



UTV,
UNIVERZITA KOMENSKÉHO,
JESSEIOVA LEKÁRSKA
FAKULTA
Martin, 6.3.2018

J. Staško

Národné centrum hemostázy a trombózy

Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a UNM



AKTUÁLNE PROBLÉMY V HEMATOLÓGII



história hematológie a transfúziológie

1628



William Harvey

Wiliam Harvey, britský lekár
prvý opis krvného obehu



1658



Jan Swammerdam

Jan Swammerdam



prvý opis červených krviniek (erytrocytov)

1818



James Blundell

James Blundell



prvá úspešná transfúzia ľudskej krvi
pacientke s popôrodným krvácaním

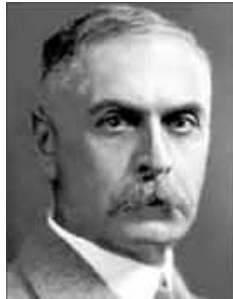
história hematológie a transfúziológie



Napoleonské vojny, bitka pri Slavkove 1805 (Bratislavský mier)

história hematológie a transfúziológie

1901



Karl Landsteiner

Karl Landsteiner, rakúsky lekár

prvý opis 3 krvných skupín



1907

Jan Jánský, český lekár

prvý opis 4 krvných skupín



1914–
1916



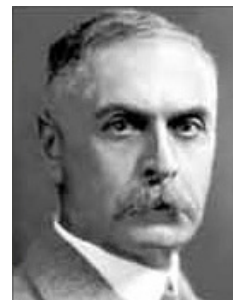
Jay McLean

Jay McLean, Kanada

objavenie heparínu a anti-koagulancií, skladovanie krvi



1939–
1940



Karl Landsteiner

Karl Landsteiner, Alexander Wiener

prvý opis Rh systému krvných skupín



dobrovoľné darcovstvo krvi



dobrovoľné darcovstvo krvi



hematológia a transfúziológia

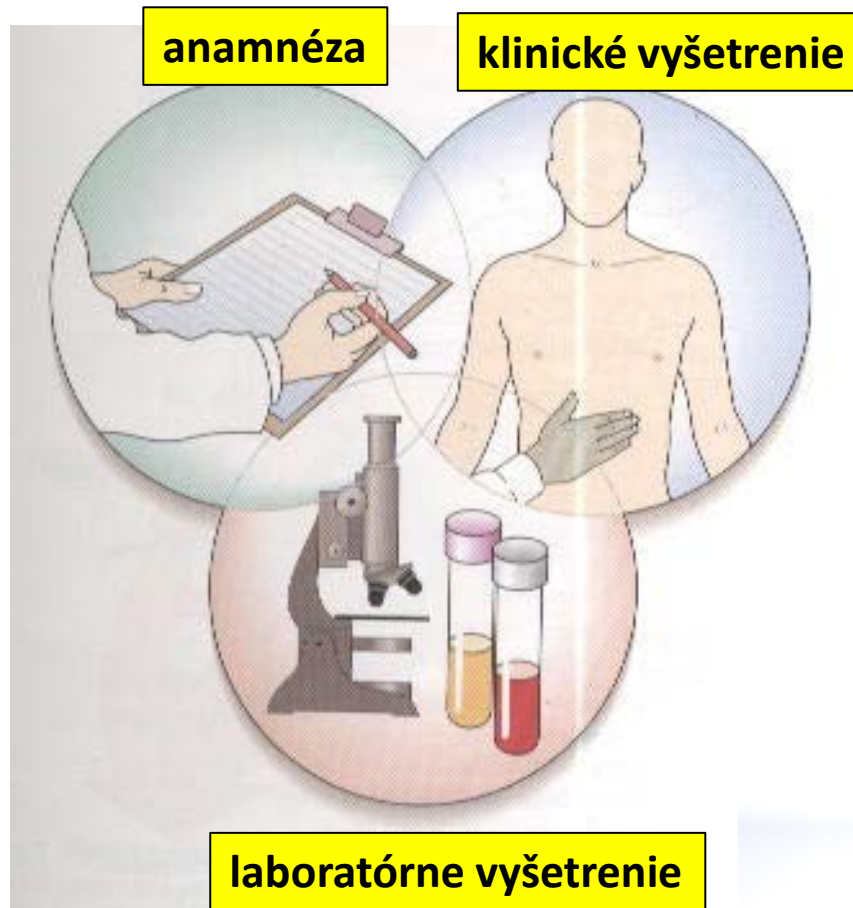
- hematológia („**tó haima**“ = **krv** a „**lógos**“ = **slovo**) = laboratórno-klinický odbor vnútorného lekárstva zaoberajúci sa vyšetrovaním krvi a krvotvorných orgánov (laboratórna časť) a ich ochoreniami alebo syndrómami (klinická časť)

krvné ochorenia - 5 základných skupín:

- anémie (anémia = chudokrvnosť)
- nenádorové poruchy bielych krviniek
- dreňové útlmy (nedostatočnosť kostnej drene)
- nádorové choroby krvotvorných buniek
- poruchy krvného zrážania

- hematológia sa obvykle delí na transfúziológiu a vlastnú hematológiu

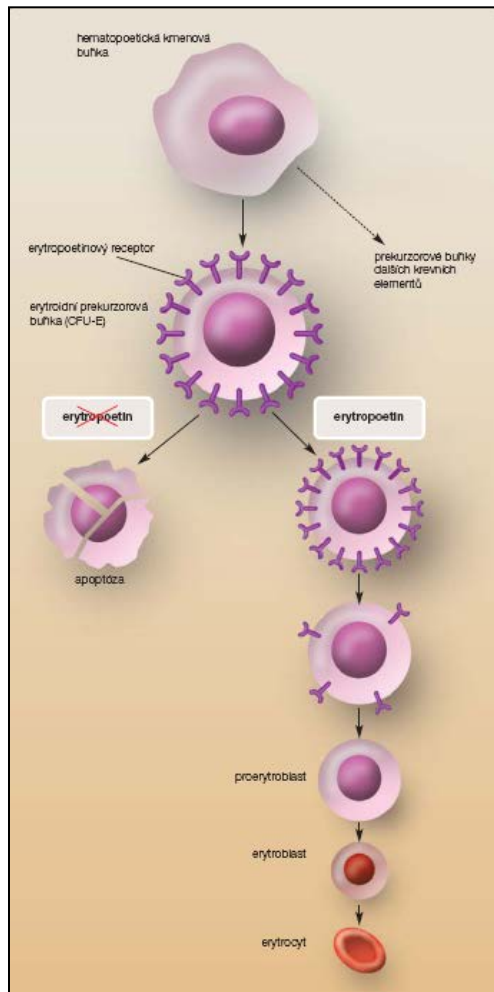
hematológia a transfúziológia



1. manažment anémie: ľudský rekombinantný erythropoetín (EPO) a iné „ESA“
2. manažment porúch hemostázy: moderná profylaxia a liečba tromboembolizmu
3. manažment porúch hemostázy: moderná profylaxia a liečba krvácavých porúch
4. manažment hemato-onkologických ochorení: nové protinádorové lieky (imunochemoterapia), moderná podporná liečba a transplantačná liečba
5. génová liečba hematologických a hemato-onkologických ochorení: liečba budúcnosti

1. aktuality v manažmente anémie – ESA

Ľudský rekombinantný erytropoetín (EPO)



Predominantný účinok: **antiapoptotický**

-väzba na receptor na membráne prekurzorových buniek spustí kaskádu reakcií

Výsledok:

-zvýšené prežívanie, **proliferácia**, **diferenciácia** na Ery

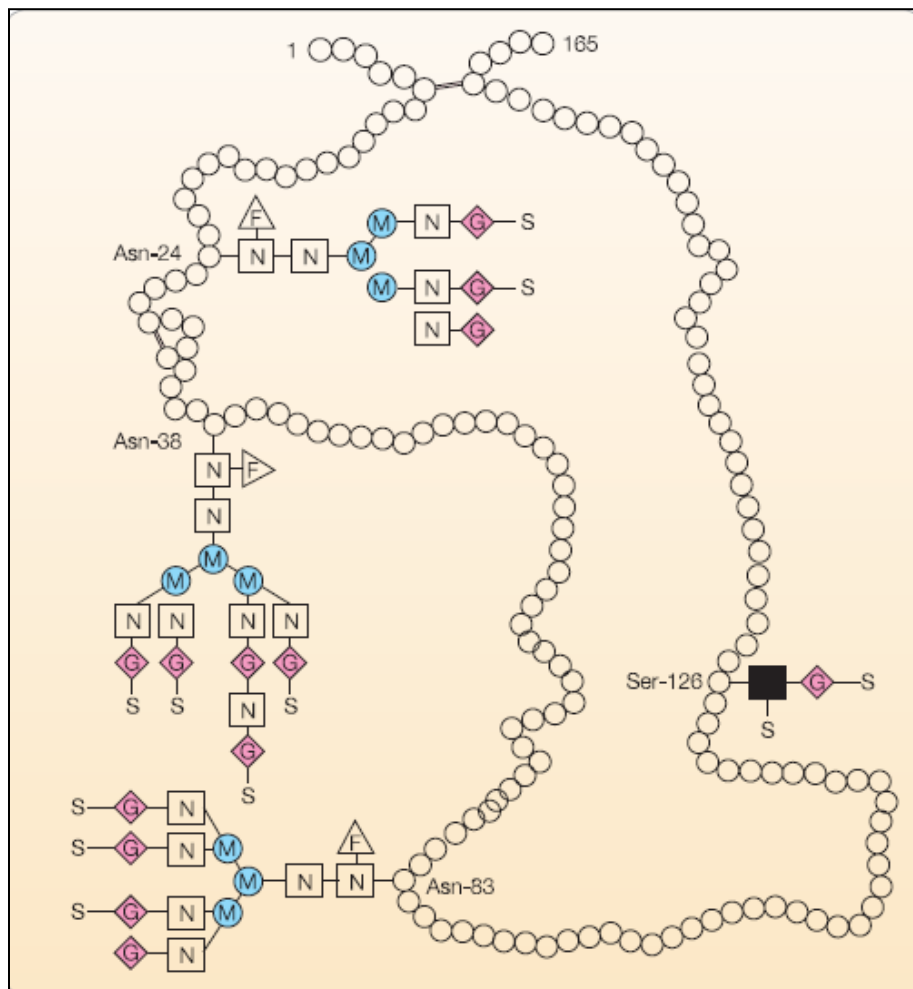
-Erytroidné prekurzorové bunky (CFU-E) exprimujú ERY-R

-pri neprítomnosti erytropoetínu odumierajú

-v prítomnosti EPO prežívajú, proliferujú, môžu sa ďalej diferencovať na Ery

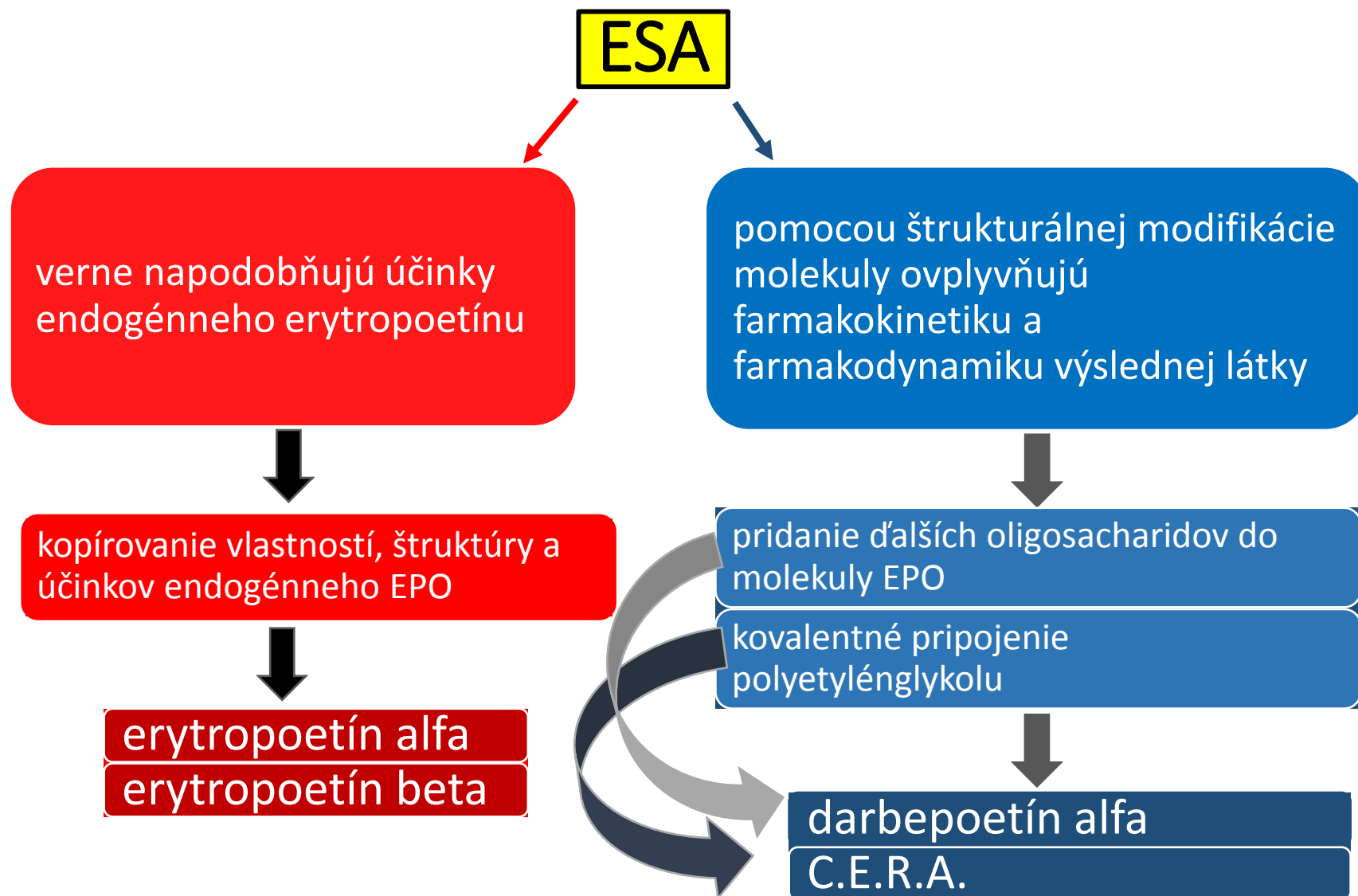
1. aktuality v manažmente anémie – ESA

štruktúra EPO



- 165 AMK
- molekulová hmotnosť: 30 400 daltonov
- silná glykozylácia: **40%** hmotnosti tvoria sacharidy, ktoré sú viazané na dusíku asparaginu a serínu

1. aktuality v manažmente anémie – ESA



1. aktuality v manažmente anémie – ESA

látky imitujúce endogénny EPO (ESA)

- rekombinantný ľudský EPO je štrukturálne takmer totožný s endogénnym EPO, v podstate imituje jeho fyziologické účinky – **epoetín α** a **epoetín β**
- vysoká afinita k EPO-R – **okamžitá odpoveď** – rýchle vymiznutie z organizmu – účinok je časovo obmedzený
- **veľmi presná kontrola, rýchle dosiahnutie cieľových hladín Hb** a minimalizácia kolísania hladín Hb
- časté podávanie

