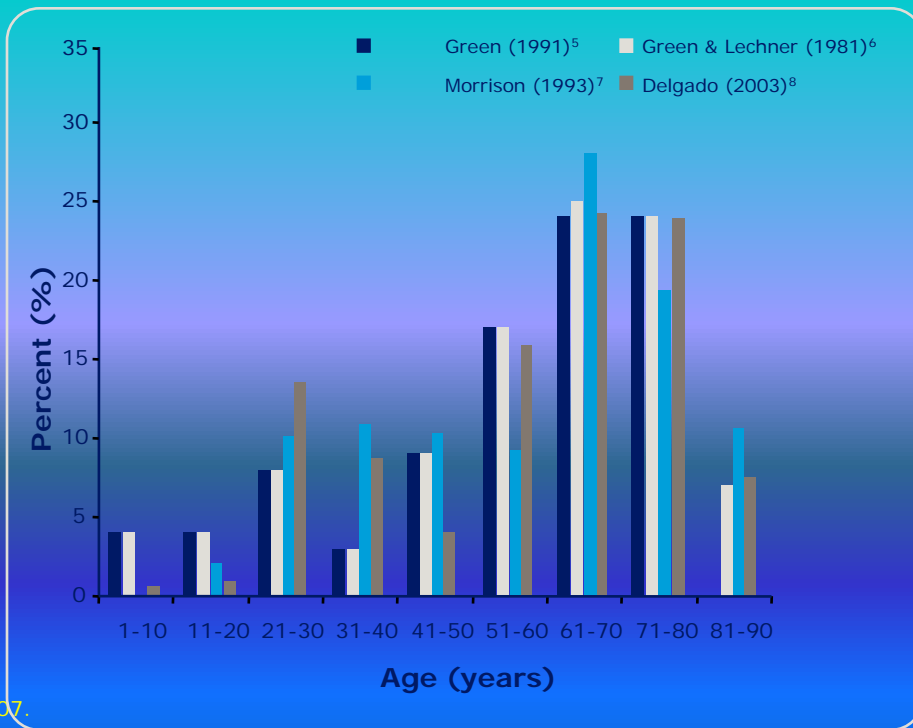
EACH2, European Acquired Haemophilia registry
HTRS, Hemophilia and Thrombosis Research Society registry

1. Knoebl P, et al. J Thromb Haemost 2012;10:622-31.
2. Ma A, et al. Poster at ASH 2011.



ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ (I)

- Η επίπτωση αυξάνει με την ηλικία²
- Μέση ηλικία 74 years (ΕΑΧΗ2 καταγραφή)²
- Διακύμανση ~ 2 to 98 years^{3,4}



1. Baudo F, de Cataldo F. In: Blood Disorders in the Elderly; 2007:389-407.
2. Knoebl P, et al. J Thromb Haemost 2012;10:622-31.
3. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7.
4. Yee TT, et al. Clin Lab Haematol 2000;22:275-8.
5. Green D. Am J Med 1991;91:14S-9S.
6. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981;45:200-3.
7. Morrison AE et al. Blood 1993;81:1513-20.
8. Delgado J, et al. Br J Haematol 2003;121:21-35.

Επίκτητη αιμορροφιλία στα παιδιά

- Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (1953-2010) στους ΕΑ στη παιδιατρική ηλικία (ηλικία 2-17 ετών)¹
- 42 περιστατικά αυτοαντισωμάτων σε 28 παρουσιάσεις περιστατικών
 - 5 περιστατικά διαπλακουντιακής μεταφοράς ανασταλτών περιγεννητικά
 - De novo εμφάνιση ανασταλτών σε 37 περιστατικά
 - -28 περιστατικά (75.7%) με ανασταλτές FVIII
 - -6 περιστατικά (16.2%) έναντι FIX
 - -2 περιστατικά (5.4%) ανασταλτών έναντι FXI
 - -1 περιστατικό (2.7%) με ανασταλτές έναντι FVIII και FIX
- **Παρατηρείται ετερογένεια στο είδος των ανασταλτών έναντι των ενηλίκων όπου οι ανασταλτές συνήθως κατευθύνονται έναντι του παράγοντα FVIII**
- Φύλο
 - 19 αγόρια
 - 17 κορίτσια
 - 1 μη διαθέσιμο
- Το θεραπευτικό αποτέλεσμα στα παιδιά συγκρίνεται ευνοικά με τους ενήλικες
- Τα αντισώματα περιορίζονται ταχύτερα και σε υψηλότερο ποσοστό.

1. Franchini M, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:606-11.



ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ-ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

- Η θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 3.3 και 41% ανάλογα με την περίοδο που αφορούν
 - Σε παλαιότερες ανακοινώσεις και πριν τις σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές 22-31 %^{3,6}
 - Σε πιο πρόσφατη μελέτη το ποσοστό θανάτων απο αιμορραγία ήταν 9%⁴
 - Σε μεταανάλυση 32 ερευνών (1985-2008) 21%⁷
 - Χωρίς θεραπεία οι θάνατοι ανήλθαν σε ποσοστό 41%⁵

1. Gheisari R, et al. Hamostaseologie 2010; 30: 156-61.
2. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981;45: 200-3.
3. Collins PW, et al. Blood 2007; 109: 1870-7.
4. Delgado J, et al. Br J Haematol 2003; 121: 21-35.

5. Bitting RL, et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2009; 20: 517-23.
6. Baudo F, et al. Blood 2012; 120: 39-46.
7. Baudo F, de Cataldo F. In: Blood Disorders in the Elderly; 2007: 389-407.

ΣΥΝΟΔΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ¹⁻⁸

- **Πρωτοπαθή αυτοάνοσα νοσήματα**
- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, ρευματοειδής αρθρίτις, πολλαπλή σκλήρυνση, Συνδρομο Sjögren, ρευματική πολυμυαλγία, σύνδρομο Goodpasture, μυασθένεια gravis, Νόσος του Graves, αυτοάνοσος υποθυροειδισμός, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
- **Λεμφουπερπλαστικά νοσήματα⁹**
 - ΧΛΛ, Μη-Hodgkin λέμφωμα, πολλαπλούν Μυέλωμα, μακροσφαιριναιμία Waldenström, ΜΔΣ, Μυελοίνωση, ερυθρολευχαιμία
- **Συμπαγείς όγκοι**
 - Προστάτη, πνεύμονα, παχέως εντέρου, στομάχου, παγκρέατος τραχήλου μαστού, νεφρού, μελάνωμα.
- **Άλλα:** Άσθμα, διαβήτης, ηπατίτιδα, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, δερματολογικά νοσήματα, χειρουργεία, πολλαπλές μεταγγίσεις, εμβολιασμοί κ.α.

1. Collins PW et al. Blood 2007; 109: 1870-7.
2. Gheisari R, et al. Hamostaseologie 2010; 30: 156-61.
3. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981; 45: 200-3.
4. Hay CR. Baillieres Clin Haematol 1998; 11: 287-303.

5. Shetty S, et al. Autoimmun Rev 2011; 10: 311-6.
6. Toschi V, Baudo F. Intern Emerg Med 2010; 5: 325-33.
7. Delgado J, et al. Br J Haematol 2003; 121: 21-35
8. Knoebl P, et al. J Thromb Haemost 2012; 10: 622-31..
9. Franchini M, et al. Crit Rev Oncol Hematol 2008; 66: 194-9



ΑΛΛΕΣ ΣΥΝΟΔΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ¹⁻⁸

- **Χρήση συγκεκριμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων**
 - Πενικιλίνη,ιντερφερόνη Α,σουλφοναμίδες,φαινυτοΐνη,σουλφοναμίδες ,προκαιναμίδη,φλουνταραμπίνη,κλοπιδογκρέλη,κ.α
- **Εγκυμοσύνη**

Παρόλα αυτά: Σε ποσοστό ~50%των περιστατικών δεν ανευρίσκεται υποκείμενο αίτιο.

1. Collins PW et al. Blood 2007; 109: 1870-7.
2. Gheisari R, et al. Hamostaseologie 2010; 30: 156-61.
3. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981; 45: 200-3.
4. Hay CR. Baillieres Clin Haematol 1998; 11: 287-303

5. Shetty S, et al. Autoimmun Rev 2011; 10: 311-6.
6. Toschi V, Baudo F. Intern Emerg Med 2010; 5: 325-33.
7. Delgado J, et al. Br J Haematol 2003; 121: 21-35
8. Knoebl P, et al. J Thromb Haemost 2012; 10: 622-31..



Ε.Α ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

- Η εμφάνιση ΕΑ σε άνδρες με κακοήθεια είναι 3Χ μεγαλύτερος απ ότι στις γυναίκες
- Είναι συχνότερη σε συμπαγείς όγκους σε σχέση με τα λεμφουπερπλαστικά νοσήματα
- Περιστασιακά ο ΕΑ εξαφανίζεται με τη ανταπόκριση της θεραπείας στο υποκείμενο νόσημα

1. Toschi V, Baudo F. Intern Emerg Med 2010;5:325-33.
2. Franchini M, et al. Crit Rev Oncol Hematol 2008;66:194-9

Ε.Α και ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

- Συχνά εμφανίζεται στη πρώτη εγκυμοσύνη^{1,2}
 - EACH2: 74% πρωτοτόκες³
- Συνήθως εμφανίζεται 2 έως 5 μήνες μετά τον τοκετό αλλά το διάστημα αυτό μπορεί να επεκταθεί μέχρι 1 χρόνο μετά.^{4,5}
 - Ιταλική ομάδα καταγραφής: Μέσος χρόνος εμφάνισης συμπτωμάτων ή ταυτοποίηση αυτοαντισωμάτων ήταν 60 μέρες από τον τοκετό⁶
 - EACH2: Μέσος χρόνος διάγνωσης ΕΑ 89 μέρες από τον τοκετό³

1. Ανασταλτές που δεν επιμένουν σπάνια επανεμφανίζονται σε επόμενη εγκυμοσύνη. *haemost* 1995; 73: 1-5.
2. Tengborn L, et al. *BJOG* 2012; 119: 1529-37.
3. Hay CR. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 287-303.

5. Lottenberg R, et al. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1077-81.
6. Baudo F, de Cataldo F. *BJOG* 2003; 110: 311-4.



Ε.Α και Εγκυμοσύνη

- Σπάνια εμφανίζονται συμπτώματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης¹⁻⁴
 - EACH2: 8 γυναίκες με περιγεννητικούς ανασταλτές 17%
 - Το πρώτο επεισόδιο περιγράφεται να ξεκινά κατά μέσο όρο 2.5 μήνες μετά τον τοκετό
 - 25% των αιμορραγικών επεισοδίων εμφανίστηκαν 4 και 10 μήνες μετά τον τοκετό
- Σε ποσοστό 76% μπορεί να εξαφανιστούν αυτόματα μετά ~30 μέρες¹
- Μπορεί να επιμένει για αρκετό χρόνο προκαλώντας επιπλοκές σε διαδοχικές κυήσεις⁴
- Ανασταλτές που δεν επιμένουν σπανίως επανεμφανίζονται σε επόμενη εγκυμοσύνη¹

1. Tromb Haemost 1995; 73: 1-5.
2. Tengborn L, et al. BJOG 2012; 119: 1529-37.
3. Hay CR. Baillieres Clin Haematol 1998; 11: 287-303.

