

Poremećaji koagulacije

USPJEŠNI PRIJELAZ NA ROMIPLOSTIM NAKON GUBITKA DUGOGODIŠNJEG ODOGOVORA NA ELTROMBOPAG U KRONIČNOJ IMUNOSNOJ TROMBOCITOPENIJI – PRIKAZ SLUČAJA

RANKOVIĆ E., Pulanić D.

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska
enarankovic@yahoo.com

Ključne riječi: imunosna trombocitopenija, eltrombopag, romiplostim

Uvod: Imunosna trombocitopenija (ITP) je autoimunosna bolest koju karakterizira smanjeni broj trombocita zbog imunološki posredovanih poremećaja. Eltrombopag i romiplostim su agonisti trombopoetinskih receptora (TPO-R) koji povećavaju produkciju trombocita te su značajna novost u liječenju ITP-a. To su dvije različite molekule, s različitim veznim mjestima na receptoru za trombopoetin, stoga se u slučaju terapijskog neuspjeha jednim od tih lijekova može pokušati liječiti s drugim. U ovom radu prikazujemo bolesnicu s kroničnim ITP-om koja je dugi niz godina bila u kompletnoj remisiji uz primanje eltrombopaga da bi nakon gubitka odgovora i relapsa ITP-a ponovno postigla kompletnu remisiju uz romiplostim.

Prikaz slučaja: Bolesnici rođenoj 1948.g. je u dobi od 43 godine dijagnosticiran ITP. Liječena je kortikosteroidima, intravenskim imunoglobulinima (IVIg), azatioprinom te potom i splenektomijom 1994.g., da bi kasnije primala ponovno kortikosteroide s azatioprinom. U 10./2013.g. u dobi od 65 godine dolazi do progresije bolesti s izraženom trombocitopenijom i blažim mukokutanim krvarenjima uz postizanje kratkotrajnog odgovora kombinacijom kortikosteroida i IVIg-a. Učinjena je reevaluacija kojom se ponovno potvrdila dijagnoza ITP-a. U 12./2013.g. započeto je liječenje eltrombopagom u dozi od 50 mg/dan uz postupno tiranje doze do 75 mg/dan čime se postigla kompletna remisija, bez znakova krvarenja i bez potrebe za primanjem drugih lijekova za ITP. Nakon 5,5 godina nastupa gubitak odgovora na eltrombopag s relapsom ITP-a, u podlozi novodijagnosticiranog sistemskog eritematoznog lupusa (SLE)/miješane bolesti vezivnog tkiva. Primala je kortikosteroide i IVIg s kratkotrajnim porastom vrijednosti trombocita. Ponovna hematološka reevaluacija potvrdila je ITP (50% celularnost koštane srži uz prisutne morfološki normalne megakarocite, bez fibroze, uredne citogenetike) uz prisutna slobodna antitrombocitna protutijela u serumu. U 07./2019.g. započeta je primjena romiplostima supkutano 1x tjedno uz redukciju i postupno ukidanje steroida, s postizanjem kompletne remisije. Za liječenje SLE/miješane bolesti veziva uveden je kasnije po imunologu hidroksiklorokin, te kratkotrajno steroid s brzom redukcijom doze. Doza romiplostima je titrana do doze održavanja od 4 mcg/kg tjelesne težine jednom tjedno uz postizanje stabilne kompletne remisije, bez znakova krvarenja.

Zaključak: Literaturno je već opisano da se u slučaju nemogućnosti postizanja ili gubitka odgovora na jedan TPO-R agonist može pokušati s primjenom drugog TPO-R agonista u liječenju ITP-a. U ovom prikazu bolesnice s kroničnim ITP-om takav prijelaz na romiplostim bio je uspješan nakon gubitka odgovora na eltrombopag koji je prethodno trajao čak 5,5 godina.

REZULTATI LIJEČENJA BOLESNIKA SA STEČENOM HEMOFILIJOM – ISKUSTVO JEDNOG CENTRA, KBC ZAGREB

VODANOVIĆ M.^{1,2}, Pulanić D.^{1,3}, Boban A.^{1,3}, Miloš M.⁴, Coen Herak D.⁴, Zadro R.^{5,6}, Zupančić Šalek S.^{3,7}

¹ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

² Zdravstveno veleučilište, Zagreb, Hrvatska

³ Medicinski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

⁴ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb

⁵ Specijalna bolnica Sveta Katarina

⁶ Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu

⁷ Medicinski fakultet, Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, Hrvatska

marijo.vodanovic@gmail.com

Ključne riječi: stečena hemofilija, autoprotutijela, inhibitori, krvarenje, faktor VIII

Cilj: Stečena hemofilija A (SHA) je rijetki stečeni poremećaj zgrušavanja zbog pojave autoprotutijela, najčešće na FVIII i potencijalno smrtonosan ukoliko se rano ne prepozna i liječi. Cilj je prikazati rezultate liječenja stečene hemofilije tijekom desetogodišnjeg razdoblja u KBC Zagreb.