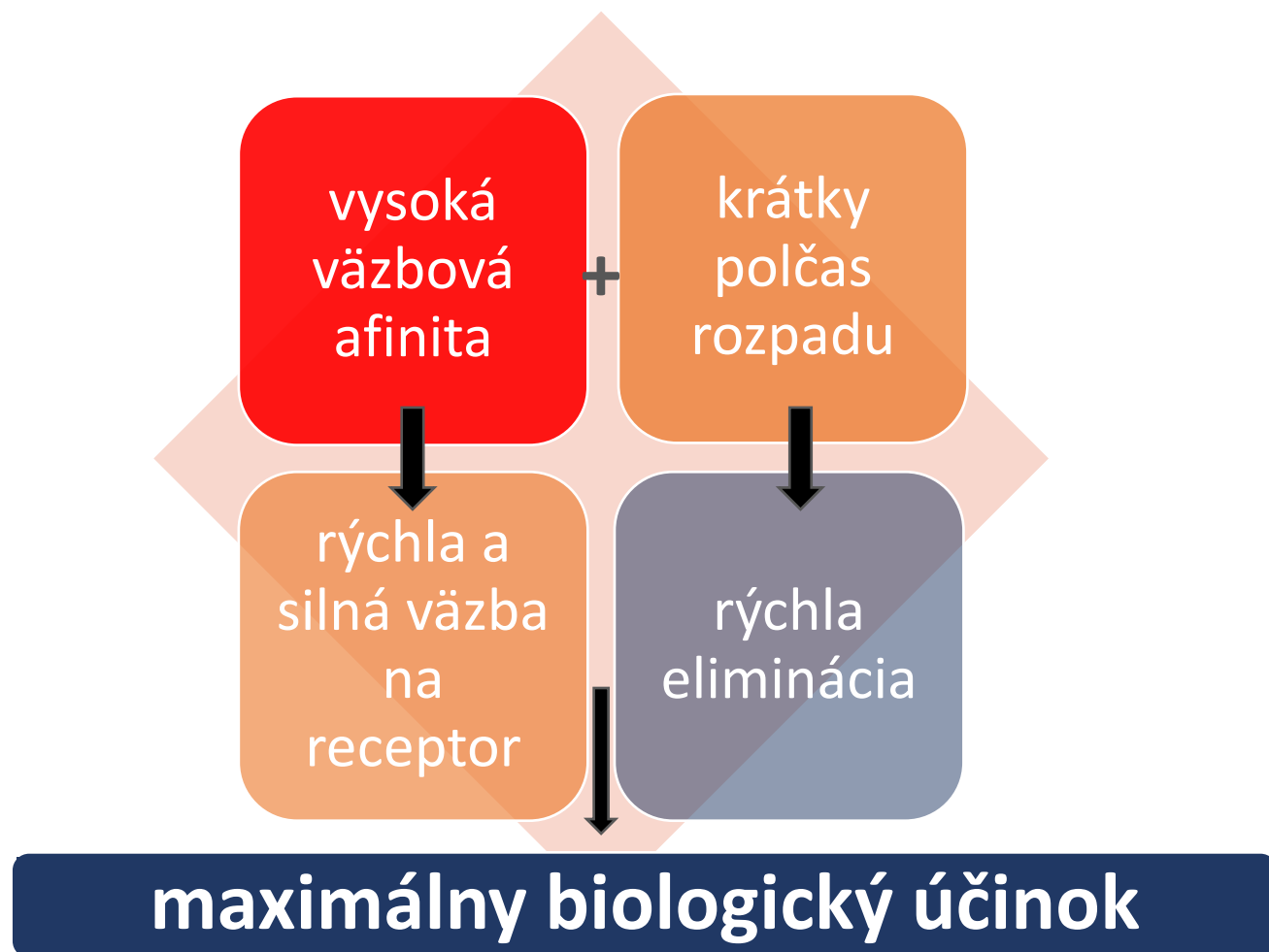
1. aktuality v manažmente anémie – ESA

porovnanie farmakokinetických a farmakodynamických parametrov ESA

| | erythropoetín | darbepoetín | CERA |
|--|-----------------|-----------------------|--------------------|
| štruktúra, počet aminokyselín | 165 AK | 165 AK (5 mutácií) | 165 AK plus PEG |
| počet sialových kyselín | ≤ 14 | ≤ 22 | |
| relatívna glykozylácia | 40 % sacharidov | 51 % sacharidov | |
| molekulová hmotnosť (Da) | 30 400 | 37 100 | 60 000 |
| afinita k receptoru (IC ₅₀) | ↑↑ (138 Pm) | ↓ (703 Pm) | ↓↓ |
| aktivita <i>in vitro</i> (EC ₅₀) | ↑↑ (11,5 Pm) | ↓ (58,9 Pm) | ↓↓ |
| biologická dostupnosť (%) | 20 – 30 | 37 | 52 |
| biologický polčas (i.v.) (h) | 8,5 | 25,3 | 134 |
| biologický polčas (s.c.) (h) | 16 – 19 | 33 – 49 | 139 |
| clearance (ml/h/kg) | 24,7 | 3,7 | 0,49 |
| t _{max} (h) | 18 | 54 | |

1. aktuality v manažmente anémie – ESA

sumarizácia ľudského rekombinantného EPO



1. aktuality v manažmente anémie – ESA

tzv. biosimilars

- Biologickým liekom podobné lieky
- **Výsledok snahy o kópiu biofarmaceutika**
- Zložité výrobné procesy biofarmaceutík znemožňujú vyrobiť identickú kópiu, preto nemožno hovoriť o biogenerikách
- Požiadavky na registráciu sú oveľa náročnejšie ako pri klasických generikách:
 - *Potrebné skúšky predklinickej toxicity* (nie sú potrebné pri generikách)
 - *Farmakokinetická štúdia* s rôznym spôsobom podania u zdravých dobrovoľníkov
 - Účinnosť je potrebné doložiť 2 klinickými štúdiami - pacienti sú prevedení z iného biotechnologického lieku, ale aj u skupiny pacientov, ktorí dovtedy neboli liečení (naïve)
 - Bezpečnosť a potencionálne riziko imunogenicity (schopnosť látky vyvolať imunitnú reakciu) sa testuje v jednoročnej štúdii
- EMEA : špecifické guidelines pre jednotlivé typy biosimilars

1. aktuality v manažmente anémie – ESA

riziká: biofarmaceutiká vs biosimilars

- *rozdiely vo výrobnom procese:*
 - rozdiely v štruktúre molekuly a v ich vlastnostiach
 - každý výrobca používa odlišnú bunkovú líniu
 - možnosť imunitnej reakcie (imunogenicita) – stačí len malá zmena vo výrobnom procese:
PRCA (Pure Red Cell Aplasia)

1. aktuality v manažmente anémie – ESA

biosimilars pre EPO dostupné v rámci EU

- **biosimilars podobné k epoetínu alfa:**
 - epoetin alfa Hexal
 - Binocrit (epoetin zeta nemá schválenú indikáciu sc podania u pacientov s ochorením obličiek)*
 - Abseamed*
 - Retacrit *
 - Dynepo (epoetin delta – stiahnutý z trhu)
- **biosimilars podobné k epoetínu beta:**
 - Ratioepo, Eporatio*, Biopoin (epoetin theta)

*prípravky registrované a kategorizované v SR

1. aktuality v manažmente anémie – ESA

EPO – biosimilars - záver

- problém výroby a dlhodobé zaistenie požadovanej kvality, účinnosti a bezpečnosti
- väčšia možnosť imunogenicity
- bez možnosti sc aplikácie pri CHRI



Biosimilars znamená podobné a nie identické!!!

aj malá rozdielnosť v biologických alebo výrobných procesoch môže viesť k rozdielnej klinickej účinnosti a bezpečnosti pre pacienta

1. manažment anémie: ľudský rekombinantný erythropoetín (EPO) a iné „ESA“
2. manažment porúch hemostázy: moderná profylaxia a liečba tromboembolizmu
3. manažment porúch hemostázy: moderná profylaxia a liečba krvácavých porúch
4. manažment hemato-onkologických ochorení: nové protinádorové lieky (imunochemoterapia), moderná podporná liečba a transplantačná liečba
5. génová liečba hematologických a hemato-onkologických ochorení: liečba budúcnosti

2. aktuality v manažmente tromboembolizmu



“Jeden zo 4 ľudí zomiera na príčiny súvisiace s trombózou.

Tromboembolizmus je hlavnou celosvetovou príčinou mortality a zdravotných následkov.“

správa *ISTH* pre 68. celosvetové zhromaždenie *WHO*
máj 2015



2. aktuality v manažmente tromboembolizmu

najznámejší prípad?

*“... je známe, že častou príčinou smrti v podmienkach polytraumy, immobilizácie a dehydratácie je **plúcna embolizácia**. To sa zhoduje s **Ježišovým** stavom...”*

prvý známy opis (pravdepodobne)

1271



Guillaume de Saint Pathus 

'La vie et les miracles de Saint Louis'

**opis venóznei trombózy
a jej následkov**

20-ročný muž z Normandie, zdravý,
náhla bolesť a opuch jednej DK,
iniciálne v lýtku, rozšírenie na stehno,
chronický opuch a vznik vredov

I. – klinika – vzťah k iným ochoreniam (1)

1676

SEVERALL CHIRURGICALL TREATISES.

By RICHARD WISEMAN,
Serjeant-Chirurgeon.

LONDON,
Printed by E. Flesher and J. Macock, for R. Royston
Bookfeller to His Most Sacred Majesty, and B. Took at the
Ship in St. Paul's Church-yard, June Dec. 1676.

Of Abscesses and corrosive Ulcers Book I.

32
I had open in order to the Cure, which accordingly was kept up about two
inches with a pair of Probe-fingers, and the incised Lips dressed with the
common Digittine ointment, once a day. We afterwards proceeded with
Dietary, namely, Farinose, &c. After which Mr. Mowry took his leave of
the Lady, and returned to Oxford. Whilst I treated this famous Ulcer, I
took her Voluntary diet and Balsamicks, also cordial Julaps made out of
diluted Milk, wherein had been infused proper ingredients to disperse her
blood to a better temper. But the continued weak notwithstanding all our
endeavours, and the Ulcer would not cure farther, then it was laid open.
Therefore with our help more I laid it open to the very root, and dressed it
with Digittives, with good hopes of Cure. But after some days, finding the
Matter not less, I made a Sinch, and felt a flow penetrate into the cavity
of the Belly under the Os iliac. Considering the original of the Ulcer, I
judged it to penetrate into the Throm or neighbouring Glands, which I per-
fected were much swelled and increased, and would be a work of time, there-
fore propoised to her the removing to some neighbouring Village, to take the
benefit of the air. She did so, and while she was there, I cured the Sinch to
the very penetration, and did hope, that it might have been kept as a Forcuncle.
But it continued to matter very much. Upon which a Consultation was
called, wherein the doctored Mr. Ed. Meier advised a Salivation by Mer-
curius. She assented unto it, and to that purpose he was brought again to
her Lodging in Town, and by a few Doses of Mercurius a Salivation was
raised, by which the Matter diffused, and the Ulcer dried. But a Sorcerous
affliction, her Mouth, as it were in Salivation, gave occasion to a Chancere,
which I infused into the Lady's Family, where he investigated
so much against the proceeding by Mercury, as infused my credit with them,
so that I was not capable afterwards to serve the Lady. Yet I prevailed for
as that Sir John. Poyer was consulted, to whom (in their presence) I re-
presented the condition of the Patient, and the method of our proceeding.
He approved of what had been given, and assured the Lady it was the only
way to cure her, and that if she would drink a good Decoction of Sarsa,
with the Specifics usually prescribed in such cases, and afterwards put her
self into a diet of Ales-milk, she might enjoy a good health, and be obliged
to acknowledge the good service I had done her. But she was disappointed
with the efficacy of Salivating, and went out of Town a few days after, and
I suppose not following the method prescribed, proper after Mercury, in-
spired under a Consumption, as such people generally do. No Mercury do-
ing well, where the prescribed method is not observed.

4. Chancere.
An Apothecary's wife living in my neighbourhood in the Old-Bath, after
a hard Child-bed Labour, was seized with a Fever, and great pain in her
right Thigh from the Groin and Hip down to the Knee, swelling the
Member round, without Inflammation or discolouring the Skin. Sir F. P.
was the Physician, and I think Sir C. Scob. The Chirurgeons were Mr. King
and my self, and in the time of my Sickne Mr. Merdall a Chirurgeon
dressed her. We loosened the Parts distended with dross, *summatum, abscess,*
meiserae, brevis, for, red, chanc, mollis, sumat, sumat, for, for,
in wine and water, and made a Cataplasim of the same Faces with the addi-
tion of *for, fah, milk and lemon, with myself, at above, &c.* But the whole
Member was lifted to flaccid in several parts. We opened the most likely
places by Canulicks, and gave vent to a large quantity of purulent Matter.
Then dressing the Ulcer with Lintens, we applied the Cataplasim and soiled
it up. She was somewhat relieved, but relapsed that night. At the next
dressing,



Richard Wiseman 

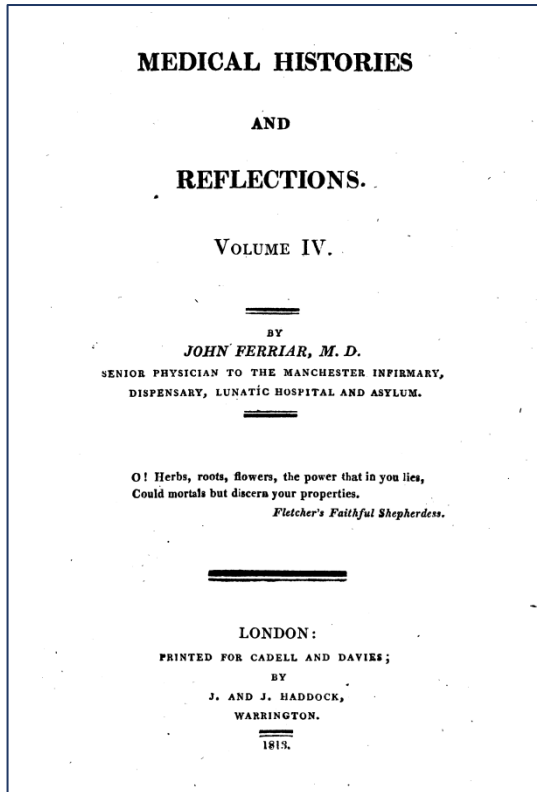
‘Several Chirurgical Threatises’

vzťah trombózy ku
komplikáciám pôrodu a k šestonedeliu

“Lekárnikova žena... pripútaná na lôžko po ťažkom
pôrode, bola postihnutá horúčkou a veľkou bolesťou
v pravom stehne, opuchom končatiny v celom
obvode od rozkroku a bedra smerom dole až ku
kolenu, bez zápalu alebo zmeny farby kože...
bez ohľadu na naše (liečebné) procedúry pacientka
slabla a zomrela v priebehu 8 týždňov.”