4. Lottenberg R, et al. Arch Intern Med 1987; 147: 1077-81.
5. Baudo F, de Cataldo F. BJOG 2003; 110: 311-4.



ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΠΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΖΟΥΝ ΤΗ ΝΟΣΟ

- ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ/ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

-Οξεία εμφάνιση και απειλητική για την ζωή αιμορραγία ή εκτεταμένα υποδόρια αιματώματα^{1,2}

ΤΥΠΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

- Τα αιμορραγικά επεισόδια δεν είναι τα τυπικά της συγγενούς αιμορροφιλίας^{1,3,5}
Η βαρύτητα των συμπτωμάτων δε σχετίζεται με το επίπεδο του FVIII ή του επιπέδου του ανασταλτού^{3,4}

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Παρουσία υποκείμενων νοσημάτων και καταστάσεων¹⁻⁶
- Μεγάλη ηλικία¹⁻⁶

1. Baudo F, de Cataldo F. In: Blood Disorders in the Elderly; 2007:389-407.
2. Zeitler H, et al. Haemophilia 2010;16:95-101.
3. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3:161.
4. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94:566-75.
5. Delgado J, et al. Br J Haematol 2003;121:21-35.

ΚΛΙΚΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

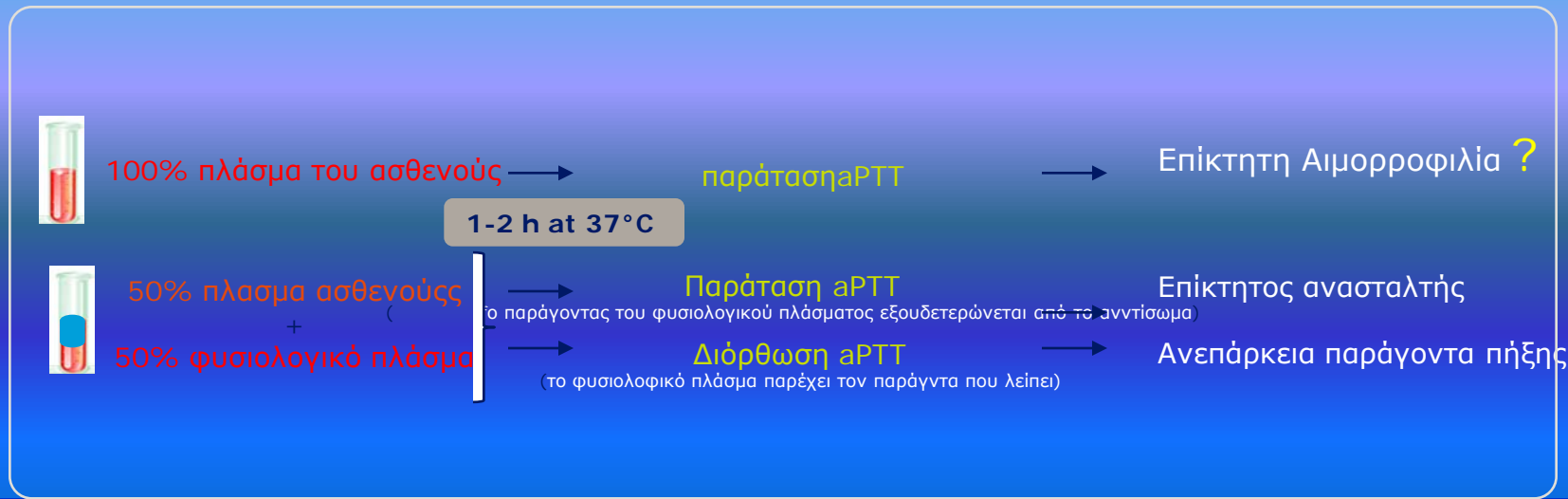
- Εκχυμώσεις και αιματώματα, αιμορραγίες μαλακών μορίων¹
- Αιμορραγία στους μύς και τους βλεννογόνους^{1,2}
 - Μέλαινα
 - Αιματουρία
 - Μητρορραγία
 - Επίσταξη
 - Ουλορραγία
- Αιμορραγία από το ΓΕΣ, ενδοκρανιακή, οπισθοφαρυγγική, οπισθοπεριτοναϊκή^{1,2}



1. Baudo F, de Cataldo F. In: Blood Disorders in the Elderly; 2007: 389-407.
2. Zeitler H, et al. Haemophilia 2010; 16:95-101.
3. Shander A, et al. Intensive Care Med 2011.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ(1)

- **Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)**¹⁻⁵
 - Ανεξάρτητα της παρουσίας αιμορραγικής διάθεσης η εμφάνιση παρατεταμένου aPTT χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Δεν πρέπει να αγνοείται το αντιπηκτικό του λύκου
- **Δοκιμασίες ανάμιξης (Mixing tests)**³⁻⁶
 - Απαιτούνται για τη ΔΔ μεταξύ παρουσίας ανασταλτού και ανεπάρκειας του παράγοντα



1. Hay CR. Baillieres Clin Haematol 1998; 11:287-303.
2. Lossing TS, et al. Blood 1977;49: 793-7.
3. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009; 94: 566-75.

4. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3:161Wagenman BL, et al. Clin Lab Med 2009;29: 229-52.
5. Kasper CK. Blood Coagul Fibrinolysis 1991;2:7-10.



