

## HEMOFILIAAT JA VON WILLEBRANDIN TAUTI

(Elina Armstrong, Kirsi Laasila, Riitta Lassila, Aino Lepäntalo)

Verenvuototautien hoito ja seuranta toteutetaan keskitetysti kansainvälisten suositusten mukaan (European Principles of Hemophilia Care, EAHAD, WFH). Potilailla on hoitavan yksikön antama hoitokortti tai SPR Veripalvelun diagnoosikortti.

### Hemofiliat

Hemofiliat ovat X-kromosomissa väistyvästi periytyviä vuotosairauksia, joissa puuttuu joko FVIII (A-hemofilia) tai FIX (B-hemofilia) tai sen aktiivisuus on alentunut. Periytymistapansa vuoksi hemofilioita esiintyy käytännössä vain miehillä, naiset ovat taudinkantajia. Potilailla on hoitavan yksikön antama hoitokortti tai SPR Veripalvelun diagnoosikortti, josta näkyy taudin tyyppi, vaikeusaste, ja hyytymistekijätasot. Hoitokorttia päivitetään säännöllisesti.

Hemofilian luokitus laboratoriolöydösten perusteella:

1. **Lievä:** F VIII tai F IX yli 5% normaalista
2. **Keskivaikea:** F VIII tai F IX 1 - 5%
3. **Vaikea:** F VIII tai F IX alle 1%

A-hemofiasta n. 60% edustaa vaikeaa tautimuotoa, kun taas B-hemofilia on yleensä lievä tai keskivaikea. Vaikean hemofilian kliiniseen kuvaan kuuluvat itsestään alkavat ja viivästyneet verenvuodot niveliin ja pehmytosiin sekä sisäelimiin. Spontaanit aivoverenvuodot ovat mahdollisia, mutta harvinaisia. Tyypillisiä ovat mitättömiltä tuntuneiden traumojen aiheuttamat vuodot. Lievässä hemofiassa vuodot liittyvät usein vammoihin tai kirurgisiin toimenpiteisiin.

**Huom.: Pään, kaulan ja selkärangan lieväkin trauma edellyttää tehokasta puuttuvan hyytymistekijän korvaushoitoa ja potilaan sairaalaseurantaa.**

### Hoidon yleisperiaatteet

- Usko potilasta, joka kertoo vuoto-oireesta!
- Verenvuototautipotilaasta ilmoitetaan aina hyytymishäiriökonsultille, p.73841. Kts. 'Riskitiedot'
- Hoito tulee AINA aloittaa VIIVEETTÄ ennen laboratorio- tai kuvantamistutkimuksia
- Tarvittavat vuotoa arvioivat laboratoriotutkimukset ovat PVK, APTT ja TT% ja vaikeissa vuotoissa hyyttek (8665) ja B-hemofiassa FIX (1211), Ca-ion, Mg ja x-koe
- Vuodot hoidetaan antamalla hyytymistekijävalmistetta, ensisijaisesti sitä mitä kotonakin on käytetty
- Lievässä A-hemofiassa pienet vuodot voidaan hoitaa myös desmopressiinillä (DDAVP, Octostim®), jos vaste on ennalta tiedossa
- Huolehditaan siitä, että hematokriitti on vähintään 30% ja trombosyytit yli  $100 \times 10^9/l$  ja jos TT% on alentunut, annetaan tarvittaessa K-vitamiinia ja/tai plasmavalmistetta (Octaplas®) hyytymistekijöiden tason turvaamiseksi
- Hoitoon liitetään antifibrinolyytti (traneksaamihappo; Cyklokapron® tai Caprilon®), jos ei vasta-aihetta: hematuria, tukosriskipotilas
- 4 K:n tukihoidosääntö = kylmä, kohoasento, kompressio ja kunnan kipulääke
- Kipulääkitys: Asetyyliisalisyylihappo ja NSAID ovat vasta-aiheisia. Tavallisimmin käytetään parasetamolia, parasetamolien ja kodeiinin yhdistelmää, tramadolia sekä kovissa kivuissa myös opioideja. Koksibeja on käytetty vuodon jälkeisen nivelartropatian hoidossa, usein mahansuojalääkkeen kanssa. Kipulääkitys annetaan tavallisimmin tabletteina tai vaihtoehtoisesti i.v.-injektioina. Pistoksia i.m. tulisi välttää niihin liittyvän vuotovaaran vuoksi
- Raaja on syytä immobilisoida akuutin vuodon ajaksi. Kivun väheneminen on hyvä hoitovasteen kuvaaja. Kun vuoto on rauhoittunut, tulee raajaa jälleen käyttää aktiivisesti, jotta liikelaajuudet säilyisivät. Riittävä hyytymistekijäkorvaushoito mahdollistaa aktiivisen kuntoutuksen