I. – klinika – vzťah k iným ochoreniam (2)

1810



John Ferriar 

'An affectation of the lymphatic vessels hitherto misunderstood'

**vzt'ah trombózy
k imobilizujúcim ochoreniam
(infekcie)**

opis trombózy DK u pacienta,
dlhodobo imobilizovaného pre
protrahovaný priebeh týfusu

I. – klinika – vzťah k iným ochoreniam (3)

1865



Armand Trousseau ■ ■

‘Clinique Medicale de l’Hôtel-Dieu’

vzt'ah trombózy k zhubným nádorom

„Phlegmasia alba dolens... má vždy ako svoju primárnu príčinu špeciálnu poruchu krvi, poruchu, ktorá sa vyskytuje v šestonedelí a u mnohých kachexií... a preto môže byť mimo šestonedelia cenným nálezom pri stanovovaní diagnózy... Už dlho som zaskočený frekvenciou, s akou sú pacienti s nádorovým ochorením postihovaní bolestivými opuchmi horných alebo dolných končatín...“

I. – klinika – vzťah k iným ochoreniam (4)

1866 Sir Thomas Spencer Wells 

'Diseases of the ovaries: their diagnosis and treatment'

prvý opis trombózy po operácii (ovariektómia)

1942 Gunnar Bauer 

'A roentgen. and clinical study of the sequels of thrombosis'

vzťah trombózy k úrazom (fraktúry kostí DK)

1954 John J. Byrne 

'Phlebitis: a study of 748 cases at the Boston City Hospital'

vzťah trombózy k operáciám (onkológia, ortopédia)

II. – patogenéza – zásadný prielom

1847
↓
1856



Rudolf L. K. Virchow (13.10.1821 - 5.9.1902) 

opis embolizácie

“... oddelenie fragmentov z konca oslabeného trombu, ktoré sú odnášané krvným prúdom a zanesené do vzdialených ciev... označujem ako embólia.”

patogenéza tromboembolizmu → “Virchovova triáda”

“... zoznam možných následkov obštrukcie (cievy) môže byť rozdelený do 3 kategórií:

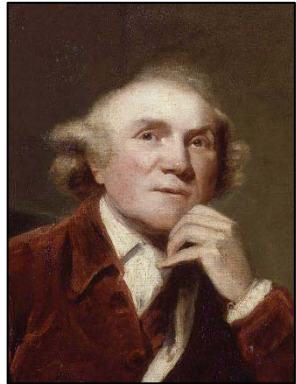
- fenomény pri iritácii cievnej steny a jej okolia;
- fenomény koagulácie (zrážania) krvi;
- fenomény prerušenia krvného toku.”



WORLD THROMBOSIS DAY
13 OCTOBER




II. – patogenéza – práca jedného vedca?



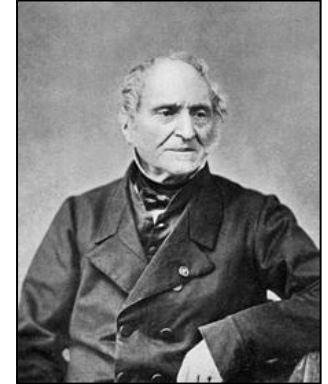
John Hunter
1793 



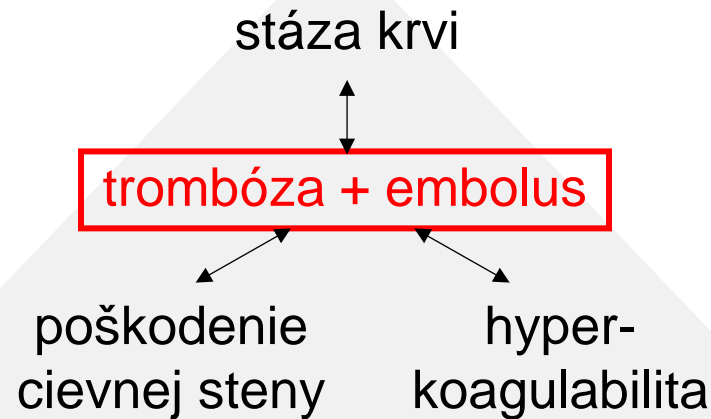
Carl von Rokitansky
1852 



Giulio Bizzozero
1882 



Jean Cruveilhier
1826 



II. – patogenéza – vrodená trombofília



II. – vrodená trombofília – prvý opis (1)

1965



Olav Egeberg 

'Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia'

**familiárny deficit antitrombínu →
identifikácia prvej vrodenej trombofílie**

*"45-ročná nórska žena a jej 12-ročný syn boli prijatí
pre opakované trombotické príhody..."*

*členovia ženinej rodiny mali pozoruhodne vysokú
incidenciu trombo-embolických príhod...*

*Plazmatická aktivita antitrombínu bola abnormálne
nízka u členov s históriou trombózy a u niektorých z
ich detí, s priemernou hodnotou okolo 50% normy."*

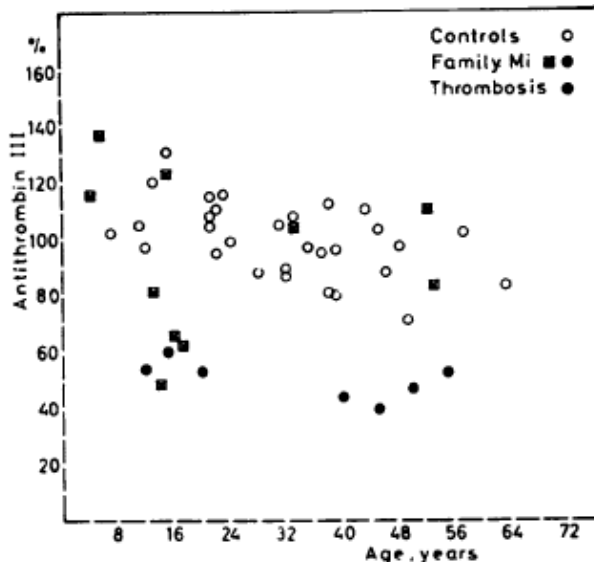
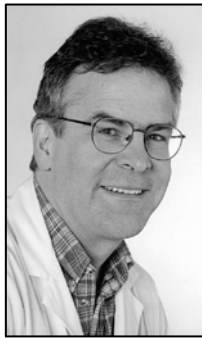


Fig. 2. Antithrombin III values in relation to age.

II. – vrodená trombofília – najvýznamnejšia (2)

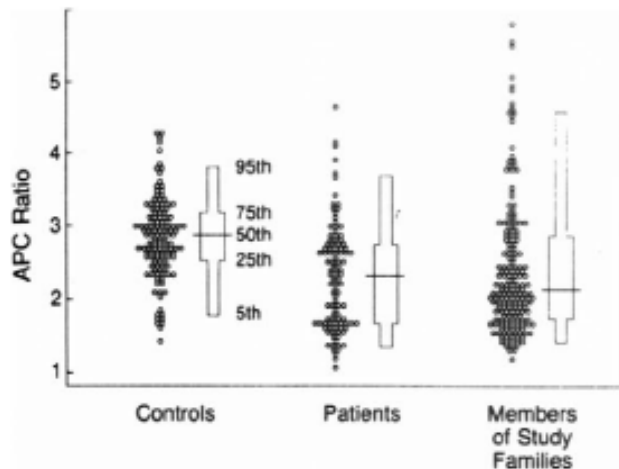
1994



Peter J. Svensson, Björn Dahlbäck 

*'Resistance to activated protein C
as a basis for venous thrombosis'*

**APC rezistencia potvrdená ako
významný (vrodený) trombofilný stav**



*“Porovnali sme 104 konzekutívnych pacientov s venóznou trombózou... a 130 kontrol. Popritom sa hodnotilo 211 členov 34 rodín s APC rezistenciou... U **33% pacientov** bolo APC ratio pod 5 percentilom... Zistila sa **vysoká prevalencia APC rezistencie medzi mladými osobami s anamnézou venózne trombózy** a táto rezistencia sa zdá byť **dedičná autozomálne dominantne.**”*

II. – vrodená trombofília – FV Leiden (3)

1994



Rogier M. Bertina et al. 

‘Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C’

**FV Leiden identifikovaný ako
(hlavná) príčina APC rezistencie**

*“Tu dokazujeme, že fenotyp APC rezistencie je asociovaný s heterozygotou alebo homozygotou pre bodovú mutáciu v gène pre faktor V (nukleotid v pozícii 1691, substitúcia G-->A), ktorá vedie k syntéze molekuly faktora V (**FV Q506 alebo FV Leiden**), ktorá nie je správne inaktivovaná APC. Alelická frekvencia tejto mutácie... je prinajmenšom 10-násobne vyššia ako všetkých ostatných známych genetických faktorov pre trombózu spolu...”*

III. – liečba – historické postupy

magické postupy - pomoc svätých

diéta (kyslé ovocie, víno)

púšťanie žilou

prikladanie pijavíc

ligácia ciev

imobilizácia a kľudový režim

elevácia a kompresia končatiny

aplikácia tepla, teplé kompresie

rádioterapia (RTG žiarenie)

ATB (sulfanilamid, sulfapyradin, sulfatiazol)

anestézia paravertebrálneho lumbál. sympatického systému

“... pred 30. rokmi (20. storočia) sa najbežnejšia liečba HŽT opierala o:

(i) kľudový režim...

(ii) eleváciu končatiny...

(iii) aplikáciu tepla...”

J. P. Galanaud (2013)

1935

III. – liečba – príbeh heparínu

1916



1916
Jay McLean 🇨🇦
objav heparínu



1916–1935
William Howell, Charles Best, Erik Jorpes
výskum klinicky vhodnej formy 🇨🇦 🇸🇪

1935–37

Gordon Murray, Clarence Crafoord
profylaktické použitie (kardiochirurgia) 🇨🇦 🇸🇪

1938

Gordon Murray 🇨🇦
liečba trombózy

Connaught Lab.,
Toronto



1949

Peter Moloney, Edith Taylor 🇨🇦
zjednodušenie výroby, zvýšenie klin. dostupnosti

1949

III. – liečba – príbeh warfarínu

1920

1920–30s

krvácavá horúčka dobytky

'Sweet clover disease'

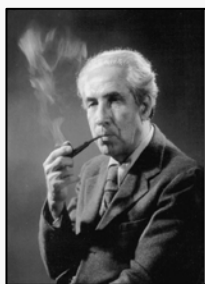
Sev. Karolína (USA), Alberta (CAN)



1924

Frank Schofield 🇨🇦

príčina: zle skladované seno,
transfúzia zastaví krvácanie



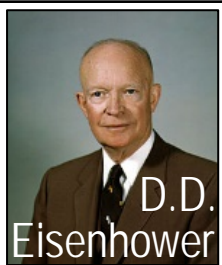
1939

Carl Link 🇺🇸

dikumarol vo vzorkách sena, inhibícia vitamínom K

výskum derivátov (~150) → **vysokoúčinný analóg 42 = warfarín**

1954



1941

skúšanie u ľudí (VT, Mayo Clinic)

1954

komerčná výroba - medicína



1948

komerčná výroba -
rodenticíd

III. – liečba – príbeh warfarínu

1920



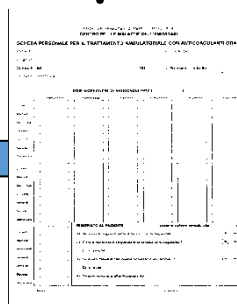
1954

III. – liečba – antikoagulačná klinika

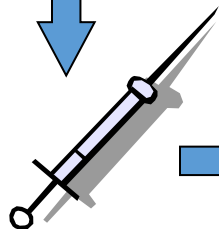
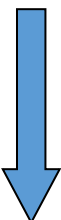
registrácia



predpis receptu



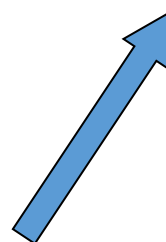
dávkovanie riadené
PC (počítačom)



krvný
odber



Protrombínový čas (PT)
resp. tzv. Quickov čas

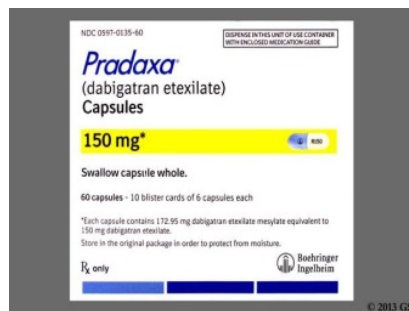


III. – liečba – ďalšie míľniky

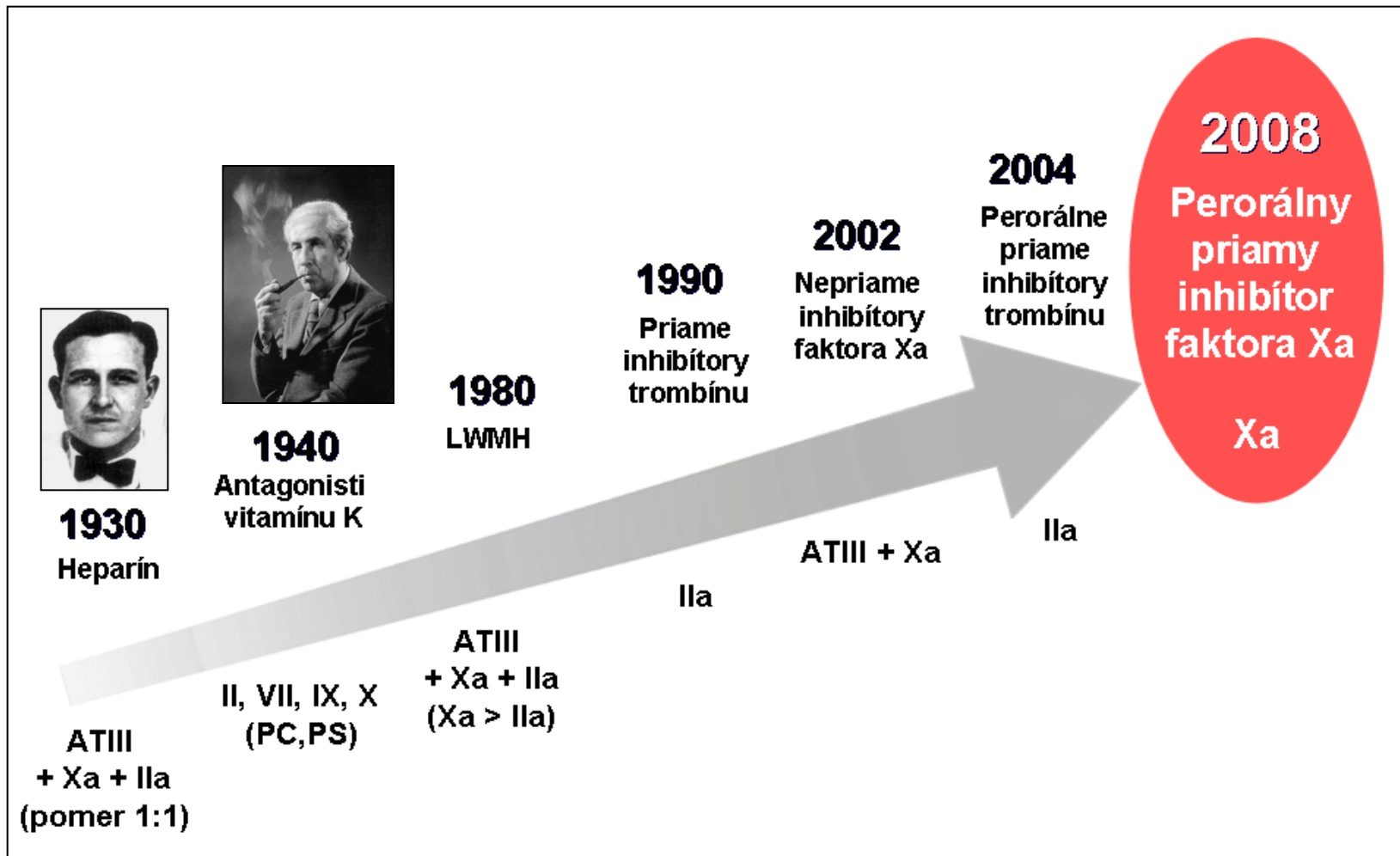


III. – liečba – ďalšie mliečniky – NOAK (DOAK)

| indikácia | dabigatran (Pradaxa®) | rivaroxaban (Xarelto®) | apixaban (Eliquis®) |
|--|--|---|--|
| predsieňová fibrilácia (SPAF) ↓ renálny klírens (GF) | 150 mg 2x/d. CrCl 15-30 ml/min. KI | 20 mg 1x/d CrCl 15-30 ml/min 15 mg/d. | 5 mg 2x/d. CrCl 15-30 ml/min 2,5 mg/d. |
| akútna VTE | 5-10 dní LMWH, potom 150 mg 2x/d. | 15 mg 2x/d. počas 21 dní, potom 20 mg/d. | 10 mg 2x/d. počas 7 dní, potom 5 mg 2x/d. |

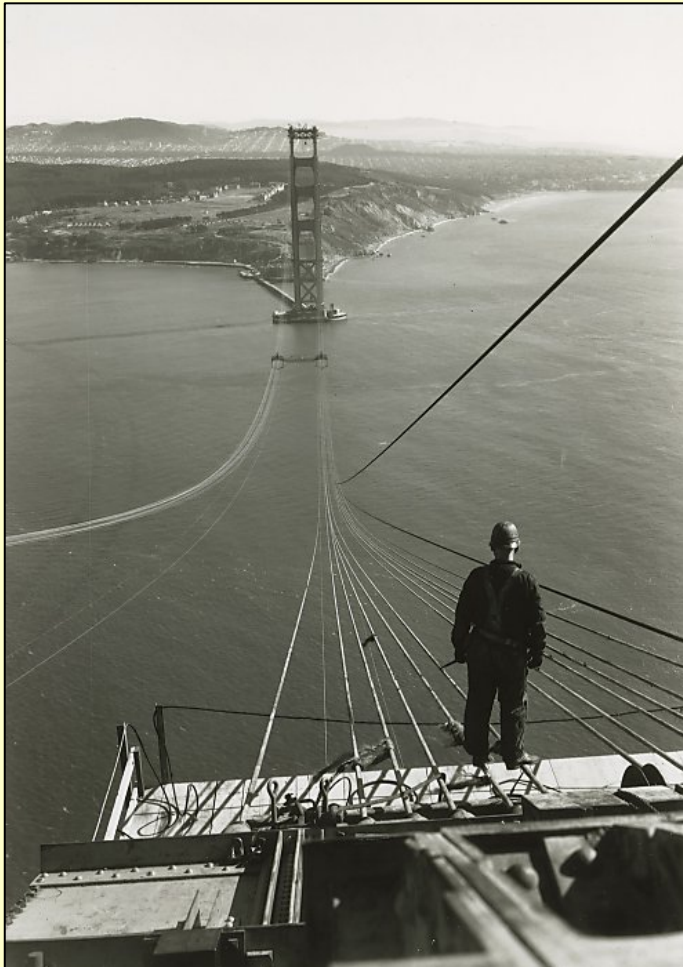


III. – liečba – ďalšie míľniky –NOAK (DOAK)



2. vieme dost' o NOAK (DOAK) ?