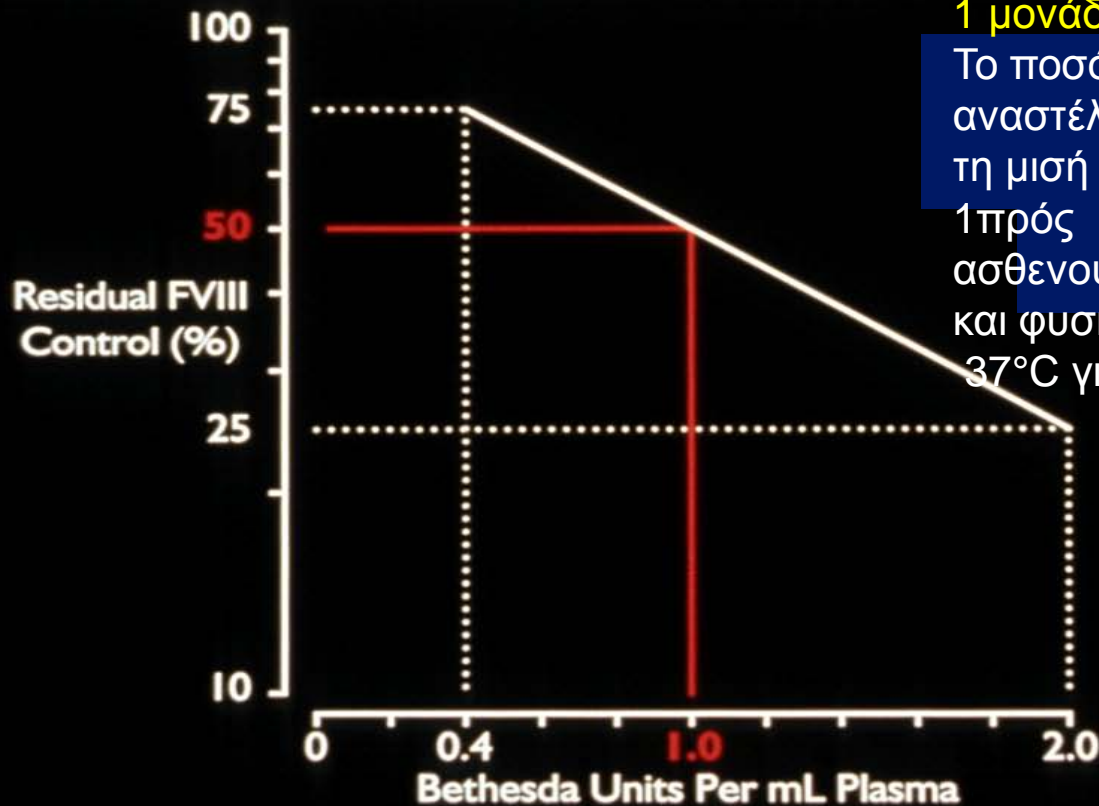
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (2)

- **Δοκιμασία Bethesda** ^{1,2}
 - Ποσοτικοποιεί τον τίτλο του αντισώματος³

- **Μέτρηση του παράγοντα: FVIII:C**

1. Kasper CK, et al. Thromb Diath Haemorrh 1975; 34: 612.
2. Verbruggen B, et al. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 752-9.
3. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009; 94: 566-75.
4. Galli M, et al. Blood 2003; 101: 1827-32.

The Bethesda Unit



1 μονάδα BU

Το ποσό αντισώματος το οποίο αναστέλλει τη μισή δραστικότητα FVIII σε 1πρός 1 ανάμειξη πλάσματος του ασθενούς και φυσιολογικού πλάσματος στους 37°C για 2 ώρες

Kasper, 1975



ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

- Ο συσχετισμός των επιπέδων ΕΑ και του FVIII δεν συσχετίζεται με την κλινική βαρύτητα¹⁻⁴
- Δεν υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης του ανασταλτή και υπολοιπόμενης δραστηριότητας FVIII:C ¹⁻³
- Ο τίτλος ΕΑ και τα επίπεδα FVIII δεν προβλέπουν τον κίνδυνο αιμορραγίας^{2,3,5}
- Οι θεραπευτικές αποφάσεις δεν πρέπει να βασίζονται στα επίπεδα ΕΑ και επιπέδων FVIII^{2,3}

1. Delgado J, et al. *Br J Haematol* 2003; 121: 21-35.
2. Huth-Kuhne A, et al. *Haematologica* 2009; 94: 566-75.
3. Collins P, et al. *BMC Res Notes* 2010; 3: 161.
4. Yee TT, et al. *Clin Lab Haematol* 2000; 22: 275-8.
5. Baudo F, et al. *Blood* 2012; 120: 39-46.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΗΣΗ



ΘΕΡΑΠΕΙΑ Ε.Α

- Η άμεση κλινική αντιμετώπιση είναι πολύ σημαντική λόγω της υψηλής θνητότητας που οφείλεται στα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια^{1,2}
 - Οι γιατροί που αντιμετωπίζουν ασθενείς με επιβεβαιωμένους Ε.Α ή ακόμα με υποψία πρέπει να συμβουλευονται κέντρα αιμορροφιλίας με εμπειρία στην αντιμετώπιση τέτοιων περιστατικών το συντομότερο δυνατόν³
- Αν δεν θεραπευτούν τα αντισώματα επιμένουν για μήνες ή και χρόνια στην πλειονότητα των περιστατικών¹
- Οι ασθενείς για όσο ο ανασταλτής επιμένει, ευρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο θανατηφόρου αιμορραγίας.²⁻⁴

1. Hay CR. Baillieres Clin Haematol 1998; 11: 287-303.
2. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009; 94: 566-75.
3. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010; 3: 161.
4. Green D, et al. Thromb Haemost 1993; 70: 753-7

Θεραπευτική προσέγγιση ΕΑ



1. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94:566-75.
2. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3:161.
3. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7.



Κλινική αντιμετώπιση αιμορραγικών επεισοδίων

- Οι κίνδυνοι, τα οφέλη και το κόστος θεραπείας πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά και εξατομικευμένα για ηλικιωμένους ασθενείς με συννοσηρότητες^{1,2}
- Εκχυμώσεις, υποδόρια αιματώματα, ακόμα και αν είναι εκτεταμένα μπορεί να μη χρειάζονται εξειδικευμένη θεραπεία¹


1. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94:566-75
2. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7..

ΠΡΟΣΟΧΗ

Πολλοί ασθενείς με ΕΑ έχουν σοβαρό υποκείμενο νόσημα π.χ κακοήθεια που πρέπει να ληφθεί υπόψιν για τον τρόπο χειρισμού του ασθενούς.

- Οι ασθενείς με ΕΑ είναι συνήθως προχωρημένης ηλικίας και μπορεί να συνυπάρχουν οι ακόλουθοι συνοδοί παράγοντες¹:
 - Κάπνισμα
 - Υπέρταση
 - Καρδιαγγειακά προβλήματα
 - ΣΔ τύπου ΙΙ
 - Παχυσαρκία
- Σχετικά αυξημένη επίπτωση θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με rFVIIa³
- Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται σε ηλικιωμένους ασθενείς με υποκείμενο καρδιαγγειακό πρόβλημα ή παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές επιπλοκές^{1,4}

1. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009; 94: 566-75.
2. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010; 3: 161.
3. Sumner MJ, et al. Haemophilia 2007; 13: 451-61.
4. Zeitler H, et al. Haemophilia 2010; 16: 95-101.