- Yksilöllisesti mietitään 'on demand'- hoidossa olevan potilaan vuototaipumus ja aloitetaan profylaktinen hoito, mikäli merkittävien vuotojen esiintyvyys on lisääntynyt ja uhkaa muodostua kohdenivel
- Korkea verenpaine huonontaa hemostaasia ja altistaa etenkin aivoverenvuodoille, joten on tärkeää pitää verenpaine normaalina

### Vuotojen hoito

- Lievää A-hemofiliaa sairastavan potilaan pienet vuodot voidaan tavallisesti hoitaa **desmopressiinillä**, joka vapauttaa FVIII ja von Willebrandin tekijää endogeenisistä varastoista:
  - o annos: 300 mikrog nenäsumutteena (Octostim® 150 mikrog /annos ; 2 sumutusta) intranasaalisesti yli 50 kg painaville ja 150 mikrog (= 1 sumutus) alle 50 kg:lle
  - o Vaihtoehtoisesti lääke voidaan annostella 0.3 mikrog /kg i.v. tai s.c.
  - o vaste desmopressiinille (DDAVP, Octostim®) olisi hyvä testata jo etukäteen, koska lievää A-hemofiliaa sairastavat potilaat eivät mahdollisesti hyödy hoidosta
  - o muista hyponatremian ja nesteretention riski (nesterajoitus 1.5 l/vrk)
  - o kouristustaipumus, epilepsia, polydipsia ovat kontraindikaatioita
  - o koronaaritauti tai muu kardiovaskulaarinen sairaus, arytmiataipumus, korkea verenpaine, sydämen vajaatoiminta, migreeni ja tupakointi ovat suhteellisia vasta-aiheita
  - o hoito kombinoidaan yleensä traneksaamihappoon 10-25mg/kg x3 (Cyklokapron® tai Caprilon®)

- Muissa vuotoissa käytetään hyytymistekijävalmisteita. Annosohje pyöristetään lähimpään pakkauskokoon.

- **FVIII valmisteet** A-hemofilian hoidossa:

- o Amofil® 500/1000 IU (plasmavalmiste)
- o Octafil® 1000IU (plasmavalmiste)
- o Advate® 250/500/1000/1500/2000/3000 IU (rekombinanttivalmiste)
- o Kogenate Bayer® 250/500/1000/2000 IU (rekombinanttivalmiste)
- o Recombinate® 250/500/1000 IU (rekombinanttivalmiste)
- o ReFactoAF® 250/500/1000/2000/3000 IU (rekombinanttivalmiste)

- o kun FVIII valmistetta annetaan 1 IU/kg nousee FVIII taso plasmassa noin 2%:

Tarvittava yksikkömäärä = potilaan paino (kg) x haluttu hyytymistekijä VIII -nousu (%) (IU/dl) x 0,5  
 - Annettava määrä ja antotiheys päätetään yksilöllisesti kliinisen ja lab-vasteen mukaan (ks. taulukko alla)

- **FIX valmisteet** B-hemofiliapotilaan hoidossa:

- o BeneFIX®, 500/1000/2000 IU (rekombinanttivalmiste)
- o Nonafact® 500/1000 IU ja Octanine® 500/1000 IU (plasmavalmisteita) – harvoin käytössä
- o FIX jakautuu elimistössä suurempaan tilavuuteen kuin FVIII, joten annostus on kaksinkertainen. 1 IU/kg FIX:ä lisää plasman hyytymistekijäaktiivisuutta käytännössä n. 1% (vaihtelu 0.4-1.4%):