2018

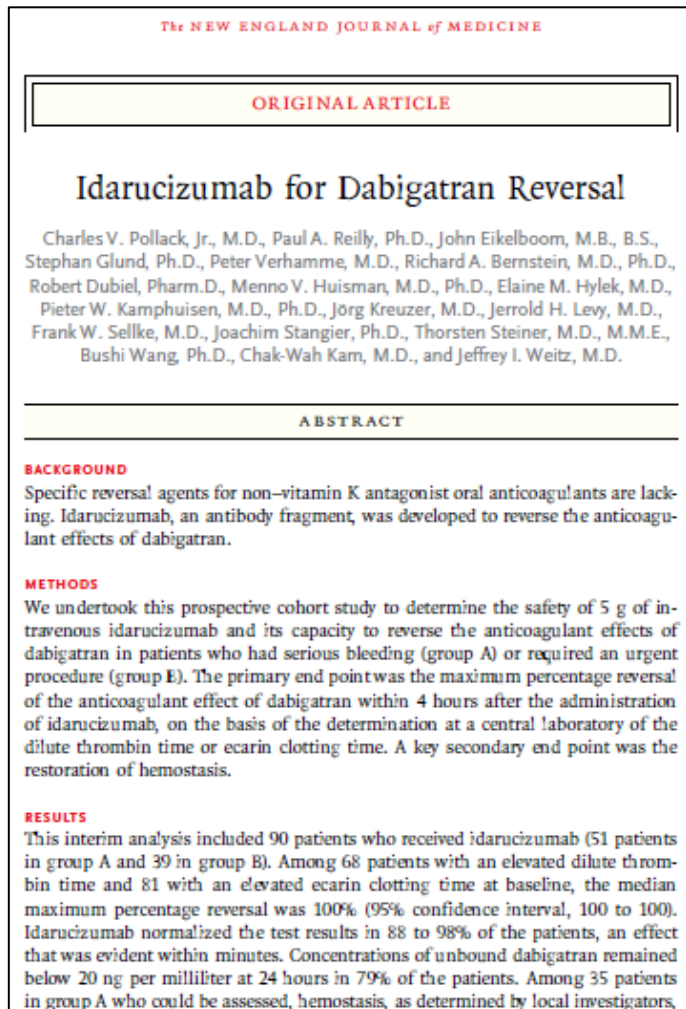


otvorené problémy:

- ? optimálny perioperačný manažment, bridging terapia
- ? optimálne použitie u rizikových ochorení (pečeň. / renál. dysfunkcia)
- ? pravidlá prevencie u onkologických pacientov
- ? manažment NOAK (antidóta)
- ? laboratórny manažment
- ? uplatnenie poznatkov v praxi

2. antidóta pre NOAK – aktuálne poznatky

2015



Charles V. Pollack Jr. et al.

‘Idarucizumab for Dabigatran reversal’

*“Táto **interim analýza** zahŕňala **90 pacientov**, ktorým bol podaný idarucizumab...*

*Idarucizumab normalizoval výsledky testov u **88 až 98% pacientov**...*

Jedna trombotická príhoda sa objavila do 72 hodín po podaní idarucizumabu u pacienta, u ktorého sa nepokračovalo v antikoagulačnej liečbe...

Idarucizumab kompletne zvráti antikoagulačný efekt dabigatranu v priebehu minút.“

1. manažment anémie: ľudský rekombinantný erythropoetín (EPO) a iné „ESA“
2. manažment porúch hemostázy: moderná profylaxia a liečba tromboembolizmu
3. manažment porúch hemostázy: moderná profylaxia a liečba krvácavých porúch
4. manažment hemato-onkologických ochorení: nové protinádorové lieky (imunochemoterapia), moderná podporná liečba a transplantačná liečba
5. génová liečba hematologických a hemato-onkologických ochorení: liečba budúcnosti

3. aktuality v manažmente krvácavých porúch – hemofília

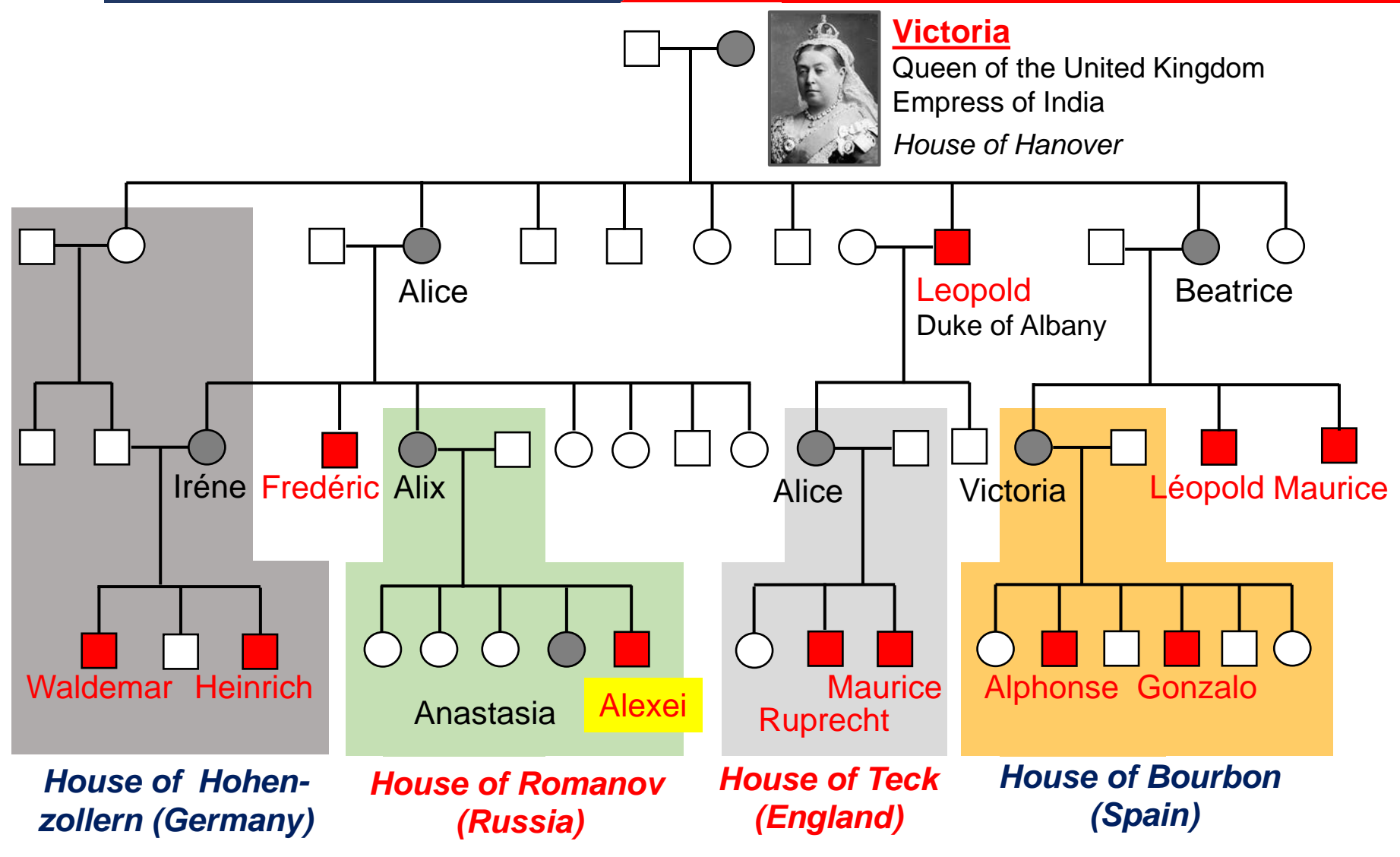


Alexei Nikolaevich Romanov

*“Jednoduchá mutácia v 1 báze génu
medzi 3 miliardami báz, ktorá viedla k zmene ľudského genómu,
mohla zmeniť históriu ...”*

N. Lannoy, 2007

rodokmeň britskej kráľovnej Viktórie, “starej mamy Európy”



■ hemofilik muž ● žena - prenášačka

* hemofília B (mutácia: IVS3-3A>G)

3. aktuality v manažmente hemofílie

100s

Rabbi Judah the Patriarch



učil v Talmude o náchylnosti ku krvácaniu u mužov (hemofília)

“súrodeneč dvoch bratov, ktorý zomrel na krvácanie po obriezke, nemal byť obrezaný”

1000-1300s

Alfasi, Moises Maimanides, Jacob ben Asher, Asher ben Yechiel



zistil riziko krvácania u chlapcov v rámci postihnutých vzdialených pokrvných príbuzných (matkinec bratanci); krvácanie u synov tej istej matky pri rôznych otcoch

100

200

1000

1100

1200

1800

1900



1000

Abu al-Qasim Khalaf ibn al-Abbas al-Zahrawi (Albucasis)



popis abnormálne zvýšeného krvácania u mužov a jeho familiárny výskyt



1803

John C. Otto



prvý moderný popis rodokmeňa postihnutých na princípe dedičnosti → postihnutí sú len muži

3. aktuality v manažmente hemofílie

1828



Friedrich Hopff

zavedenie termínu
“hemofília“

1853



prvί hemofilici (princ Leopold,
vojvoda z Albany) narodenί v
britskej kráľovskej rodine;
hemofília bola považovaná za
“kráľovskú chorobu“

1890



Friedrich König

prvί popis hemofilickej
artropatie

—1800

—1820

—1840

—1860

—1880

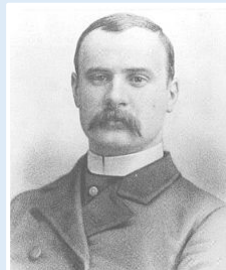
—1900



1820

Christian F. Nasse

pozorovania dedičnosti
“Nasse’s Law” → hemofílie
prenesenej nepostihnutými
matkami na ich synov



1886

Sir Frederick Treves

prvί popis (zriedkavej)
hemofílie u ženy (dieťa pri
manželstve s prvostupňovým
bratancom)



3. aktuality v manažmente hemofílie

1926



Erik von Willebrand

von Willebrandova choroba bola označená ako podobná hemofílii (pseudohemophilia)

1947



Alfredo Pavlosky

krv jedného hemofilika upraví krvné zrážanie pri inej hemofílii → viac typov hemofílie

**1950-te, 1960-te roky
viacerí autori**

objav hemofílie B a defektov iných koagulačných faktorov ako príbuzných ochorení

1911



Thomas Addis

narušená premena protrombínu na trombín pri hemofílii

1938



Kenneth M. Brinkhous

chemická charakteristika FVIII a jeho chýbanie u hemofilikov

1984

viacerí autori

klonovanie génu FVIII
rozvoj rekombinantných metód

3. aktuality v manažmente hemofílie

1934



R. G. MacFarlane

jed z Russellovej
zmije napomohol
zraziť hemofilickú
krv

1937



Arthur J. Patek

F. H. L. Taylor
objav antihemo-
filického globulí-
nu (FVIII)

1944



Edwin J. Cohn

frakcionácia
plazmy

1961



C. W. McMillan

Cohnova frakcia 1 (FVIII,
Fbg) použitá v liečbe
krvácania a pri operácii u
hemofilikov