Κλινική αντιμετώπιση αιμορραγικών επεισοδίων

Πότε?

- **Αντιαιμορραγική θεραπεία απαιτείται¹:**
 - Οπισθοπεριτοναϊκά και οπισθοφαρυγγικά αιματώματα
 - Ενδομυϊκές αιμορραγίες με ή χωρίς σύνδρομο διαμερισματοποίησης
 - Ενδοκρανιακή αιμορραγία
 - Αιμορραγίες απο το ΓΕΣ,πνευμονες ή μετεγχειρητικά
 - Σοβαρή αιματουρια
 - Πολλαπλές αιμορραγίες
- **Εκτός απο την κλινική αξιολόγηση απαιτείται συχνή παρακολούθηση της αιμοσφαιρίνης (Hb) ή του αιματοκρίτη (Hct) που συχνά είναι το πιο αξιόπιστο εργαστηριακό εύρημα αξιολογησης της βαρύτητας της αιμορραγίας¹**

1. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7.
2. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94:566-75



Αντιμετώπιση οξέως αιμορραγικού επεισοδίου^{1,2}

- Θεραπεία πρώτης γραμμής
 - rFVIIa
 - aPCC
- Θεραπεία 2^{ης} γραμμής
 - Μετάβαση σε εναλλακτικό προϊόν
 - Ανοσοαπορρόφηση και/ ή πλασμαφαίρεση
- Εναλλακτική θεραπεία, αν οι παράγοντες παράκαμψης δεν είναι διαθέσιμα
 - Ανθρώπινος FVIII
 - Δεσμοπρεσσίνη (DDAVP)
 - Άλλα

1. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94: 566-75.2
2. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3: 161

Ανασυνδυσασμένος Ενεργοποιημένος παράγοντας VII (rFVIIa)

- Αποτελεσματικότητα σαν πρώτης γραμμής θεραπείας 81-100%¹⁻⁶
- Αποτελεσματικότητα σαν θεραπεία διάσωσης 79-92%¹⁻⁴
- Η αποτελεσματικότητα δεν εξαρτάται από το επίπεδο του ΕΑ^{5,7,8}
- Η ανταπόκριση στην θεραπεία είναι αποτελεσματική ή μερικώς αποτελεσματική σε
 - 90% μη χειρουργικών αιμορραγιών¹
 - 86% χειρουργικών περιστατικών¹
- Θεραπευτικό σχήμα^{7,8}
 - Εφ άπαξ έκχυση 90 mcg/kg ανά 2-3 ώρες μέχρι την επίτευξη αιμόστασης

1. Sumner MJ, et al. Haemophilia 2007;13:451-61.
2. Hay CR, et al. Thromb Haemost 1997;78:1463-7.
3. Baudo F, et al. Haematologica 2004;89:759-61.
4. Franchini M, et al. Clin Chim Acta 2008;395:14-8.

5. Baudo F, et al. Blood 2012;120:39-46.
6. Borg JY, et al. Haemophilia 2013;19:564-70.
7. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94:566-75.
8. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3:161.



Πλεονεκτήματα χρήσης rFVIIa

- Ευελιξία δόσεως
 - Δυνατότητα επανάληψης δόσεως ανα 2-3 ώρες αν η αιμορραγία δεν αναχαιτιστεί
- Ασφαλές προφίλ χωρίς κινδύνους μετάδοσης ιών¹
- Μπορεί να θεωρηθούν πιο κατάλληλα από το aPCC μετά τον τοκετό²
- Δεν υπάρχει αντένδειξη στη συγχορήγηση αντιινωδολυτικών φαρμάκων^{1,2}
- Δεν υπάρχει αναμνηστική αντίδραση στον FVIII σε ασθενείς με Αιμορροφιλία και ανασταλτές^{3,4}

1. Green D, Lechner K. *Thromb Haemost* 1981;45:200-3.
2. Huth-Kuhne A, et al. *Haematologica* 2009; 94: 566-75.
3. Croom KF, McCormack PL. *BioDrugs* 2008; 22: 121-36
4. Ingerslev J, et al. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 799-800.



Αντενδείξεις χορήγησης rFVIIa

- Χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με υπερέκφραση του ιστικού παράγοντα
 - Εκτεταμένη αθηρωμάτωση
 - Πολυτραυματίες
 - Σηψαιμία
 - Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ)



Συμπυκνωμένο πλασματικό προθρομβινικό σύμπλεγμα (aPCC)

- **aPCC περιέχει**
 - Προένζυμα(παράγοντες πήξης) του συμπλέγματος της προθρομβίνης: Προθρομβίνη, FVII, FIX and FX
 - Περιέχει μικρές ποσότητες ενεργοποιημένων παραγόντων
 - **Εξαιρέση: F VIIa – περιέχεται σε μεγαλύτερες ποσότητες στο a PCC**
- **a PCC ρυθμίζει την αιμόσταση**
 - Με την επαγωγή και προαγωγή γένεσης της θρομβίνης
 - **Με την παροχή ενεργοποιημένων παραγόντωνΧα και προθρομβίνη που παίζουν κομβικό ρόλο στο σχηματισμό του θρόμβου**
 - Εκτός των ανωτέρω περιέχει μικρές ποσότητες από όλους παράγοντες του προθρομβινικού συμπλέγματος που επιδρούν σε άλλα σημεία του καταρράκτη της πήξης



aPCC

- Επάγει την αιμόσταση στην παρουσία ανασταλτών¹
- Αποτελεσματικό ανεξάρτητα με τα επίπεδα του ανασταλτή^{2,3}
- Πλήρης ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε
 - 76% των ασθενών με βαριά αιμορραγία²
 - 100% των ασθενών με μέτριας βαρύτητας αιμορραγία²
- Αποτελεσματικότητα σαν θεραπεία πρώτης γραμμής: 89-100%²⁻⁶