- Annettava määrä ja antotiheys päätetään yksilöllisesti kliinisen ja lab-vasteen mukaan (ks. taulukko alla)

- Vuotojen hoitoon, lukuunottamatta hematuriaa, liitetään antifibrinolyytti (traneksaamihappo, Cyklokapron® tai Caprilon®). Tavallisin annos on 1 g x 3 po, jonka lisäksi suun alueen limakalvovuodoissa voidaan käyttää myös purskutteluliuosta (Caprilon® 100 mg/ml 5 ml ampulla liuotetaan 5 ml vettä ja seosta purskutellaan pari minuuttia suussa 4 tunnin välein, liuos syljetään pois) tai tabletti pureskeltuna.

**Verenvuodon korvaushoitosuositukset**

<i>vuoto</i>	<i>tavoite aktiivisuus (% norm)</i>	<i>FVIII KY/kg*</i>	<i>FIX ky/kg*</i>	<i>hoitoaika</i>
pieni (limakalvo, epistaxis, pieni haava, pieni tuore nivelvuoto yms.)	20-40	10-20	20-50	yleensä kerta-annos
suuri (iso tai vanha nivelvuoto, lihasvuoto)	50-80	40-50	60-100	kunnes kliininen vaste vuodon hoidolle
vakava vuoto (pään, kaulan rintaontelon ja vatsan alueen vuodot ja vammat)	80-100	50	80-100	kunnes kliininen vaste vuodon hoidolle
kallonsisäinen vuoto	100	50	100	10-14 vrk, jatkoon profylaktinen hoito
leikkaus	80-100	40-50	60-100	leikkauksen ja vasteen mukaan

\*HUOM: Annosohje pyöristetään lähimpään pakkauskokoon.

Pienet vuodot

Pieninä vuotoina pidetään limakalvovuotoja, haavojen vuotoja sekä itsestään syntyneitä ja hoidolla nopeasti rajoittuvia nivel- tai lihasvuotoja

- hyytymistekijäaktiivisuus nostetaan 20-40%:iin:
  - o A-hemofiliassa FVIII valmistetta 10 - 20 IU/kg
  - o B-hemofiliassa BeneFIX 30 - 50 IU/kg
  - o Usein kerta-annos riittää, eikä hoidon seurantaan tarvita laboratoriotestejä

Suuret vuodot

Jos nivel- tai lihasvuoto on vaikea, vamman aiheuttama tai hoidon aloitus on viivästynyt, pyritään hoidolla ylläpitämään 50-80 % normaalista aktiivisuudesta:

- A-hemofilia: FVIII valmistetta annetaan 50 IU/kg
- B-hemofilia: FIX valmistetta annetaan 60-100 IU/kg
- hoitoa joudutaan yleensä jatkamaan useita vuorokausia
- alkuun annostiheys (6-)8-12t välein kunnes vuoto on lakannut, jonka jälkeen ylläpitona 8-12-24t välein

Vakavat vuodot

Vakaviin vuotoihin luokitellaan silmän, suun, kielen ja kaulan alueen vuodot, pään sekä kaulan ja selkärangan iskut ja venähdykset sekä rintaontelon ja mahasuolikanavan vuodot ja iskuvammat:

- hyytymistekijäaktiivisuus ylläpidetään 80-100% normaalista
- alkuannos on A-hemofiliassa FVIII 50 IU/kg ja B-hemofiliassa FIX 100 IU/kg
- hyytymistekijäpitoisuutta seurataan laboratoriotesteillä ja hoidon kesto arvioidaan yksilöllisesti
- alkuun annostiheys 6-8t välein kunnes vuoto on lakannut, jonka jälkeen ylläpitona 8-12t välein

Hematuria

Hematurian aloitushoito on vuodelepo ja runsas nesteytys sekä oireenmukainen korvaushoito. Yleensä vuoto asettuu alle viikon kuluessa. Oirekuvan mukaan annetaan hyytymistekijävalmistetta, jolla 1-3 vrk ajan pyritään 50% hyytymistekijätasoon ja sen jälkeen parin vrk:n ajan 20-30% tasoon. Lisäksi voidaan käyttää kortisonia (predniso(lo)n 0.5-1mg/kg x1, 1-2 viikon ajan alenevin annoksin). Antifibrinolyttistä lääkitystä ei suositella hematuriassa munuaistiehyiden tukosvaaran vuoksi.