1840

1930

1940

1950

1960

1970

1840



Samuel Lane

krvné transfúzie
použité v liečbe
krvácania súvisia-
ceho s hemofíliou

1936



Arthur J. Patek

ľudská plazma
použitá v liečbe
krvácania súvisia-
ceho s hemofíliou

1958



Inga M. Nilsson

profylaktická
liečba hemofílie

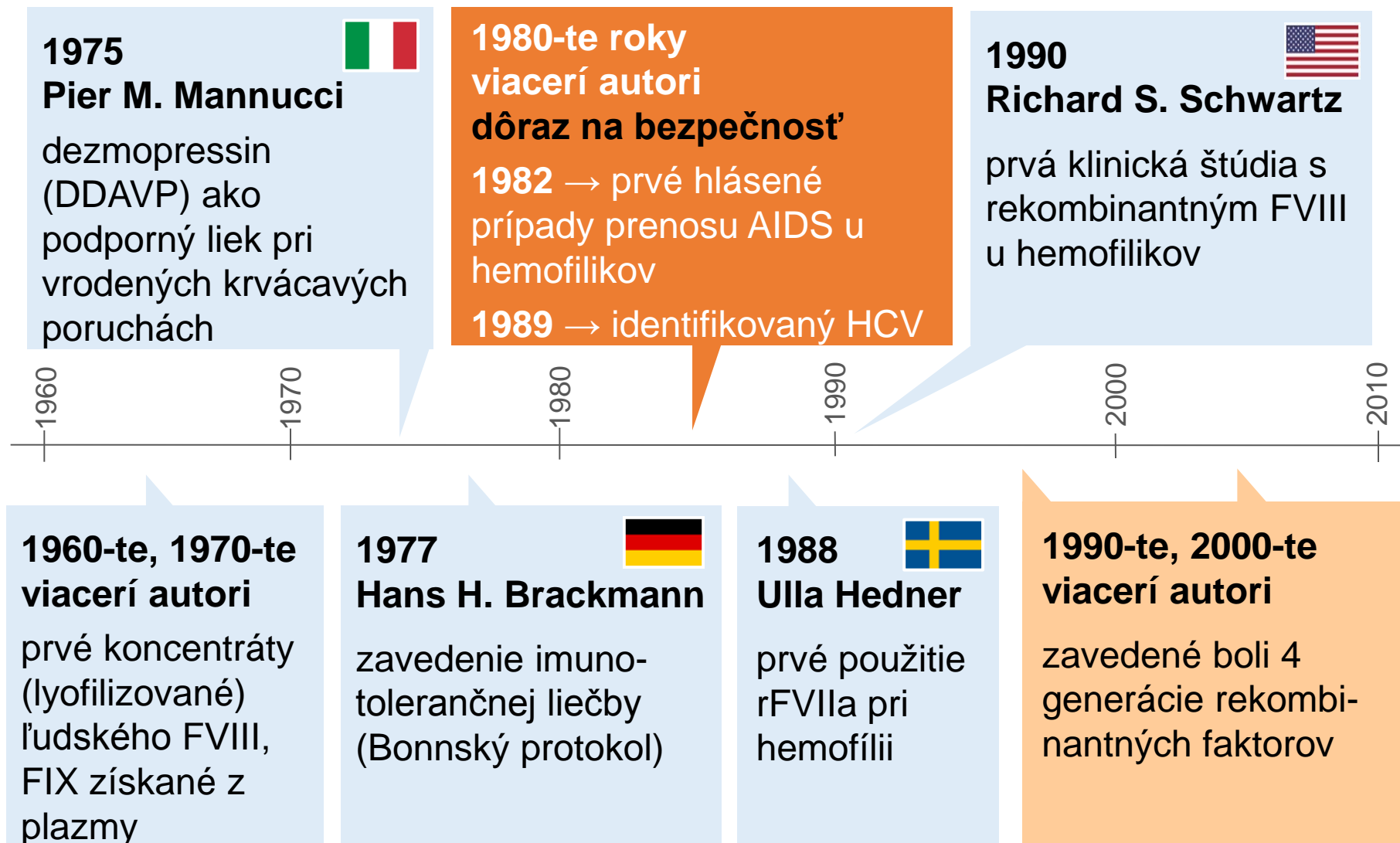
1965



Judith G. Pool

objav
kryoprecipitátu

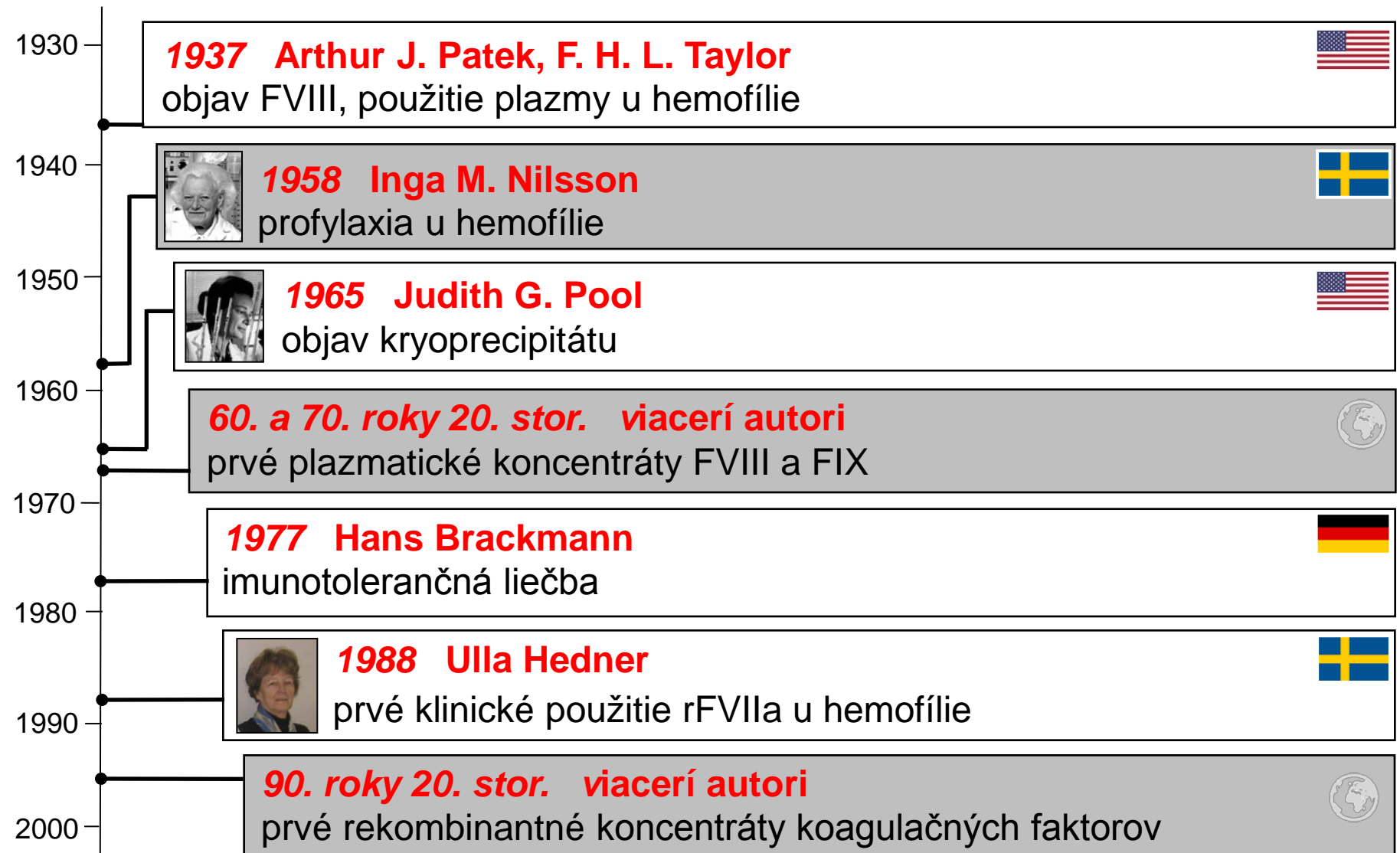
3. aktuality v manažmente hemofílie





prof. Ulla Hedner v Martine, 2009

3. kľúčové zlepšenia liečby hemofílie v 20.stor.



prof. M. Morfini,
2008

**ATTEMPTS TO REDUCE
INCIDENCE OF BLEEDING
IN HAEMOPHILIA PATIENTS
WITH INHIBITOR BY LONG
TERM PROPHYLAXIS**

Jesseniova lekárska fakulta
Univerzity Komenského v Martine
Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu
Národné centrum hemostázy a trombózy v Martine
Spolek pro trombózu a hemostázu, Česká republika
Martinská fakultná nemocnica
Slovenská komora sestier a pôrodných asistentiek
Mesto Martin

usporadajú pod záštitou
ministra zdravotníctva SR
hania Valentovčica
dekanu JLFUK v Martine
Doc. MUDr. Dušana Mištinu, PhD.
riaditeľa Martinskej fakultnej nemocnice
Doc. MUDr. Juhana Hamäka, PhD.
primátora mesta Martin
Mgr. art. Andreja Hrnčiara

**XV. SLOVENSKO-ČESKÚ KONFERENCIU
O HEMOSTÁZE A TROMBÓZE
S MEDZINÁRODNOU ÚČASŤOU**



MARTIN 22. – 24. 05. 2008

3. aktuality v manažmente porúch hemostázy

Jan Stasko - Outlook Web A Hemostáza 2018

www.hemostaza2018.sk/

XXV. SLOVENSKO - ČESKÁ KONFERENCIA O HEMOSTÁZE A TROMBÓZE


24. – 26. 05. 2018
hotel Victoria, Martin


s medzinárodnou účasťou


ON-LINE REGISTRÁCIA

Domov Dôležité termíny Odborný program Organizačné informácie Partneri Kontakty

Na XXV. Slovensko-Českú konferenciu o hemostáze a trombóze v Martine 24.-26.5.2018 prijali pozvanie prednášať významní zahraniční odborníci v oblasti hemostázy:


prof. Emmanuel FAVALORO
Sydney, Austrália


prof. Guillermo Ruiz-Arguelles
Puebla, Mexiko


prof. Paul GIANGRANDE
Oxford, UK

VYSTAVOVATELIA


Organizátor
ROWEX PRO
Agentúra ROWEX
Hlaváčiková 39, 841 05 Bratislava
tel.: +421 2 6446 1470
e-mail:
zdenka.kacerova@rowexpro.sk
igor.vico@rowexpro.sk

21:37
1.2.2018

3. aktuality v manažmente porúch hemostázy

Jan Stasko - Outlook Web A Hemostáza 2018

www.hemostaza2018.sk/






XXV. SLOVENSKO - ČESKÁ KONFERENCIA O HEMOSTÁZE A TROMBÓZE

24. – 26. 05. 2018
hotel Victoria, Martin

s medzinárodnou účasťou

ON-LINE REGISTRÁCIA

🏠 Dôležité termíny Odborný program Organizačné informácie Partneri Kontakty

| | | |
|---|--|--|
| prof. Emmanuel FAVALORO Sydney, Austrália | prof. Guillermo Ruiz-Arguelles Puebla, Mexiko | prof. Paul GIANGRANDE Oxford, UK |
|  Dr. Ľubica RAUOVÁ Baltimore, USA |  prof. Rosanna ASSELTA Miláno, Taliansko |  Dr. Alessandro CASINI Ženeva, Švajčiarsko |

ROZLOŽENIE PRIESTOROV ▼

VYSTAVOVATELIA

Organizátor

ROWEX PRO

Agentúra ROWEX
Hlaváčiková 39, 841 05 Bratislava
tel.: +421 2 6446 1470
e-mail:
zdenka.kacerova@rowexpro.sk
igor.vico@rowexpro.sk

21:37
1. 2. 2018

3. hemostáza a trombóza – organizácia centier na Slovensku



3. populácia SR s krváčovými ochoreniami

typ ochorenia

| | celk. populácia | HA | HB | vWD | deficit FVII | iné |
|------------|-----------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| SR | 5 488 339 | 505 (0,009%) | 72 (0,001%) | 570 (0,01%) | 640 (0,012%) | 272 (0,005%) |
| WFH*(svet) | 6 419 691 046 | 172 373 (0,003%) | 28 008 (0,0004%) | 66 123 (0,001%) | 6 264 (0,0001%) | 36 746 (0,0006%) |

* údaje od 109 krajín

vekové zloženie

| vek (roky) | 0-4 | 5-13 | 14-18 | 19-44 | 45+ |
|------------|-----|------|-------|-------|----------------|
| | 26 | 63 | 30 | 275 | 163 (30,9%) |

propor. zastúpenie HA, HB, vWD

↑ pacientov s deficitom FVII

↑ starších (≥ 45 r.) pacientov

↓↓↓ HIV, ↑ HCV

výskyt inf. ochorení

| | | HCV | HIV |
|------|-------|-------------------|-------|
| SR | HA+HB | 140 (27,7%) | 0 |
| WFH* | HA+HB | 20 829 (10,4%) | 5 121 |

* údaje zo 62 krajín

3. hemofília – rekombinantné koag.faktory

1992

1. generácia

zvieracie proteíny použité v kultivač.médiu, ľudský albumín ako stabilizér

Recombinate (rFVIII; Baxter)

2001

3. generácia

zvieracie proteíny boli použité v kultivačnom médiu, ale nie žiadne proteínové stabilizéry

Xyntha (rFVIII; Wyeth/Pfizer)

Advate (rFVIII; Baxter)

BeneFIX (rFIX; Wyeth/Pfizer)

—1990

—1995

—2000

—2005

—2010

—2015

2000

2. generácia

neboli použité žiadne zvieracie ani ľudské proteíny v kultivačnom médiu ako stabilizéry

Kogenate FS (rFVIII; Bayer)

Helixate FS (rFVIII; CLS Behring)

ReFacto (rFVIII; Wyeth/Pfizer)

NovoSeven (rFVIIa; NovoNordisk)

2005

4. generácia

pegylované, lipozomálne*
(predĺžený biologický polčas)

* t.č. sa zavádzajú v rutinnej praxi

3. plazmatické vs. rekombinantné koag.faktory

| | rekombinantné KF | pd KF |
|--------------------------------------|--|--|
| výroba | ↑ cena nezávislá od ľud. zdrojov | relat. ↓ cena (ale ↑ pre nové tech.) výroba závislá od ľud. zdrojov |
| technológia | komplikovaná | relatív. dostupná |
| dostupnosť | nie vo všetkých krajinách | dostupné vo väčšine krajín |
| klinická účinnosť | overená, bez význ. rozdielov | overená, bez význ. rozdielov |
| prenos patogénov | ↓↓↓ (najmä 3. a vyš. generácie) | ↓ (pri nových tech. a testovaní darcov) <i>CAVE: B19V, nové agensy?</i> |
| imunogenicita, výskyt inhibítorov | relat. ↓ rizikovejšia len 2. gen. (kontroverzné údaje) | podľa niektorých štúdií ↓ výskyt inhibítorov; nepotvrdené rec. štúdiami (kontroverzné údaje → <i>SIPPET</i>) |
| využitie v ITI | dobře overené u pacientov s priaznivou prognózou ITI | u konc. s vWF opísaná dobrá úspešnosť ITI aj u pacientov s nepriaznivou prognózou / rescue ITI (→ <i>RESIST Experienced</i>) |

* KF = koagulačné faktory, pd KF = plazmatické KF, ITI = imunotolerančná liečba

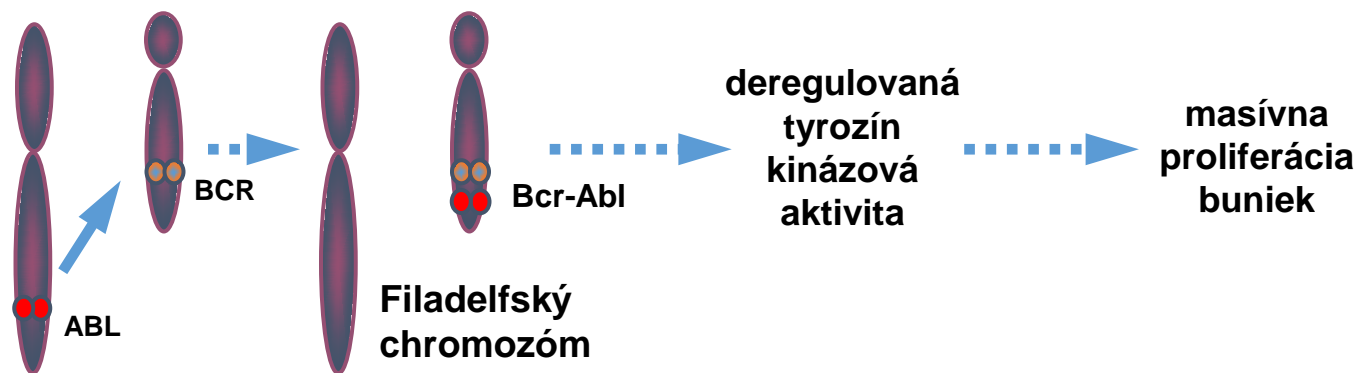
aktuality v hematológii – osnova

1. manažment anémie: ľudský rekombinantný erytropoetín (EPO) a iné „ESA“
2. manažment porúch hemostázy: moderná profylaxia a liečba tromboembolizmu
3. manažment porúch hemostázy: moderná profylaxia a liečba krvácavých porúch
4. **manažment hemato-onkologických ochorení: nové protinádorové lieky (imunochemoterapia), moderná podporná liečba a transplantačná liečba**
5. génová liečba hematologických a hemato-onkologických ochorení: liečba budúcnosti

4. aktuality v hematoolonológii – liečba CML

„Philadelphia“ (Filadelfský) chromozóm

- väčšina pacientov s CML ($\geq 90\%$) vykazuje Philadelphia chromozóm (Ph+), ktorý je výsledkom translokácie *BCR* a *ABL* génov¹.
- objav Philadelphia chromozómu v roku 1960 zahájil „molekulový éru“ liečby zhubných nádorov !!! - malignít²:
 - Je to prvá genetická anomália (translokácia časti chromozómu 9 na chromozóm 22) viazaná so špecifickou formou nádoru.