1. Dimichele D, Negrier C. Haemophilia 2006;12:352-62.
2. Baudo F, et al. Blood 2012; 120: 39-46.
3. Sallah S. Haemophilia 2004;10: 169-73.
4. Borg JY, et al. Haemophilia 2013; 19: 564-70.
5. Goudemand J. Haemophilia 2004;10: 14 PO.
6. Holme PA, et al. Haemophilia 2005;11:510-5.



aPCC

- Θεραπευτικό σχήμα¹
 - Εφάπαξ έκχυση 50-100 IU/kg ανα 8-12 h με μέγιστη ημερήσια δόση 200 IU/kg/day
- Αντενδείκνυται σε ασθενείς με σημεία ΔΕΠ¹⁻³
- Χρήση αντιπρωθρομβωτικών παραγόντων πρέπει να αποφεύγεται για 12 h μετά τη χορήγηση πλασματικού aPCC^{1,2}
- Αναμνηστική απάντηση με αύξηση του επιπέδου ανασταλτών στον FVIII αναφέρονται τόσο στην συγγενή όσο και την επίκτητη αιμορροφιλία^{1,4,5}
 - EACH2: Αναμνηστική απάντηση διεπιστώθη σε 6 of 63 ασθενείς (9.5%) που έλαβαν θεραπεία με aPCC⁶

1. Huth-Kuhne A, et al. *Haematologica* 2009;94:566-75.
2. FEIBA Product Information 2012.
3. FEIBA Product Monograph 2012.
4. Hilgartner MW, Knatterud GL. *Blood* 1983;61:36-40.
5. Lechner K, et al. *Thromb Haemost* 1979;40:478-85.
6. Baudo F, et al. *Blood* 2012;120:39-46.

Ανθρώπινος παράγοντας FVII

- **Αποτελεί θεραπευτική επιλογή μόνο όταν:**
 - Τα επίπεδα ανασταλτή είναι πολύ χαμηλά (<5 BU/mL)¹⁻⁵
 - Όταν οι αιμορραγικές εκδηλώσεις είναι ελάσσονες^{1,4}
 - Όταν δεν υπάρχει πρόσβαση σε παράγοντες παράκαμψης^{1,3-5}
- Λιγότερο αποτελεσματικό από rFVIIa ή aPCC για τη θεραπεία ΕΑ^{2,6}
- Χρειάζονται πολύ υψηλές δόσεις για να υπερβούν τα επίπεδα του ανασταλτού και να έχουμε αύξηση του FVIII¹⁻⁴
- Δεν μπορεί να προβλεφθούν τα επίπεδα δραστικού παράγοντα FVIII στην παρουσία ΕΑ^{1,2,5}
 - Απαιτείται στενή παρακολούθηση των επιπέδων του παράγοντα^{2,3}
- Δεν υπάρχει αποδεδειγμένη άμεση ή σταθερή αιμοστατική δράση¹
- Πλασματικός παράγοντας FVIII: Δυνητικά κίνδυνος μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων

1. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94:566-75.
2. Collins PW. Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:369-74.
3. Coppola A, et al. Semin Thromb Hemost 2012;38:433-46.

4. Sborov DW, Rodgers GM. Br J Haematol 2013;161:157-65.
5. Webert KE. Semin Thromb Hemost 2012;38:735-41.
6. Baudo F, et al. Blood 2012;120:39-46.



Δεσμοπρεσσίνη (DDAVP; 1-deamino-8-D-arginine vasopressin)

- DDAVP χρησιμοποιείται για:¹⁻⁴
 - Ήπια αιμορραγικά επεισόδια
 - Πολύ χαμηλά επεισόδια ανασταλτού
 - Ισχύουν παρόμοιοι περιορισμοί με τον συμπυκνωμένο παράγοντα VIII¹
 - Αδυναμία πρόβλεψης
 - Αποτελεσματικότητα¹
 - **Ταχυφυλαξία που μπορεί να συμβεί μετά από κάθε δόση¹**
 - Οι παρενέργειες πρέπει να ληφθούν υπόψιν λόγω της μεγάλης ηλικίας των ασθενών με ΕΑ¹
- Κατακράτηση υγρών με συνακόλουθη υπονατρίαμια και σπασμούς που μπορεί να συμβούν μετά από χορήγηση DDAVP¹**

1. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94:566-75.
2. Collins PW. Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:369-74.
3. Sborov DW, Rodgers GM. Br J Haematol 2013;161:157-65.
4. Webert KE. Semin Thromb Hemost 2012;38:735-41.



Porcine FVIII

- Τα ανθρώπινα αυτοαντισώματα εμφανίζουν χαμηλή διασταυρούμενη αντίδραση με τη χοίρειο FVIII¹
- Ο πλασματικός συμπυκνωμένος χοίρειος FVIII παλαιότερα αποτελούσε αποτελεσματική θεραπεία στον ΕΑ¹⁻⁴

1. Morrison AE, et al. Blood 1993;81:1513-20.
2. Collins PW. Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:369-74.
3. Coppola A, et al. Semin Thromb Hemost 2012;38:433-46.
4. Webert KE. Semin Thromb Hemost 2012;38:735-41.
5. NCT01178294.



ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

- Αιμορραγική διάθεση
- Μέγεθος του αιματώματος
- Σταθερότητα Hb/Hct
- Άλγος που προκαλείται από αιματωμα
- Δεν υπάρχει εργαστηριακή εξέταση που να χρησιμεύει στον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και ρύθμιση των δόσεων των παραγόντων παράκαμψης σε ασθενείς με ΕΑ²

1. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010; 3:161.
2. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009; 94:566-75.



ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- **Αποτυχία της θεραπείας καθορίζεται από τα κάτωθι κριτήρια¹:**
 - Hb αμετάβλητη ή χαμηλότερη παρά τη χορήγηση μεταγγίσεων
 - Αύξηση των διαστάσεων εσωτερικών αιματωμάτων απεικονιστικά
 - Ενδείξεις συνέχισης της αιμορραγίας 48 ώρες παρά τη ενδεδειγμένη θεραπεία
 - Εμφάνιση καινούριων αιμορραγικών εστιών
 - Αύξηση του άλγους σε αιμάτωμα παρά τη θεραπεία

1. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009; 94: 566-75.
2. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010; 3: 161.

ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ^{1,2}

- Επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργεία πρέπει να αναβάλλονται μέχρι τον περιορισμό του ανασταλτή εκτός αν είναι απαραίτητα^{1,2}
- Εάν δεν αναβάλλονται πρέπει να γίνονται σε τριτοβάθμιο κέντρο με εμπειρία σε ανάλογα περιστατικά και με προσοχή²
- Συνιστάται προφυλακτική χρήση με παράγοντες παράκαμψης πριν από κάθε είδους επεμβατική παρέμβαση^{1,2}
- Σε ειδικές περιπτώσεις μπορεί να επιχειρηθεί η απομάκρυνση του ανασταλτή με πλασμαφαίρεση ή ανοσοαπορρόφηση²



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΑΣΤΑΛΤΟΥ

- **Ανοσοκατασταλτική θεραπεία πρέπει να ξεκινά άμεσα με την διάγνωση**^{1,2}
- Η ανοσοκατασταλτική αγωγή μειώνει τη θνητότητα από τον ανασταλτή αλλά συνοδεύεται από επιπλοκές και αυξημένη θνητότητα³⁻⁵
- Η πιθανότητα αυτόματης ύφεσης δε μπορεί να προβλεφθεί^{2,6}
 - Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μεταανάλυση δεικνύει πλήρη ύφεση σε ποσοστό 75% των ασθενών που παίρνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία⁷
- Ασθενείς με χαμηλότερο τίτλο ανασταλτών (<16 BU/mL) απαντούν καλύτερα στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία^{2,6,9-12}

1. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3:161.
2. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94:566-75.
3. Delgado J, et al. Br J Haematol 2003;121:21-35.
4. Hay CR, et al. Br J Haematol 2006;133:591-605.
5. Toschi V, Baudo F. Intern Emerg Med 2010;5:325-33.
6. Lottenberg R, et al. Arch Intern Med 1987;147:1077-81.

7. Bitting RL, et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2009;20:517-23.
8. Collins P et al. Blood 2012;120:47-55.
9. Green D. Am J Med 1991;91:14S-9S
10. Green D, et al. Thromb Haemost 1993;70:753-7.
11. Aggarwal A, et al. Haemophilia 2005;11:13-9.
12. Sperr WR, et al. Haematologica 2007;92:66-71.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Θεραπεία πρώτης γραμμής

- Κορτικοειδή ± κυκλοφωσφαμίδη¹⁻³

Κορτικοειδή σε δόση 1 mg/kg/ημερησίως από του στόματος για 4-6 εβδομάδες, είτε μόνα, ή σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη σε δόση 1.5-2 mg/kg/ημερησίως για χρονικό διάστημα μέχρι 6 εβδομάδες¹

Θεραπεία 2^{ης} γραμμής

- Ριτουξιμάμπη⁴⁻¹⁰

Εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές

- Αζαθειοπρίνη¹¹
- Βινκριστίνη¹²
- Μυκοφαινόλη¹³
- Κυκλοσπορίνη¹⁴⁻¹⁷

1. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94:566-75.
2. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3:161.
3. Franchini M, Lippi G. Blood 2008;112:250-5.
4. Ma AD, Carrizosa D. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:432-7.
5. Aggarwal A, et al. Haemophilia 2005;11:13-9.
6. Wiestner A, et al. Blood 2002;100:3426-8.

7. Maillard H, et al. Am J Med 2006;119:86-8.
8. Kain S, et al. Br J Haematol 2002;119:578.
9. Franchini M. Crit Rev Oncol Hematol 2007;63:47-52.
10. Garvey B. Br J Haematol 2008;141:149-69.
11. Sohngen D, et al. Ann Hematol 1997;74:89-93.
12. Lian EC, et al. Ann Intern Med 1989;110:774-8.
13. Eisert S, et al. Thromb Haemost 2005;93:792-3.
14. Schulman S, et al. Thromb Haemost 1996;76:344-6.
15. Brox AG, et al. Am J Hematol 1998;57:87-8.
16. Petrovic M, et al. Haematologica 2000;85:895-6.
17. Saxena R, et al. Haemophilia 2000;6:78-83.

Κορτικοειδή ± κυκλοφωσφαμίδη

- Ανταποκριση σύμφωνα με τη βιβλιογραφία¹⁻⁷
 - Κορτικοειδή 43-76%
 - Κορτικοειδή + κυκλοφωσφαμίδη 50-100%
-
- Αναδρομική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο δεν απέδειξε διαφορά στη μακρόχρονη επιβίωση ανάμεσα στις 2 θεραπείες¹

1. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7.
2. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981;45:200-3.
3. Sperr WR, et al. Haematologica 2007;92:66-71.
4. Shaffer LG, Phillips MD. Ann Intern Med 1997;127:206-9.

4. Delgado J, et al. Br J Haematol 2003;121:21-35.
5. Bitting RL, et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2009;20:517-23.
6. Collins P et al. Blood 2012;120:47-55.
7. Borg JY, et al. Haemophilia 2013;19:564-70.