Nenäverenvuoto

- tarvittaessa DDAVP s.c., i.v. tai intranasaalisesti vuotamattomaan sieraimen tai hyytymistekijää kerta-annos FVIII 10-15 IU/kg tai FIX 20-30 IU/kg i.v.
- traneksaamihappo 1g x 3 p.o. (10-25mg/kg x3)
- harso- ja laajenevat tamponit tai Spongostan® voidaan kostuttaa traneksaamihappo-injektionesteellä (Caprilon® 100mg/ml)
- jatkohoitona A-vitamiinitipat, keittosuolasumute tai öljysuihke (esim. Nozoil®, Ceridal Lipolotion®) ja haavaumiin Locobase Repair®

Leikkaukset

Ennen leikkausta potilas käy kokonaisvaltaisessa arvioinnissa hyytymishäiriöpoliklinikalla, jossa myös suunnitellaan korvaushoito sen toteutus ja kliininen seuranta (oheissairaudet, tukosriski, kuntoutus, kivun hoito) potilaan yksilöllisen vasteen perusteella (kirjallinen ohje Mirandaan ja kopio toimenpideyksikköön). Suunnitelma tehdään yhteistyössä toimenpiteen tekijän ja anestesiologin kanssa.

- Hemofiliapotilaiden elektiiviset leikkaukset keskitetään alkuviikkoon ja vuotohäiriöihin perehtyneeseen toimenpideyksikköön
- Peri- ja postoperatiivinen korvaushoidon annostelu vaatii erikoislaboratorioseurantaa
- Potilaat, joilla ei ole vasta-aineita, voidaan turvallisesti leikata ja seurata postoperatiivisesti pitämällä hyytymistekijäpitoisuus 80-100%-tasolle 1-5 vrk ajan. Hoitoon liitetään myös traneksaamihappo. Huomioitavaa on, että korkeisiin hyytymistekijätasoihin liittyy tukosriski
- Leikkauksen jälkeisinä päivinä hoidon intensiteetti ja kesto määritetään yksilöllisesti kliinisen tilanteen mukaan. Yleisin korvaushoidon kesto on 10-14 vrk.
- Vuodeosastolla hematologi tai hyytymishäiriölääkari arvio päivittäin kliinisen tilanteen suhteutettuna korvaushoidon vasteisiin
- Osastolla tapahtuvien mahdollisten toimenpiteiden ja esim. potilaan jalkeille nousun yhteydessä on edeltävästi (15-30min) huolehdittava hyvästä korvaushoidosta
- Jatkohoidon suunnittelussa huomioidaan kuntoutuksen edellyttämä pitkäkestoinen korvaushoito ja sen ajoitus

Hampaanpoisto

- Hampaanpoistoa edeltävästi (15-30min) hyytymistekijätaso nostetaan kerta-annoksella 50%:iin.
- Korvaushoitoon liitetään myös traneksaamihappo, joka aloitetaan jo ennen toimenpidettä annoksella 0.5-1.0 g x3 p.o. jatkaen 5-10 vrk toimenpiteen jälkeen. Toistuvat annokset takaavat traneksaamihapon kudospitoisuuden jo ennen toimenpidettä
- Hampaanpoiston yhteydessä traneksaamihapon purskuttelu parin minuutin ajan (Caprilon® 100mg/ml 5ml ampulli liuotetaan 5 ml vettä tai tabletti pureskeltuna) tuo suuren paikallisen lääkepitoisuuden haavapintaan
- Viisaudenhampaan tai usean hampaan samanaikaiseen poistoon tulee suhtautua vakavasti ja potilas vaatii sairaalaseurantaa

Erityistilanteet kuten sentraalisen kanyylin laitto, lumbaalipunktio, erilaiset biopsiat

- Toimenpide on turvallista suorittaa, kun hyytymistekijäpitoisuus on 80-100%
- Toimenpiteen jälkeen vuodelepo kunnes komplikaation mahdollisuus on poissuljettu