Metode: Analizirani su retrospektivno rezultati liječenja bolesnika sa SHA u Zavodu za hematologiju, KBC Zagreb od 2010–2020. O

Rezultati: Liječeno je 19 bolesnika, 11 muškaraca (58%) i 8 žena (42%). Medijan dobi iznosio je 68 godina (raspon 33–81 godina), medijan aktivnosti FVIII 5% (raspon 1–15%), inhibitora 6,8 BIU/dL (raspon 1–2000 IU/dL). Transfuziju eritrocita trebalo je 14 bolesnika (73,7%). Kod 58% bolesnika bio je poznat uzrok SHA (oligodendrogliom, B-CLL i AIHA toplih protutijela, AIHA toplih protutijela, AIHA hladnih protutijela, reumatoidni artritis kod 2 bolesnika te pemfigus kod jedne bolesnice, polimijalgija reumatika u 3 bolesnika, i jedna postpartalna SHA). Hemostatsku terapiju primilo je 17 bolesnika (89,4%). APCC (FEIBA) primalo je 12 bolesnika (70,6%), rFVIIa (NovoSeven) 5 bolesnika (29,4%). Svi su bolesnici primali eradikacijsku terapiju, ciklofosamid i kortikosteroid 17 bolesnika (89,4%), 2 bolesnika kortikosteroid (10,6%), a rituksimab 3 bolesnika u 2. liniji (15,8%).

Medijan eradikacije inhibitora iznosio je 18 dana (raspon 3–300), a za postizanje KR 32,5 dana (raspon 15–300). Medijan preživljenja od trenutka dijagnoze je 21,5 mjeseci (1–90 mj). Prva linija liječenja dovela je do KR u 18 bolesnika (94,4%) bolesnika. Troje bolesnika (15,8%) doživjelo je relaps (dvoje bolesnika 1. relaps, a jedna bolesnica 2. relaps) te su ponovno postigli KR kombinacijom kortikosteroida i ciklofosfamida (2 bolesnika) a jedna bolesnica na rituksimab. U praćenju je umrlo 6 bolesnika (31,5%). Nitko nije umro od posljedica krvarenja. Uzroci smrti su sepsa kod 2 bolesnika, pneumonija, kardiogeni šok, kardiorespiratorni arrest te infarkt miokarda kod ostala 4 bolesnika. Viša aktivnost inhibitora bila je povezana s poznatim predležućim uzrokom te je uz dob, komorbiditete nepovoljno utjecala na preživljenje, a infekcije su uz komorbiditet (kardiovaskularne bolesti) glavni neposredni uzrok smrtnosti.

Zaključak: Rezultati 10-godišnjeg liječenja stečene hemofilije u KBC Zagreb u skladu su s rezultatima europskih registara uz visoku stopu potpunog odgovora (>80%) ali i uspješno liječenje relapsa.

A CROSS-NATIONAL SURVEY OF PEOPLE LIVING WITH HAEMOPHILIA: PATIENT EDUCATIONAL NEEDS IN CENTRAL EUROPE

ZUPANČIĆ-SALEK S.¹, Banchev A.², Batorova A.³, Faganel-Kotnik B.⁴, Puras G.⁵, Zapotocka E.⁶, and the Patient Advocacy Group⁷

¹National Referral Haemophilia and Thrombophilia Centre, University Hospital Centre, Zagreb, Croatia

²Department of Paediatric Haematology and Oncology, University Hospital Tzaritza Giovanna – ISUL, Sofia, Bulgaria

³National Haemophilia Centre, Department of Haematology & Transfusion Medicine, Faculty of Medicine of Comenius University and University Hospital, Bratislava, Slovakia

⁴Department of Oncology and Haematology, University Children's Hospital, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

⁵Swedish Orphan Biovitrum AG (Sobi™), Switzerland

⁶University Hospital Motol, Department of Paediatric Haematology/Oncology, Prague, Czech Republic

⁷Patient Advocacy Group: Uros Brezavscek, Nikolay Conev, Martin Židek, Bogdan Necoara, Ivan Paclik, Martin Sedmina

silva.zupancic-salek@zg.htnet.hr

Keywords: Haemophilia, education, patient needs

Background: Until now, information about the impact of haemophilia on daily living and information preferences for both patients and their caregivers in Central Europe has been limited.