ΡΙΤΟΥΞΙΜΑΜΠΗ

- Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το CD20 αντιγόνο των B λεμφοκυττάρων
- Επάγει την απόπτωση των πρό-B λεμφοκυτταρικών κλώνων με αποτέλεσμα την ανοσοκατασταλτική δράση
- Χρησιμοποιείται εκτός ενδείξεως στη θεραπεία των E.A σε δόση 375 mg/m² ενδοφλέβια για 4 εβδομάδες με καλά αποτελέσματα
- Χρησιμοποιείται σε θεραπεία 2^{ης} γραμμής μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα επί αποτυχίας της θεραπείας 1^{ης} γραμμής



Ανοσολογική ανοχή και ανοσοαπορρόφηση

- Επαγωγή ανοσολογικής αγωγής μόνο εντός ερευνητικών πρωτοκόλλων
- Ανοσοαπορρόφηση

1. Huth-Kühne A, et al. *Haematologica* 2009; 94: 566-75.
2. Zeitler H, et al. *Blood* 2005; 105: 2287-93.
3. Zeitler H, et al. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 141-7.
4. Zeitler H, et al. *Haemophilia* 2010; 16: 95-101.
5. Huth-Kühne A, et al. *Haematologica* 2003; 88: 86-92.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

-Πρέπει να λαμβάνονται υποψιν οι παρενέργειες από τη θεραπεία

-Η χαμηλότερη τοξικότητα και καλή ανοχή σε συνδυασμό με τα καλά αποτελέσματα τείνουν να θεωρηθεί η ριτουξιμάμμη θεραπεία πρώτης εκλογής για αυτή την ομάδα ασθενών²

- Αυξημένη θνητότητα λόγω ουδετεροπενίας και σήψης συνεπεία της ανοσοκαταστολής^{1,3-9}
- **Η ανοσοκατασταλτική αγωγή πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα και να στοχεύει στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου των παρενεργειών¹⁰**

1. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94:566-75.
2. Tay L, et al. Semin Thromb Hemost 2009;35:769-77.
3. Delgado J, et al. Br J Haematol 2003;121:21-35.
4. Lian EC, et al. Ann Intern Med 1989;110:774-8.
5. Hay CR, et al. Br J Haematol 2006;133:591-605.

6. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7.
7. Borg JY, et al. Haemophilia 2013;19:564-70.
8. Toschi V, Baudo F. Intern Emerg Med 2010;5:325-33.
9. Collins Pet al. Blood 2012;120:47-55.
10. Franchini M, Lippi G. Blood 2008;112:250-5.



ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ ΕΠΙΤΥΧΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Ο μέσος χρόνος για υποτροπή αναμένεται 7-9 μήνες μετά τη διακοπή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής^{2,3}
- Παρακολουθήση μετά τη επίτευξη πλήρους ύφεσης με βάση το aPTT και τα επίπεδα FVIII:C είναι επιβεβλημένη¹
 - Ανα μήνα για τους πρώτους 6 μήνες
 - Ανα 2-3 μήνες μέχρι τους 12 μήνες
 - Ανα 6μηνο από το 2^ο χρόνο και μετά

1. Huth- Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94:566-75.
2. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7.
3. Delgado J, et al. Br J Haematol 2003;121:21-35.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ (1)

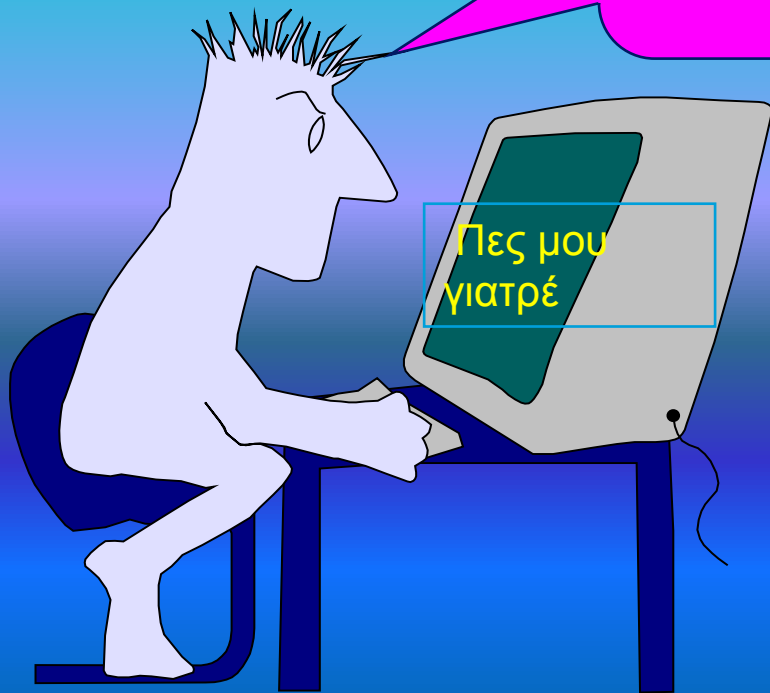
- Σπάνια αλλά συχνά απειλητική για τη ζωή διαταραχή
- Εμφανίζεται αιφνίδια σε ασθενείς χωρίς ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης
- Ποσοστό >70% των ασθενών εμφανίζουν σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές
- Η θνητότητα είναι υψηλή και κυμαίνεται μεταξύ 3.3 και 41% αν δε θεραπευτούν
- Εμφανίζεται κυρίως σε μεγαλύτερες ηλικίες-μέση ηλικία 74 χρ.
- Συχνότερες συνοδές καταστάσεις είναι εγκυμοσύνη, αυτοάνοσα νοσήματα και καρκίνος
- Ποσοστό ~50% είναι ιδιοπαθές

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ (2)

- Δεν υπάρχει συσχέτιση βαρύτητας της αιμορραγίας και επιπέδων FVIII:C και επιπέδων ΕΑ
- Δυο θεραπευτικοί στόχοι
- Αντιμετώπιση των αιμορραγικών επεισοδίων
- Άμεση έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής/περιορισμός ΕΑ

Ο ασθενής μου έχει ασυνήθιστη αιμορραγία. Τι να κάνω ?

Πες μου
γιατρέ



Θυμήσου Κ.Α.Ε 28-2-2015



Επίκτητοι
ανασταλτές
πήξης

ΚΛΑΠ!
ΚΛΑΠ!

ΛΑΜΠΡΑ!
ΛΑΜΠΡΑ!

**Ευχαριστούμε θερμά για
την προσοχή σας!!!**

B.I