Inhibiittoripotilaiden hoito

Joka viidennelle vaikeaa A-hemofiliaa sairastavista potilaista kehittyy IgG-luokan FVIII vasta-aineita ja muutamalle prosentille vaikeaa B-hemofiliaa sairastavista FIX vasta-aineita. Vasta-aine tekee tavanomaisen korvaushoidon tehottomaksi. Hoidon valintaan vaikuttavat vasta-ainepitoisuus ja potilaan yksilöllinen kliininen vaste. Inhibiittoripotilaan hoito vaatii asiantuntemusta ja seurantaa.

Jokaisen verenvuodon vaatima hoito on arvioitava aina tapauskohtaisesti. Inhibiittoripotilaan hoidosta konsultoidaan hyytymishäiriöyksikköä, p.73841.

Merkittävien verenvuotojen hoito inhibiittoripotilailla**Aktivoitu protrombiinikompleksi, aPCC (Feiba® 500/1000 IU)**

- aloitusannos 50-100 IU/kg kertainfuusiona, joka voidaan uusia 6-12 tunnin välein.
- vuorokauden maksimiannosta 200 IU/kg/vrk ei saa ylittää, eikä samanaikaisesti yleensä anneta antifibrinolyttistä hoitoa (antoväli 6 tuntia).

- **Rekombinantti FVIIa** (NovoSeven®, 1,2,5 ja 8 mg)
- annostus alkuun 90-120 mikrog/kg 2 tunnin välein. Keskimäärin vuoto asettuu 2-3 annoksella.
  - vaikeissa vuotoissa aloitetaan suuremmalla alkuannoksella 200-270 mikrog/kg, jatkoannokset 90 mikrog/kg 3-4 tunnin välein tai tarpeen mukaan.
  - leikkauksia edeltävästi 90-120 mikrog /kg juuri ennen toimenpidettä.
  - jatkohoitona 90 mikrog/kg 2 tunnin välein 2 vrk ajan, jonka jälkeen seuraavat pari vrk valmistetta annostellaan 3 tunnin välein ja sen jälkeen 4-6 tunnin välein haavan paranemiseen asti
  - suurten leikkausten jälkeen NovoSeveniä voidaan joutua käyttämään 2-3 viikkoa.
  - NovoSevenin yhteydessä käytetään traneksaamihappoa (Cyklokapron® tai Caprilon®) 10-25 mg/kg x 3 i.v. tai p.o. sekä vuotojen että leikkausten aikana ja jälkeen.

Em. valmisteiden annos pyöristetään sopivan pakkauskoon mukaan.

Matalavasteisten inhibiittoripotilaiden hoidossa voidaan käyttää muutaman päivän FVIII valmistetta suurella annoksella, jos vasta-ainetitteri ei ole korkea (< 5 BU/ml).

### Hankinnainen FVIII vaje

Hankinnaiset hemofiliat ovat erittäin harvinaisia, n. 1 tapaus/milj asukasta. Noin puolet ovat idiopaattisia, osa liittyy mm. immunologisiin sairauksiin, lääkeainereaktioihin tai maligniteetteihin. Hankinnainen hemofilia voidaan joskus todeta raskauden yhteydessä tai synnytyksen jälkeen.

Tyypillisiä ovat äkilliset ja poikkeuksellisen laajat pehmytosavuodot ja hematoomat sekä retroperitoneaalivuodot potilaalla, jolla ei aiemmin ole ollut vuoto-ongelmia. Laboratoriolöydökset ovat pitkä APTT ja matala hyytymistekijäaktiivisuus (P-FVIII 8091) sekä inhibiittorin osoitus plasmassa (P-F8-Ab, 1098, SPR Veripalvelu).