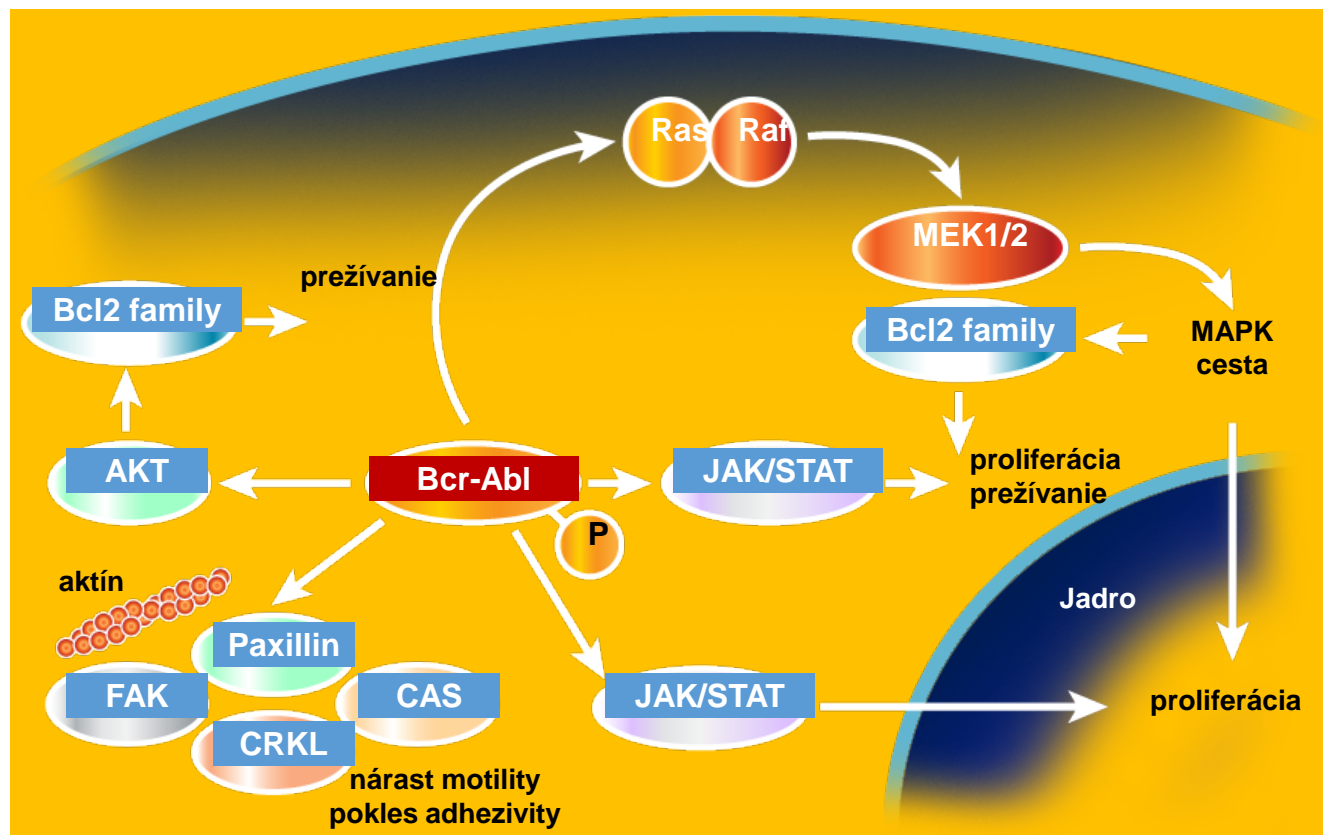


1. Faderl S, et al. *Ann Intern Med.* 1999;131:207-219;

2. Deininger M, et al. *Blood.* 2005;105(7):2640-2653.

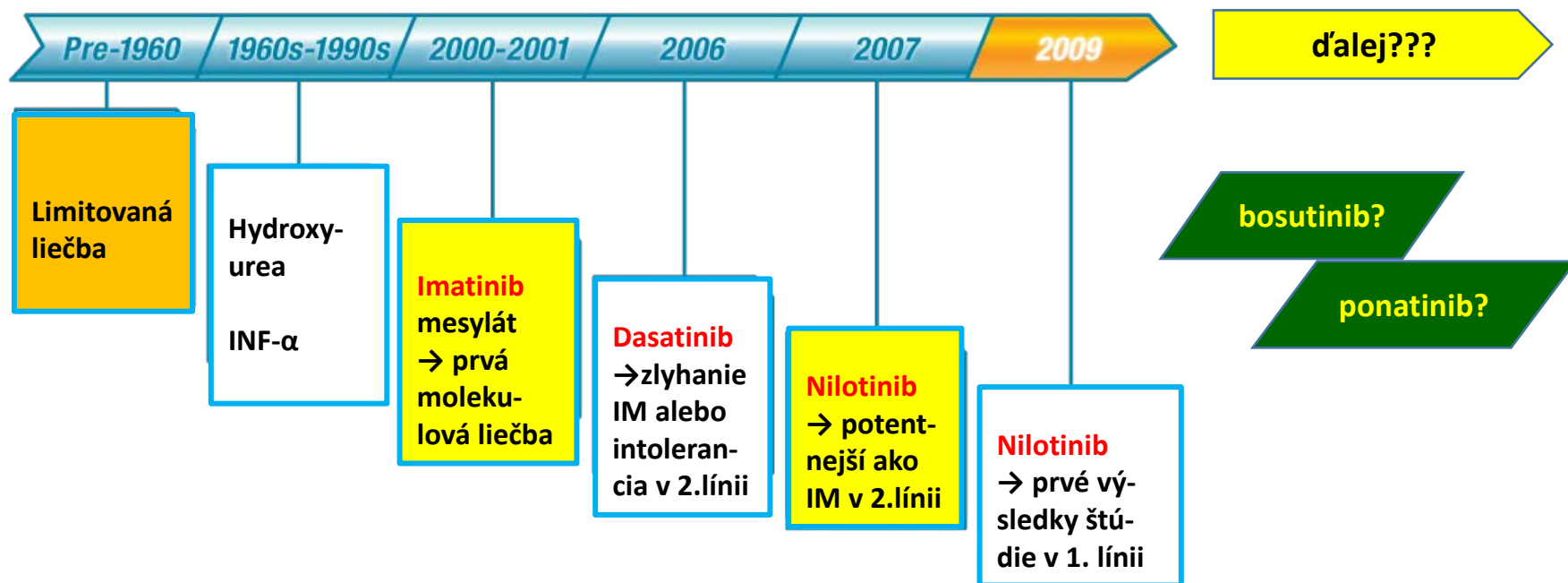
4. aktuality v hematoolonkológii – liečba CML

BCR-ABL signalizácia je kľúčový mechanizmus v patogenéze nádoru:
zahŕňa proliferáciu, metastázovanie, inváziu a prežívanie



4. aktuality v hematoolonológii – liečba CML

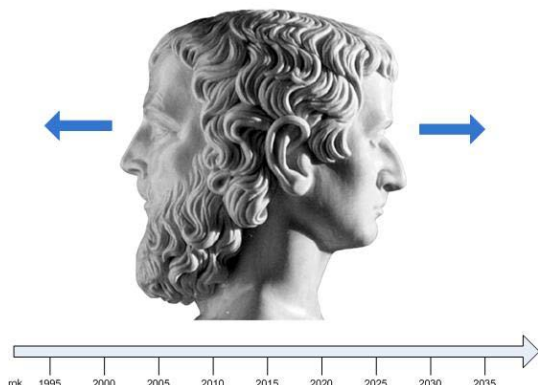
vývoj liečebnej stratégie u CML s TKI



- Viac ako 40% pacientov nedosiahne na imatinibe nedetekovateľnú chorobu.¹ S ohľadom na bezpečnosť a úspešnosť sa vyvíjajú nové TKI a s cieľom zlepšiť prežívanie pacientov bola postavená aj štúdia ENESTnd - **nilotinib v 1. línii liečby**.

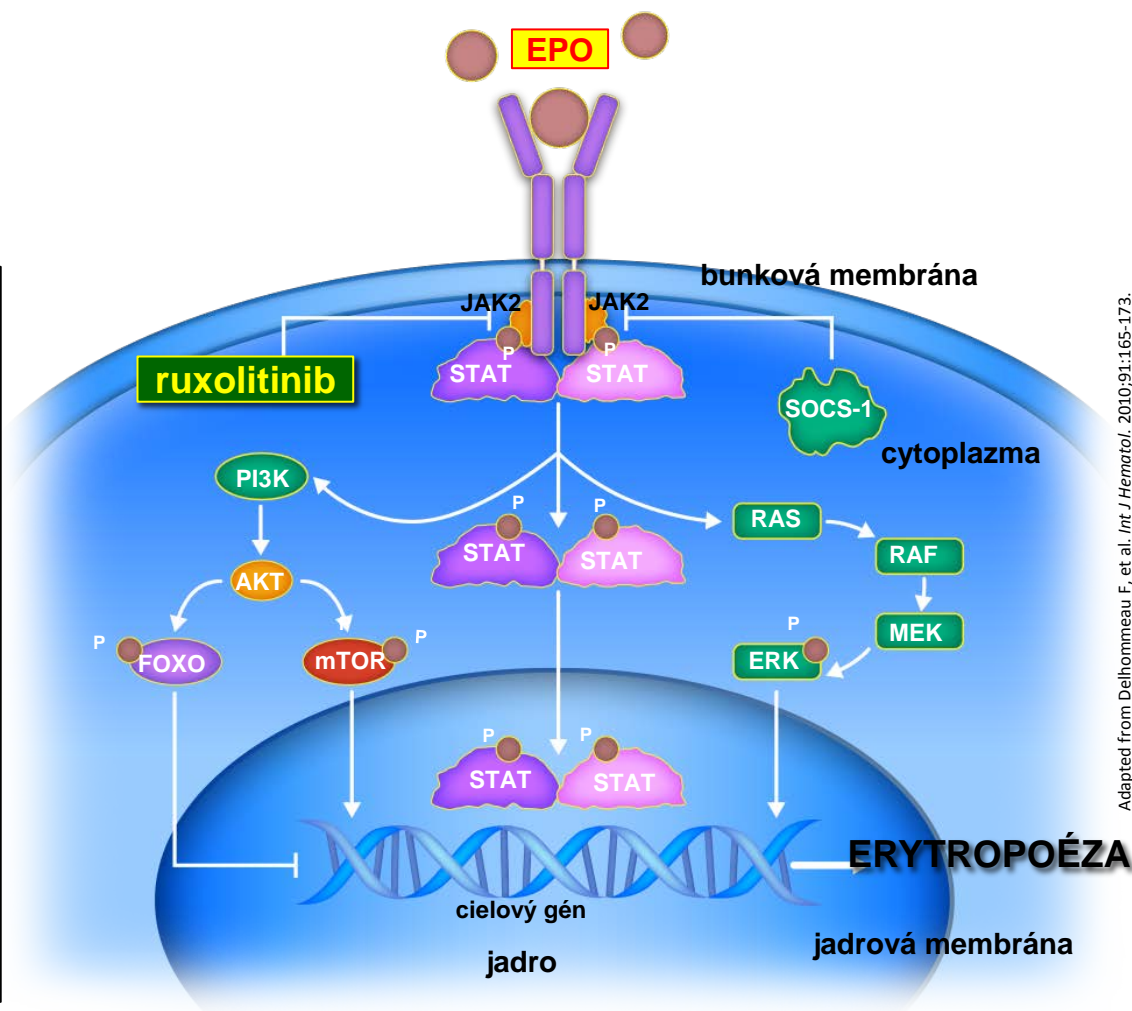
*TKI = tyrozínkinázové inhibítory

4. aktuality v hematoolonológii – liečba MPN



vplyv ruxolitinibu na erytropoézu

- **JAK/STAT signálna dráha je hlavnou dráhou regulácie erytropoézy.** Regulácia je sprostredkovaná cez erythropoetín, ktorý aktivuje JAK2
- Ruxolitinib inhibuje JAK2 aktivitu bez ohľadu na jeho mutačný status
- Myelosupresia je očakávaným efektom liečby
- Kompletná inhibícia JAK2 by viedla k inhibícii erytropoézy; lieky, ktoré sa zameriavajú na inhibíciu JAK2 musia umožniť aspoň čiastočnú signalizáciu potrebnú k udržaniu erytropoézy



4. aktuality v hematológii – liečba MPN

ruxolitinib v liečbe Ph- MPN



JAK-2

- ruxolitinib je zástupca selektívnych **inhibítorov Janusových kináz JAK1 a JAK2**
- Janusové kinázy: uplatňujú sa v signalizácii cytokínov a rastových faktorov
- ruxolitinib obmedzuje rast nádorových buniek a kontroluje aktivitu cytokínov podieľajúcich sa na hypermetabolickom stave pri myelofibróze