Methods: This cross-national survey was conducted between April 1st 2020 and May 31st 2020 and utilised a self-administered questionnaire to collect data (Typeform®) from people living with haemophilia in Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Slovakia and Slovenia. The questionnaire was originally designed in English, translated to each of the 5 local languages, and included 23 questions regarding challenges in daily life and preferences for receiving haemophilia related information. Respondents were stratified into two main groups, haemophilia patients or caregivers of haemophilia patients.

Results: Of the 314 respondents, 195 were haemophilia patients (62.1%) and 119 were caregivers (37.9%). In total, 71% of haemophilia patients/caregivers responded that they are kept sufficiently informed about life with haemophilia, with 72%, 61% and 56% of respondents obtaining information from their doctors, haemophilia societies and via digital media, respectively. However, 97.8% of respondents expressed an interest in additional information, particularly new haemophilia treatment options (63%), which in contrast to other topics was indicated most frequently by both patients and caregivers in all 5 countries. During the 2020 COVID-19 pandemic, 53% of respondents reported that they did not experience any major change in relation to their haemophilia.

Conclusions: Although the majority of respondents to this Central European survey reported being sufficiently educated about haemophilia, additional information was sought by most patients and caregivers.

Disclosure: This research was funded by Sobi.

Conflict of interest: SZS received honoraria for consultancy and lecturing from Roche, Novo Nordisk, Pfizer and Sobi; AB (Banchev) received honoraria for consultancy and lecturing from Bayer and Sobi; AB (Batorova) received honoraria for consultancy and lecturing from Roche, Novo Nordisk, Takeda and Sobi; BFK received honoraria for consultancy and lecturing from Roche, Bayer, Novo Nordisk, Takeda and Sobi; GP is employee of Sobi; and EZ received honoraria for consultancy and lecturing from Roche, Novo Nordisk, Takeda and Sobi.

PROFILKSA EMICIZUMABOM U BOLESNIKA S HEMOFILIJOM A I INHIBITORIMA – SERIJA BOLESNIKA

ZUPANČIĆ ŠALEK S.^{1,2}, Zadro R.³, Miloš M.⁴

¹Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayer, Osijek, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu Hrvatska

³Specijalna bolnica Sv. Katarina, Zagreb, Hrvatska

⁴Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

silva.zupancic.salek@gmail.com

Ključne riječi: hemofilija A, inhibitori, emicizumab, profilaksa, faktor VIII

Uvod: Emicizumab je bispecifično, terapijsko, monoklonsko protutijelo koje uspostavlja funkciju nedostatnog FVIIIa. Na Listi lijekova HZZO-a je od 30.3.2019. u indikaciji: za kućno liječenje kroničnih bolesnika s hemofilijom A i inhibitorima faktora VIII. Kako su objavljeni rezultati liječenja emicizumabom („real world data“) ograničeni, prikazat ćemo vlastita iskustva u sedam bolesnika na kućnom liječenju emicizumabom.

Cilj: Analizirati profilaktičku primjenu emicizumaba u seriji bolesnika s hemofilijom A i inhibitorima.

Materijali i metode: Retrospektivna analiza podataka bolesnika s hemofilijom A i inhibitorima liječenih emicizumabom u Zavodu za hematologiju KBC Zagreb od prosinca 2017. do srpnja 2020. Laboratorijsko praćenje profilakse emicizumabom provedeno je uporabom kromogene metode za određivanje aktivnosti FVIII reagensima ljudskog porijekla (Biophen FVIII:C, Hyphen BioMed, Francuska).

Rezultati: Ukupno 7 bolesnika s hemofilijom A i inhibitorima liječeno je emicizumabom. Medijan dobi svih bolesnika je 46,5 godina s rasponom 27 do 66. Medijan trajanja liječenja emicizumabom iznosi 17,5 mjeseci s rasponom 3 do 31 mjesec. Najduže primanje lijeka je 32 mjeseca u bolesnika koji je lijek započeo primati programom milosrdne donacije lijeka. U 71% bolesnika lijek je primijenjen duže od 12 mjeseci. Shema doziranja emicizumaba: u 5/7 bolesnika lijek se primjenjuje jednom tjedno, u 2/7 bolesnika jednom u dva tjedna. Od ukupno 94,5 mjeseci profilakse emicizumabom u svih sedam bolesnika bilo je samo jedno liječeno krvarenje (iskašljaj tingiran krvlju u jednom aktu). Medijan izmjerenih aktivnosti FVIII bio je 24 % (raspon 14 – 44 %). Niti u jednog bolesnika nisu evidentirane neželjene reakcije.