#### I FVIII autovasta-aineen aiheuttaman vuodon hoito

- vaikeissa vuotoissa aPCC (Feiba®) 50-75 IU/kg 8-12 tunnin välein, max 200 IU/kg/vrk
- Samanaikaisesti ei yleensä anneta antifibrinolyyttejä
- vaihtoehtoisesti vaikeissa vuotoissa voi käyttää rFVIIa (NovoSeven®) 90-120 mikrog /kg 2-3 tunnin välein antifibrinolyytin kanssa

#### II Vasta-aineiden muodostumista vähentävä immunosuppressiivinen hoito

- Immunosuppressiivisen hoidon varhainen aloitus on tärkeää
- Hoito aloitetaan steroidilla ellei vasta-aiheita ja voidaan käyttää 2-3 lääkkeen kombinaatioina
- Lääkevaihtoehtoja:
- Kortikosteroidi: Predniso(lo)ni 1(-2)mg/kg 2-4 viikon ajan, jonka jälkeen vasteen mukaan asteittainen annosvähennys
- Atsatiopriini 2mg/kg/vrk 6 vk ajan, asteittainen vähennys
- Siklosporiini 5 mg/kg/vrk kahteen annokseen jaettuna
- Rituksimabi 375mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa 4 viikon ajan
- Iv immunoglobuliini-infuusio 0.4 g/kg 5 peräkkäisenä päivänä, toistetaan 3-4 viikon kuluttua
- Mahdollisesti syklofosfamidi 1.5-2 mg/kg/vrk po 3-4 kk ajan, yhdistetään usein kortisoniin
- n. kolmasosalla vasta-aineet häviävät spontaanisti ja mahdollisen perustaudin hoidon myötä

### von Willebrandin tauti

Von Willebrandin (VW:n) tauti on yleisin perinnöllisistä verenvuototaudeista. Tautiin johtavia geenimutaatioita tunnetaan useita satoja. Mutaatiot voivat johtaa joko kvalitatiivisiin tai kvantitatiivisiin von Willebrandin tekijän (VWF) häiriöihin, joiden perusteella tauti jaetaan 3 pääluokkaan.

VW-luokka	poikkeama
1	osittainen määrällinen VWF puutos, multimeerien jakauma normaali
2A	rakenteellinen VWF vika: sitoutumiskyky trombosyyttireseptoriin heikentynyt

	suurten ja keskisuurten multimeerien vajuus
2B	rakenteellinen VWF vika: VWF sitoutuminen trombosyyttireseptoriin tehostunut, jonka vuoksi VWF-tromb.kompleksien eliminaatio verenkierrosta nopeutuu suurten multimeerien vajuus, trombopenia
2M	rakenteellinen VWF vika, jossa heikentynyt sitoutumiskyky trombosyytteihin normaali multimeerijakauma
2N	VWF:n rakennemuutos, jonka seurauksena sitoutuminen FVIII alentunut matala FVIII taso, mutta VWF normaali, muistuttaa A hemofiliaa
3	Täydellinen VWF puutos VWF taso mittaamattomissa, FVIII matala, multimeerejä ei havaittavissa

Perinnöllisen VW:n taudin lisäksi on kuvattu harvinainen hankinnainen VWF puutos, jonka etiologiana voi olla maligniteetti, autoimmuunitauti, tietyt lääkeaineet (esim. HES, valproaatti) ja aorttaläppävika.

Tavallisia oireita VW-potilailla ovat limakalvo- ja ihoverenvuodot, nenäverenvuodot ja mustelmataipumus. Hampaanpoistoa, leikkauksia tai synnytystä voi seurata poikkeava vuoto. Naisilla kuukautisvuodot ovat usein runsaat. Tyyppi 1 VW-potilaiden oireet ovat yleensä lieviä, 2 ja 3 tyyppin taudeissa oireet ovat vaikeampia muistuttaen hemofilioita.

VW-potilailla tulee toteuttaa säännöllistä polikliinista seuranta. Myös lievää tyyppin 1 tautimuotoa sairastavia potilaita tulee arvioida säännöllisesti. Etenkin iän karttuessa tukosriskitekijät ja oheissairaudet vaativat kokonaisvaltaista kannanottoa.

### Diagnoosi

Diagnoosi perustuu kliiniseen kuvaan, jossa kattavalla vuotoanamneesilla on keskeinen merkitys. Työkaluna voidaan käyttää vuoto-oirekyselykaavaketta (ks. HUSLAB; Lähetteet; Vuototaipumus - tutkimus). Diagnoosi vaatii tyyppilliset yleistyneet vuoto-oireet ja laboratoriolöydökset, sekä yleensä sukuanamneesi.