Normálna JAK
sig. dráha

- hemopoéza
- imunitné funkcie

Hyperaktivita
JAK sig. dráhy

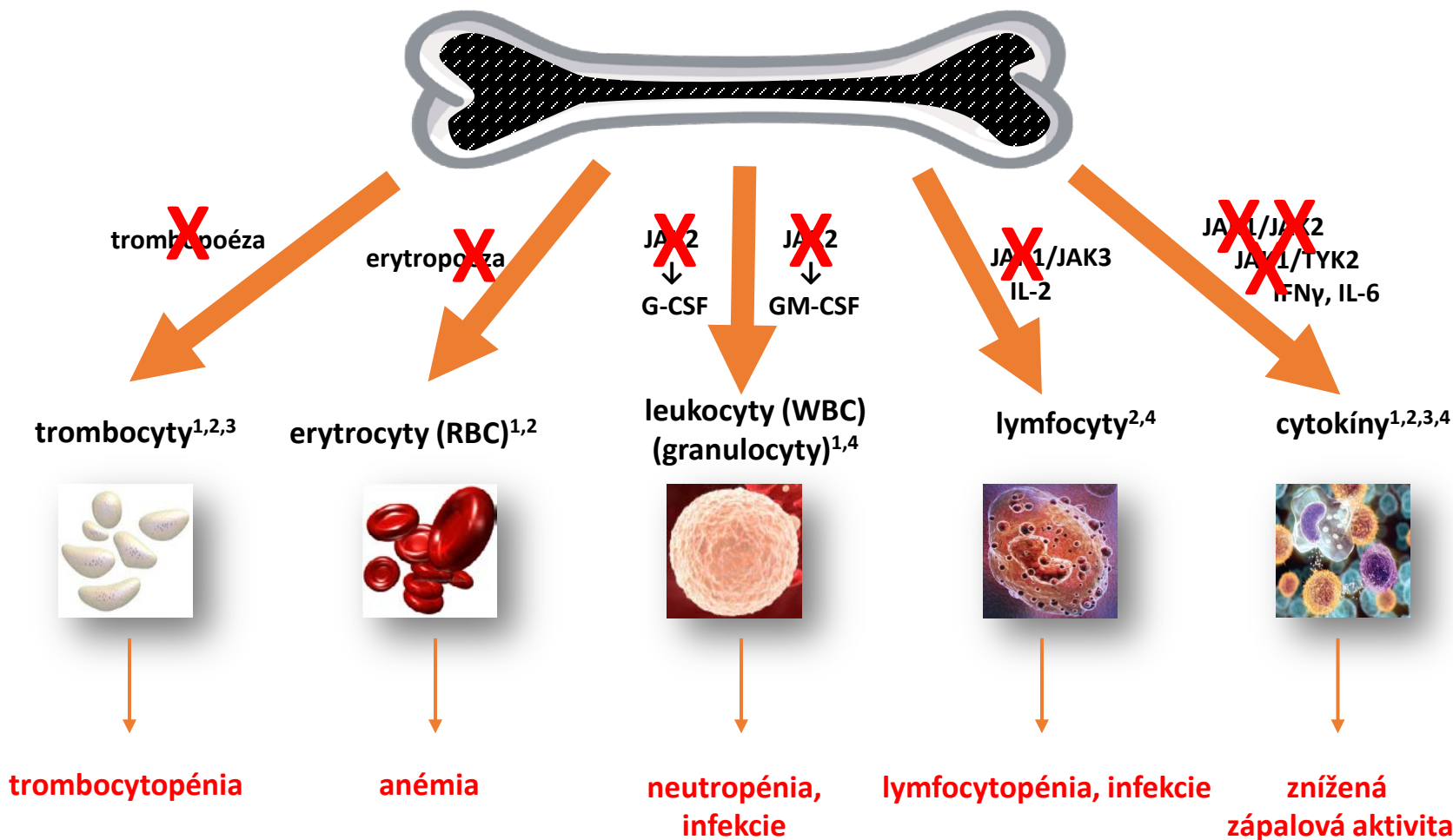
- klinický dopad na
symptómy MPN

Inhibícia JAK
sig. dráhy

- účinnosť a
bezpečnosť
terapie

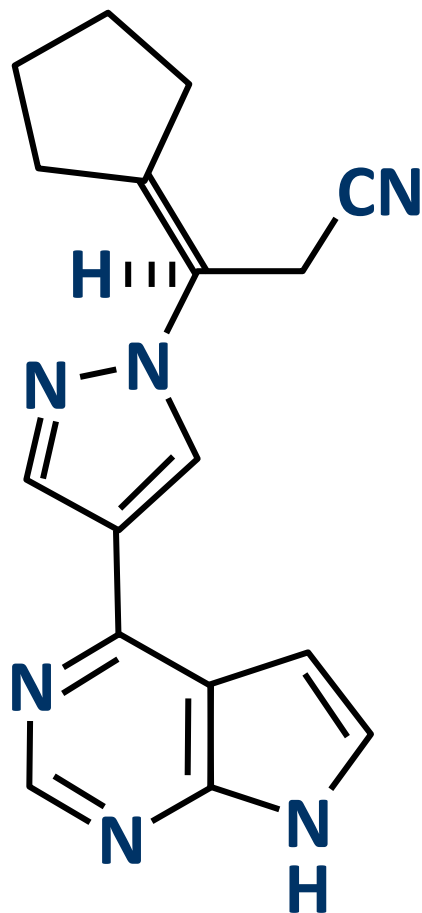
4. aktuality v hematológii – liečba MPN

Bezpečnosť a znášanlivosť ruxolitinibu



4. aktuality v hematoolonológii – liečba MPN

Bezpečnosť a znášanlivosť ruxolitinibu



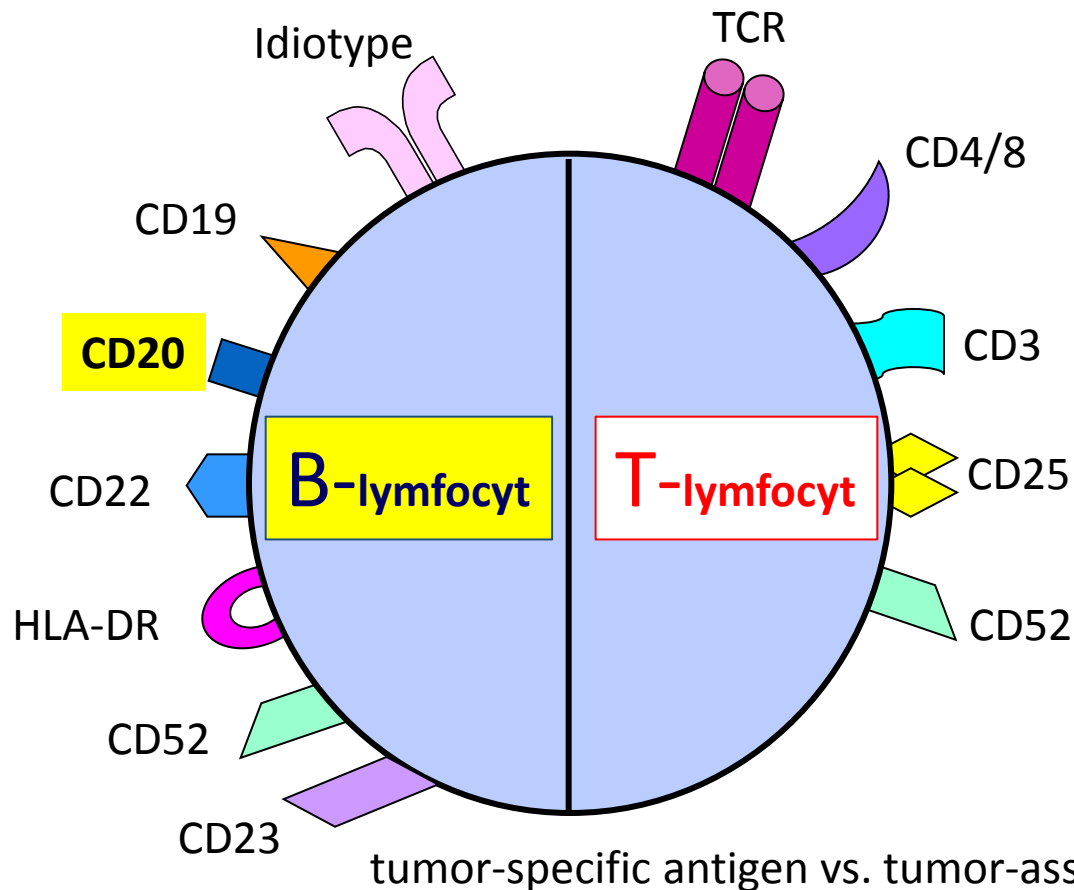
| Enzým ¹ | IC ₅₀ Mean \pm SD (nM), at 1 mM ATP |
|--------------------|---|
| JAK1 | 3.3 \pm 1.2 |
| JAK2 | 2.8 \pm 1.2 |
| JAK3 | 428 \pm 243 |
| TYK2 | 19 \pm 3.2 |

Ruxolitinib má
>100-násobne vyššiu
selektivitu pre JAK1
a JAK2 oproti panelu
ďalších kináz¹

- terapeutická účinnosť je odvodená od selektivity, silnej inhibície JAK1 a JAK2 a minimálneho mimo cieľového účinku¹
- **!!! nie je pán - JAK inhibítor¹**
 - JAK3 signálna dráha je esenciálnou dráhou pre vývoj lymfocytov¹
 - TYK2 signálna dráha je potrebná pre správnu imunitnú odpoveď²

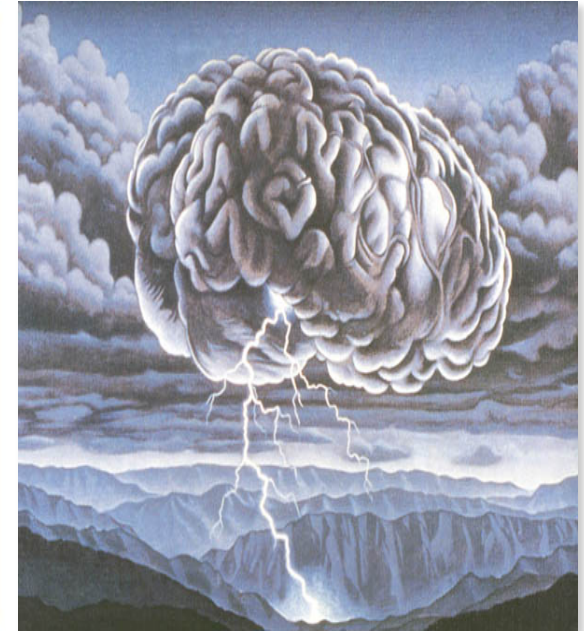
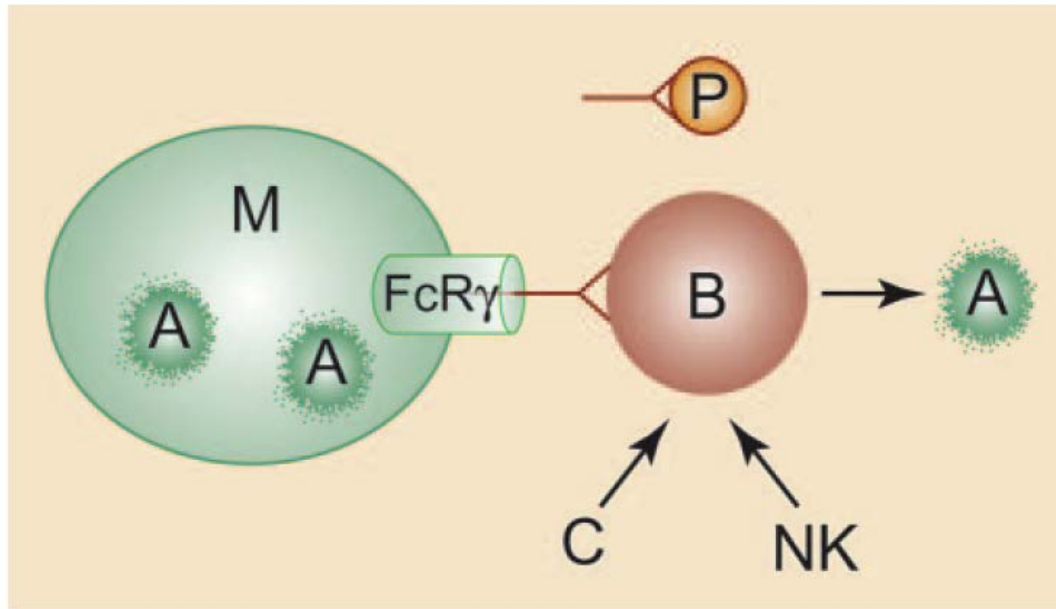
4. aktuality v hematookológii – lymfoproliferácie

cieľové antigény lymfoproliferácií

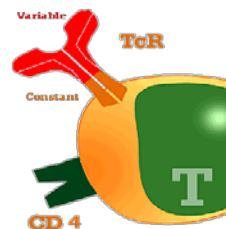


4. aktuality v hematoolonológii – lymfoproliferácie

MONOKLONOVÁ PROTILÁTKA – rituximab (*Mabthera*®)



- apoptóza B-lymfocytov
- inhibícia fagocytov opsonizovaných B-lymfocytmi
- ≠ kostimulačný signál



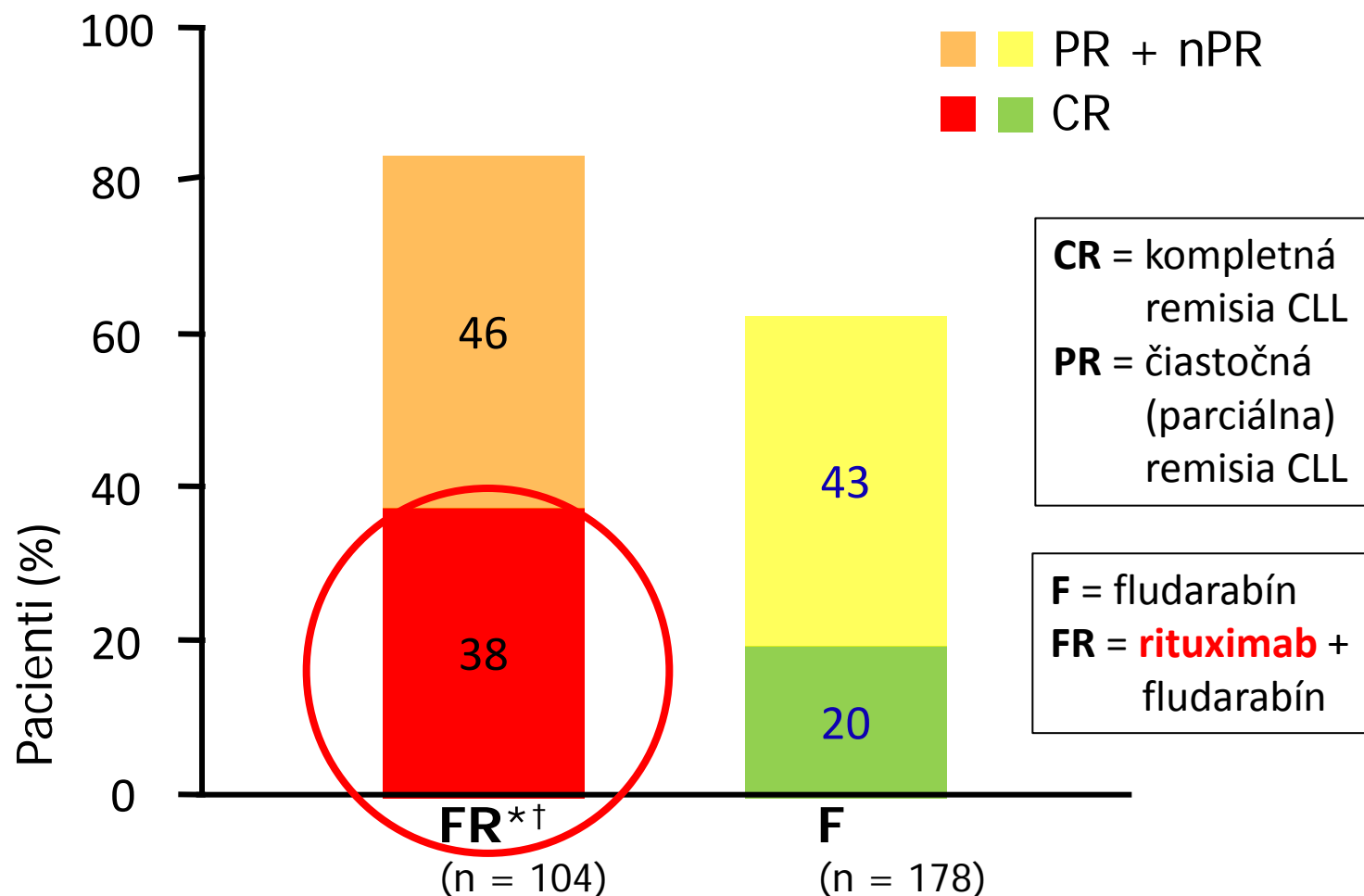
4. aktuality v hematológii – lymfoproliferácie

rituximab

- anti-CD20 chimérická kombinovaná myšia/ľudská MC protilátka
- CD20 na normálnych aj malígnych B-bunkách
- **v monoterapii alebo v kombinácii** - liečba **malígnych lymfómov**, najmä **B-NHL s expresiou antigénu CD20** (najčastejší B-NHL je chronická lymfatická leukémia (CLL), vrátane **agresívnych B-NHL**, najčastejšie - **difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL)**
- **rituximab** - podanie 375 mg/m² iv. 1x/wk × 4 (obvykle)
- cirkulujúce B-NHL bunky (napr. CLL bunky) – rýchlejší klírens z plazmy
- vnútorný mechanizmus rezistencie (expresia anti-apoptotických proteínov bcl-2, mcl-1, mutácia p53)
- **kombinovaná imunochemoterapia** – synergický efekt – zvyšuje cytotoxicitu CHT, down regulácia bcl-2

4. aktuality v hematoolonológii – lymfoproliferácie

FR versus F v 1.línii liečby CLL: odpovede



* FR versus F, $P = 0.002$ for CR rate.

† FR versus F, $P = 0.0003$ for OR rate.