Zaključak: Profilaksa emicizumabom u bolesnika s hemofilijom A i inhibitorima povezana je s dramatičnom redukcijom stupnja krvarenja. U 86% bolesnika nije bilo niti jedno krvarenje koje bi zahtijevalo primjenu lijekova koji zaobilaze aktivnost FVIII što je impresivna učinkovitost. Lijek ima odličnu podnošljivost bez neželjenih nuspojava. Emicizumab u profilaksi krvarenja u bolesnika s hemofilijom A i inhibitorima predstavlja do sada najveći napredak u njihovom liječenju.

POSTPARTALNA STEČENA HEMOFILIJ A – PRIKAZ SLUČAJA

ZUPANČIĆ ŠALEK S.^{2,3}, Bilić E.⁴, Vodanović M.¹, Pulanić D.^{1,2}, Boban A.^{1,2}, Coen D.⁵, Miloš M.⁵

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb, Republika Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Republika Hrvatska

³Medicinski fakultet Osijek Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

⁴Zavod za hematologiju i onkologiju Pedijatrijske Klinike KBC Zagreb

⁵Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

silva.zupancic.salek@gmail.com

Ključne riječi: postpartalna stečena hemofilija A; krvarenje, carski rez

Uvod: Postpartalna stečena hemofilija A je rijetak poremećaj. Nastaje uslijed pojave protutijela na koagulantni FVIII i uzrokuje pad aktivnosti FVIII i krvarenje. Opisani su slučajevi i transplacentarnog prijelaza protutijela u novorođenčce pa dovodi do pada aktivnosti FVIII (kao u našem slučaju) a može i do krvarenja.

Cilj: U ovom radu prikazujemo mladu babinjaču s razvojem, postpartalne stečene hemofilije A.

Rezultati: Bolesnica u dobi od 34. godine prvorođena trudnica urednog tijeka trudnoće osim blage hipertenzije. Pred porod zamijećeni obostrani pleuralni izljevi. Porod se dovršava carskim rezom da bi po zahvatu nastupilo teško krvarenje. Bolesnica je stabilizirana primjenom brojnih transfuzija eritrocita i trombocita, rFVIIa, plazme. Po stabilizaciji krvarenja premješta se u našu ustanovu i pri dolasku se dijagnosticira postpartalna stečena hemofilija A. Titar inhibitora iznosi je 33 BU a aktivnost FVIII 5%. Započinje se liječenje aPCC uz imunosupresiju. Dva dana kasnije ulazi u hemoragijski šok uslijed krvarenja u trbušnu šupljinu i uterus. Pristupi se eksplorativnoj laparotomiji s postavljanjem novih šavi na mjestu dehiscencije ranijih. Postoperacijski i dalje krvari uz kontinuirane nadoknade eritrocita i trombocita, rFVIIa, traneksamičnu kiselinu. Kako se krvarenje ne zaustavlja bolesnica je ponovno podvrgnuta detamponadi, histerektomiji te endovaskularnoj embolizaciji ogranaka obje AII. Posoperativno se zbog prisutnog krvarenja primjenjuje sekvencijska terapija (rFVIIa i aPCC), imunoglobulinima i visokim dozama kortikosteroida na što krvarenje prestaje. Zbog nižih vrijednosti FXIII isti je nadoknađivan. Kontrolni CT abdomena nalazi regresiju hemoragiziranog sadržaja i parcijalnu trombozu 8 mm na utoku desne renalne arterije u donju šuplju venu. Mjesec dana od carskog reza inhibitori nestaju i normalizira se aktivnost FVIII. Deset dana po otpustu iz bolnice ponovno dolazi zbog rektoralne krvarenja i pada aktivnosti FVIII i pojavu inhibitora (30 BU). Liječi se imunosupresivnom terapijom (rituximabom), gamaglobulinima uz kortikosteroide i rFVIIa i kroz 10 dana dolazi do normalizacije aktivnosti FVIII i nestanka inhibitora.