Diagnostiset kriteerit ovat tarkentuneet ja tyyppin 1 taudin uudelleen arviointi on käynnissä. Erotusdiagnostiikassa tulevat kyseeseen etenkin trombosyyttien funktiöhäiriöt.

Laboratoriotutkimukset suoritetaan rauhallisessa vaiheessa, ilman akuutin faasin reaktiota: APTT, TT%, VWF:RCo, VWF:Ag, VWF:CB, FVIII, PFA-100 ja VWF multimeerijakauma. VW-taudin diagnoosi vaatii toistonäytteet.

VW-potilailla on diagnoosikortti, josta näkyy VW-taudin tyyppi, vaikeusaste ja diagnoosivaiheen VWF:RCo –taso. Hoitavasta yksiköstä annettava ja säännöllisesti päivitettävä *Verenvuototaudin Potilaskortti* yksilöi potilaan hoito-ohjeet.

### Hoito

Edellä esitetyt hemofilian hoitoperiaatteet pätevät pääsääntöisesti myös VW-taudissa.

#### *Akuutin vuodon tai toimenpiteen hoito:*

Lievässä VW-taudissa pienet vuodot ja toimenpiteet voidaan hoitaa desmopressiinillä (Octostim®). Vaste sille on syytä tutkia rauhallisessa vaiheessa ennen toimenpidettä.

Keskivaikeassa ja vaikeassa VW:n taudissa vuotojen hoidossa ja toimenpiteiden yhteydessä tarvitaan korvaushoitoa hyytymistekijävalmisteella.

Hoidon pituus riippuu vuodon sijainnista ja laajuudesta, sekä toimenpiteen luonteesta. Tarvittaessa siirrytään tilapäiseen tai säännölliseen korvaushoitoon (esim. aivoverenvuoto, toimenpiteiden vaatima kuntoutus).

Hyvä hemostaasi turvataan varmistamalla Hb- ja Tromb –taso yli 100, normotensio ja korjaamalla mahdollinen hypokalsemia ja –magneemia. Lisäksi trombosyyttisirroista voi olla hyötyä paikallisen hemostaasin tukena.

Kirurgiset toimenpiteet edellyttävät erityislaboratorioseuranta (VWF-, FVIII-vaste), minkä vuoksi vaikeampaa tautimuotoa sairastavien VW- potilaiden operaatiot ja synnytykset on pyritty keskittämään Helsinkiin.

#### *Verenvuotojen ehkäisy (profylaksi ja kotihoito):*

Tyyppin 3 potilaat ja yksittäiset muut potilaat, joilla esiintyy spontaania vuototaipumusta, tarvitsevat jatkuvaa profylaktista korvaushoitoa. Korvaushoito suunnitellaan yksilöllisesti ja sen tehoa ja toteutusta arvioidaan ja seurataan säännöllisesti.

#### *Lääkehoito:*

### **1. Traneksaamihappo (Cyklokapron®, Caprilon®)**

Traneksaamihappo (1-1.5 g x3 p.o.; 10-25mg/kg x3) lujittaa syntyynyttä hyytymää. Se on tehokas erityisesti limakalvovuotojen hoidossa, mutta sitä käytetään myös muissa vuotoissa lisähoitona. Poikkeus on hematuria, jonka aikana traneksaamihapon käyttö on kontraindisoitu. Hampaanpoiston yhteydessä traneksaamihapon purskuttelu (Caprilon® 100mg/ml 5ml ampulli liuotetaan 5 ml vettä, tai tabletti pureskeltuna) tuo suuren paikallisen lääkepitoisuuden haavapintaan.

### **2. Desmopressiini (DDAVP, Octostim®)**

Desmopressiinin käyttö edellyttää varmaa VW:n taudin alatyypin diagnoosia, koska sen antaminen 2B-tyypin potilaille voi aiheuttaa trombosytopenian vaikeutumisen. Kouristustaipumus, epilepsia ja polydipsia, koronaaritauti tai muu kardiovaskulaarinen sairaus ja sydämen vajaatoiminta sekä migreeni ovat vasta-aiheita. Hoito kombinoidaan yleensä traneksaamihapon (Cyklokapron® tai Caprilon®) kanssa.