4. aktuality v hematoolonkologii – lymfoproliferácie

alemtuzumab

- **anti-CD52 – humanizovaná IgG1**
- antigén CD52 na všetkých lymfocytoch, monocytoch, makrofágoch, eozinofiloch, spermatocytoch
- nie je exprimovaný na kmeňovej bunke
- dávkovanie 30mg i.v./s.c. 3xtýždenne 12 (16-18) týždňov + HD-steroid
- účinný u **predliečených a refraktérnych pacientov s CLL** – výborne v periférnej krvi (97%), menej efektívny v KD (36%) a LU (7%)

4. aktuality v hematológii – myelóm (MM)

mnohopočetný myelóm (MM)

- nádorové ochorenie charakterizované proliferáciou **malígneho klonu plazmatických buniek**, ich akumuláciou v kostnej dreni a následnou **nadprodukciou monoklonového paraproteínu** (*M-proteín*)

(fyziolog. plazmocyty majú životnosť cca 48 hod)

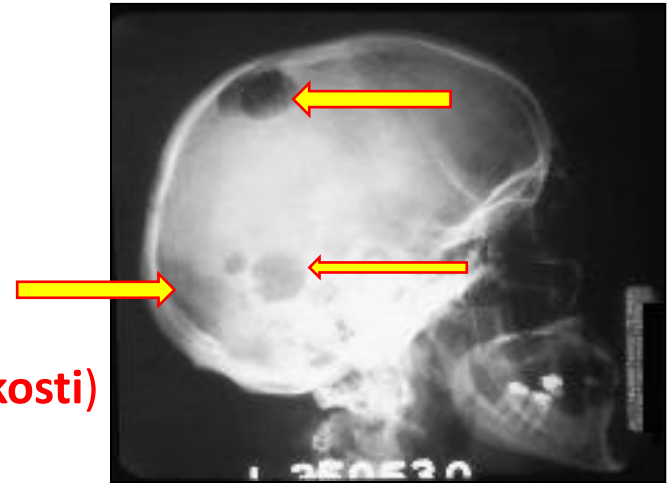
- **non-Hodgkinov lymfóm** so špecifickými klinickými symptómami, priebehom, liečbou a prognózou
- mnohopočetný myelóm je považovaný za **nevy liečiteľné ochorenie**

4. aktuality v hematológii – myelóm (MM)

Rtg – zostáva **zlatým štandardom** pre **staging** novo-diagnostikovaného alebo relabujúceho **mnohopočetného myelómu (MM)**

- **kompletný skríning kostného poškodenia zahŕňa rtg snímky:**

- lebky (*veľmi častá lokalizácia kostných lézií MM*)
- chrčtice
- rebier
- panvy
- dlhých kostí (*femur, humerus obojstranne*)

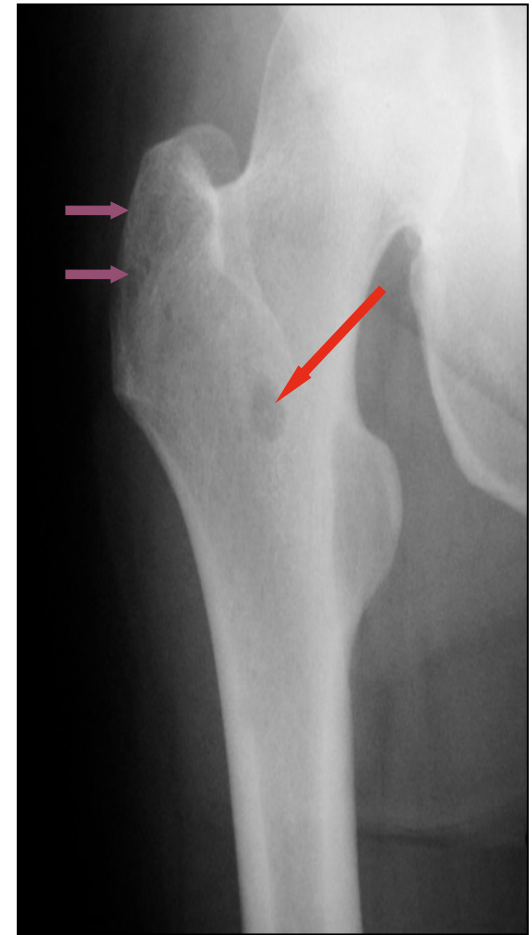


Nálezy: tzv. „**CRAB**“ (↑ kalcium, obličky, anémia, **kosti**)

- **difúzna osteopénia** môže svedčiť pre postihnutie myelómom ešte predtým ako sú zjavné samotné lytické lézie
- **osteoporóza, stenčenie a deštrukcia trabekúl, osteolytické lézie, difúzne škvrny na rebrách, patologické fraktúry, kolaps stavcov s poklesom výšky +/- kompresia miechy**

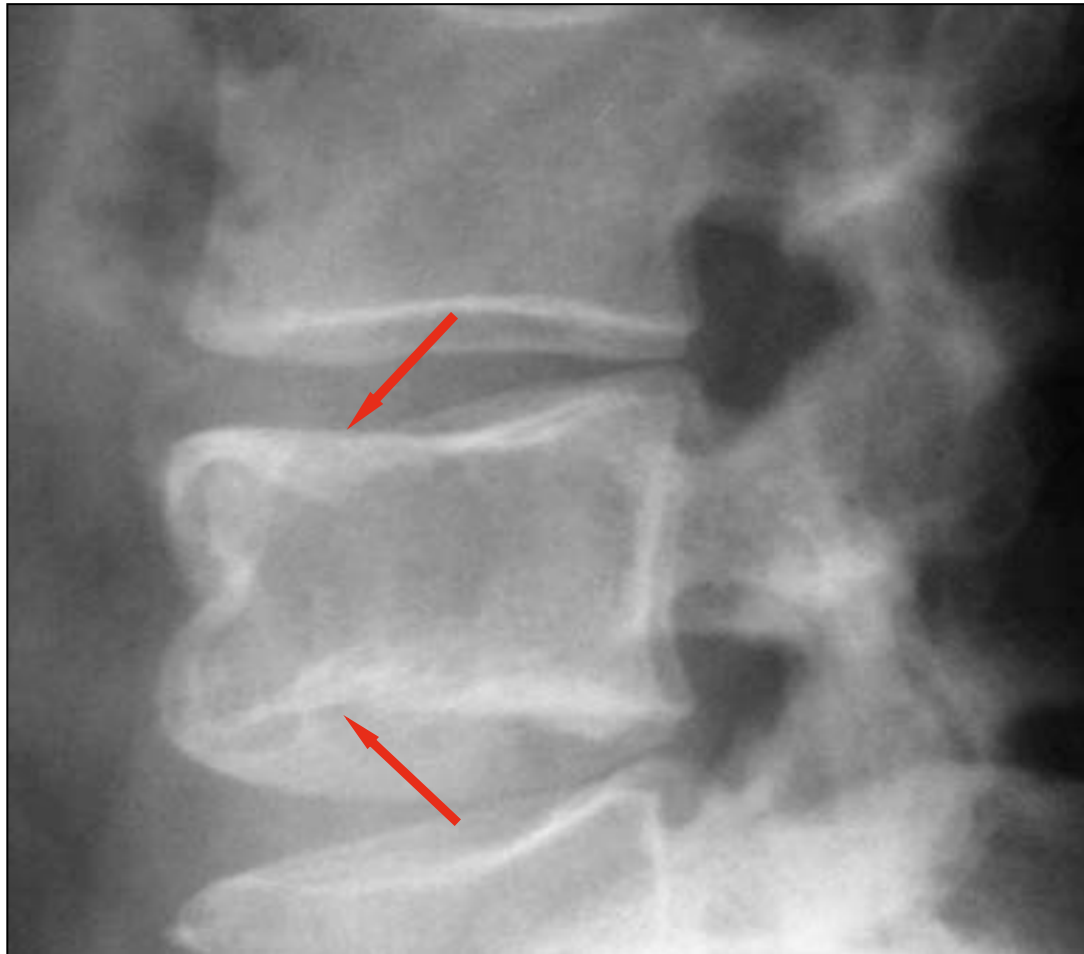
4. aktuality v hematologii – myelóm (MM)

typické nálezy na rtg snímkách



4. aktuality v hematoolonkologii – myelóm (MM)

typické nálezy na rtg snímkach



- bočná snímka lumbálnych stavcov – deformita tela stavca L4

4. aktuality v hematoolológii – myelóm (MM)

nálezy v KD

plazmocyty

- sú 2-3 násobne ↑↑ ako typické lymfocyty
- majú excentricky uložené jadro, ktoré je hladké (*okrúhle alebo oválne*)
- typické je perinukleárne haló alebo zóna prejasnenia
- cytoplazma je bazofilná



- *aspirát kostnej drene* s prítomnosťou plazmocytov pri MM (*excentrické jadro, perinukleárna zóna prejasnenia, bazofilná cytoplazma*)

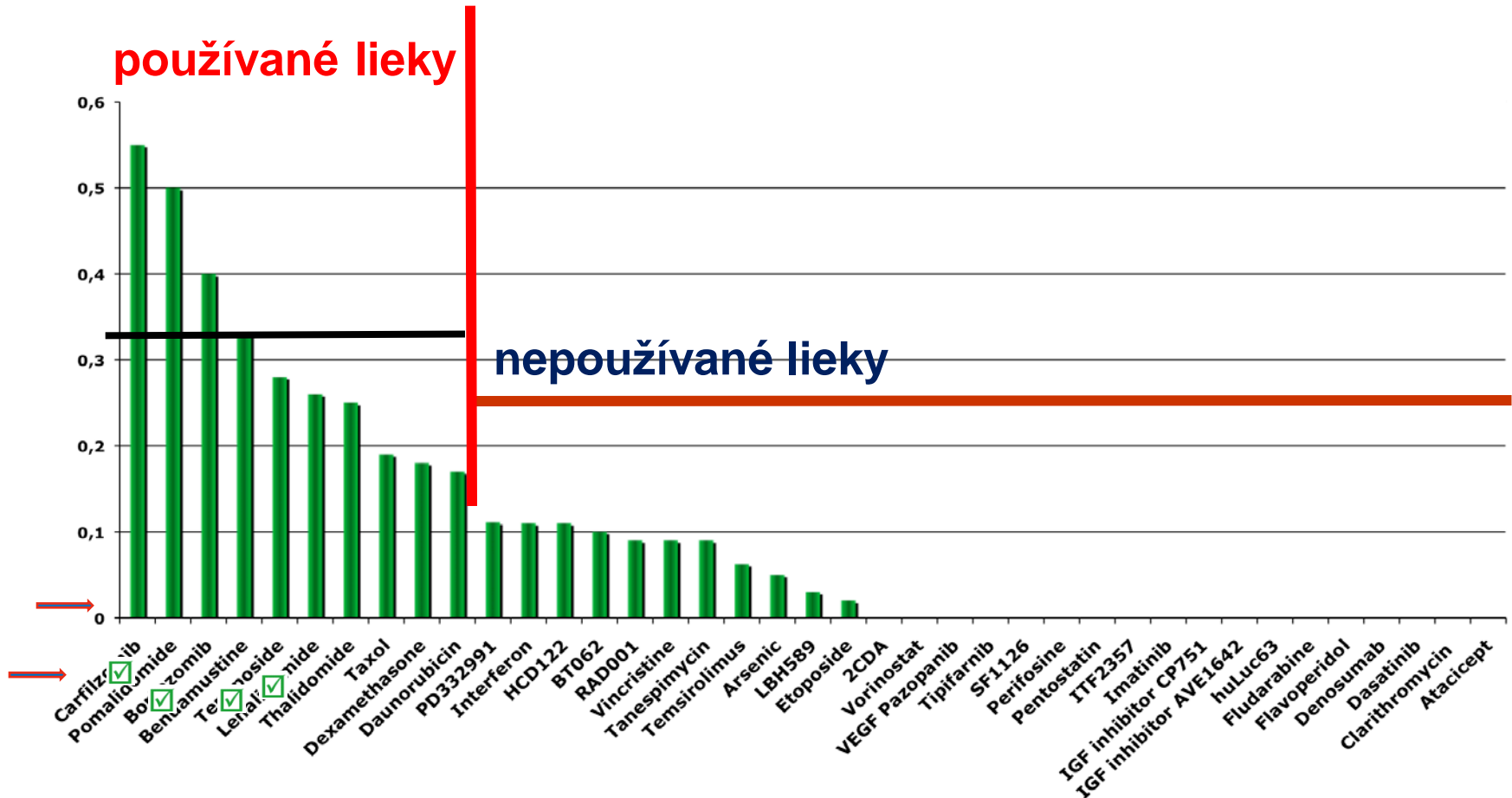
4. aktuality v hematológii – myelóm (MM)

liečba mnohopočetného myelómu

- **nové lieky** – *tzv. IMiDs, inhibítory proteazómu, bendamustín:*
- **Tzv. IMiDs, t.j. lenalidomid a talidomid** → pacienti v II. línii, kt. nie sú vhodní na **TKD** a zároveň majú klinické prejavy periférnej polyneuropatie → 8 cyklov; odpoveď na liečbu dľa EBMT kritérií
- **bortezomib** → v kombinácii s melfalanom a prednizónom u pacientov s doteraz neliečeným MM, kt. nie sú vhodní na vysokodávkovanú chť s **TKD**
→ **monoterapia** na liečbu progresívneho MM u pacientov, kt. podstúpili najmenej jednu predchádzajúcu liečbu, a kt. už podstúpili alebo nie sú vhodní na **TKD**; 8 cyklov
→ je možná znova opakovaná liečba bortezomibom
- **bendamustín** → pacienti v I. línii, kde je pri prvodiagnostike prítomná polyneuropatia (cca 13 %); pacienti s relapsom ochorenia (II. línia)

4. aktuality v hematoolonológii – myelóm (MM)

aktivita 39 liekov v monoterapii testovaných pri MM



4. aktuality v hematoolonkológii – myelóm (MM)

Optimálnou liečbou mnohopočetného myelómu a súčasným „**zlatým štandardom**“ je u novo diagnostikovaných pacientov **AUTOLÓGNA TRANSPLANTÁCIA**

→ používa sa zvyčajne u pacientov < 65 rokov

» *tento postup môžeme uplatniť
len u 50 % pacientov s MM*

transplantácia krvotvorných buniek (TKB)

- zdroj KB – kostná dreň, KB z periférnej krvi, pupočníková krv
- **typy TKB:**
 - **alotransplantácia (alogénna transplantácia):**
príbuzenská/nepříbuzenská
 - **autotransplantácia (autológna transplantácia):**
(HD-chemoterapia + TKB)
- **prípravný režim pred TKB:**
 - myeloablatívny
 - „reduced intensity conditioning“ (mini-transplant)

1. manažment anémie: ľudský rekombinantný erythropoetín (EPO) a iné „ESA“
2. manažment porúch hemostázy: moderná profylaxia a liečba tromboembolizmu
3. manažment porúch hemostázy: moderná profylaxia a liečba krvácavých porúch
4. manažment hemato-onkologických ochorení: nové protinádorové lieky (imunochemoterapia), moderná podporná liečba a transplantačná liečba
5. génová liečba hematologických a hemato-onkologických ochorení: liečba budúcnosti

5. aktuality v hematológii – génová liečba

génová liečba – (blízka?) budúcnosť ?

1. **anémie:** vrodené hemolytické anémie – hemoglobino-patie (talasémie, kosáčikovitá anémia – drepanocytóza, defekty PK, G-6-PD..), útlmy KD, hemochromatóza a i.
2. **vrodené krvácavé ochorenia:** hemofília A a B, von Willebrandova choroba, zriedkavé vrodené defekty iných koagulačných faktorov (fibrinogén, FVII, FXIII a i.), trombocytopatie (Glanzmannova trombasténia, Bernard Soulierov syndróm a i.)
3. **hematoonkologické ochorenia:** akútne leukémie, myelo- a lymfoproliferatívne ochorenia (vrátane mnohopočetného myelómu), myelodysplastické syndrómy

Ďakujem za pozornosť !