DDAVP annetaan joko nenäsumutteena (300 mikrog = 2 sumutusta yli 50 kg painaville ja 150mikrog = 1 sumutus alle 50 kg:lle) tai pistoksena s.c. tai i.v. annoksella 0.3 mikrog/kg. Maksimaalinen vaste saavutetaan viimeistään kahden tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Annoksen voi tarvittaessa toistaa 12-24 tunnin kuluttua 2-3 kertaa. Tiheämpi tai pitkäaikainen käyttö aiheuttaa vasteen heikkenemisen. DDAVP:n antidiureettisen ja hyponatremisen vaikutuksen vuoksi potilaan vointia ja virtsantuloa on seurattava ja potilasta on informoitava nesterajoituksesta (n. 1.5 l/vrk) lääkkeen käytön yhteydessä.

### **3. Hyytymistekijävalmisteet, VW-tekijät**

#### **Haemate®**

- sisältää sekä FVIII että VWF, jonka määrä valmisteessa on noin kaksinkertainen FVIII verrattuna.
- valmiste on perinteisesti annosteltu FVIII:C aktiivisuuden mukaan. Lievissä vuotoissa alkuannos on 20-40 FVIII IU/kg ja vaikeimmissa vuotoissa 40-60 FVIII IU/kg.

#### **Wilate®**

- sisältää sekä FVIII että VWF samassa suhteessa.

#### **Wilfactin®**

- sisältää ainoastaan VW-tekijää.
- suuren tukosriskin sairaustiloissa korvaushoidossa pyritään välttämään ylimääräistä FVIII:n annostelua.

Hoidossa pyritään vähintään 50% FVIII- ja VW-tekijätasoihin, mutta tarkkaa hemostaasia vaativissa tilanteissa (esim. keskushermostovuoto- tai toimenpide) pyritään yli 80%:n tasoihin. VW-tekijän puoliintumisaika on n.12 tuntia, mutta se voi lyhentyä kliinisen tilanteen (esim. operaation tai verenvuodon aiheuttama kulutus) tai vasta-aineiden vuoksi. Trombosyyttisiirto voi auttaa hätätilanteessa trombosyyttitasosta huolimatta (mm. sisältää terveen luovuttajan VW-tekijää).

Hemostaasia voi arvioida VWF- ja FVIII:C -määritysten lisäksi PFA-100:n avulla.

#### 4. Hormonihoito

Runsaiden kuukautisvuotojen hallinnassa ehkäisyvalmisteilla (e-pillerit tai hormonikierukka) on suotuisa vaikutus, joka e-pillereillä perustuu estrogeenin aiheuttamaan elimistön oman VW-tekijätason nousuun ja IUD:lla paikallisvaikutukseen.

#### Viitteitä:

[www.hematology.fi](http://www.hematology.fi)

[www.nordhemophilia.org/guidelines](http://www.nordhemophilia.org/guidelines)

[www.ukhcd.org/UKHCDOguidelines](http://www.ukhcd.org/UKHCDOguidelines)

[http://www.shyry.org/julkaisut/Tietopaketti2006\\_v1\\_20061130.pdf](http://www.shyry.org/julkaisut/Tietopaketti2006_v1_20061130.pdf)

HUSLAB ohjekirja ([www.huslab.fi](http://www.huslab.fi))

Laffan M, Brown SA, Collins PW et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10: 199–217.

Lassila R, Holme PA, Landorph A, Petrini P, Onundarson PT, Hillarp A: Nordic Haemophilia Council's practical guidelines on diagnosis and management of von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost.* 2011, 37:495-502.

NHLBI von Willebrand Disease Expert Panel: The Diagnosis, Evaluation, and Management of Von Willebrand Disease. <http://www.nhlbi.nih.gov>

Sadler JE. Von Willebrand disease type 1: a diagnosis in search of a disease. *Blood* 2003; 101: 2089–93.

Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A and Federici AB: How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011;117(25):6777-6785.