Zaključak: Postpartalna, stečena hemofilija A je teško stanje s intraktabilnim krvarenjem. Operativni zahvati u toj situaciji predstavljaju poseban izazov za uspostavljanje hemostaze. Bilateralni izljevi su često prvi znaci ovog teškog poremećaja koagulacije.

LIJEČENJE KRVARENJA BEVACIZMABOM U SERIJI BOLESNIKA S OSLER WEBER RENDU SINDROMOM

ZUPANČIĆ ŠALEK S.^{2,3}, Vodanović M.¹, Dujmović D.¹, Rončević P.¹, Bašić Kinda S.¹, Boban A.^{1,2}, Perić Z.^{1,2}, Ranković E.¹, Dreta B.¹, Batinić J.^{1,2}, Mikulić M.¹

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb, Republika Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Republika Hrvatska

³Medicinski fakultet Osijek Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

silva.zupancic.salek@gmail.com

Ključne riječi: Bevcizumab, Osler Weber Rendu sindrom, hemoragijska teleangiektazija, epistaksa, angiogeneza

Uvod: Sindrom Osler Weber Rendu je nasljedna hemoragijska teleangiektazija (HHT). Rijedak je nasljedni poremećaj angiogeneze. Bolest se nasljeđuje autosomno dominantno, manifestira se uglavnom teškim, opetovanim krvarenjima tipa epistaksi i krvarenjem iz probavnog takta. Epistakse su najčešći simptom u bolesnika s HHT, a terapijske mogućnosti ograničene. Posljednjih godina inhibitor VEGF, bevcizumab u malim dozama snižuje slobodni VEGF u serumu bez značajnih nuspojava i dobro kontrolira krvarenja u HHT bolesnika.

Cilj rada: prikazati rezultate liječenja krvarenja u Osler Weber Rendu sindroma bevcizumabom.

Materijali i metode: Retrospektivna analiza podataka bolesnika s Osler Weber Rendu sindromom u Zavodu za hematologiju KBC Zagreb od veljače 2017 do srpnja 2020. godine.

Rezultati: Ukupno je 10 bolesnika s HHT primalo bevcizumab i to su bolesnici koji su bili ovisni o transfuzijama eritrocita. Medijan dobi bolesnika bio je 65 godina (raspon 49–81), a 6 je bilo ženskog spola (60%). U praćenom periodu dvoje bolesnika je preminulo – muškarac od terminalne bolesti jetre koji je primao bevcizumab sporadično kao i žena, koja je umrla od komplikacija osnovne bolesti. Medijan doze bevcizumaba je 4,6 mg/kg TM (raspon 4,2 do 5 mg/kg TM). Medijan ukupne doze bevcizumaba je 365 mg (280–450 mg/dozi). Odgovor na liječenje postignut je u 7 bolesnika (70%) porastom CKS i smanjenjem ili prestankom krvarenja. Jedan bolesnik nije ogovorio na terapiju i dvoje je preminulo. Nije bilo opaženih neželjenih nuspojava. U svih 7 bolesnika više nije bilo potrebe za transfuzijom eritrocita. Dva bolesnika nemaju više epistaksi dok u ostalih 5 su vrlo rijetke i značajno slabije. Nije bilo opaženih neželjenih nuspojava

Rezultati: Naši rezultati ukazuju na učinkovitost liječenja bevcizumabom u HHT bolesnika (70%). Učinak bevcizumaba ima značajan utjecaj i na kvalitetu života tih bolesnika.

INTERFERENCIJA BIOKEMIJSKIH TESTOVA U BOLESNIKA LIJEČENOG ELTROMBOPAGOM

GAĆINA P., Rinčić G., Matijaca H., Agejev A., Novaković Coha S.

KBC Sestre Milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

pgacina6@gmail.com

Ključne riječi: imuna trombocitopenija, eltrombopag, biokemijski testovi, interferencija, lipidi

46 godišnji bolesnik s ranije dijagnosticiranom imunom trombocitopenijom (ITP) hospitaliziran je zbog laboratorijskih i kliničkih znakova trombocitopenije tj. hematoma i hematurije.. Prethodno je liječen metilprednizolonom, imunoglobulinom, rituksimabom i romiplostinom. Ovog puta smo se odlučili za liječenje eltrombopagom, peroralnim agonistom tromboetinskih receptora u dozi od 50mg dnevno prema smjernicama koje se koriste kao trajna terapija u drugoj ili kasnijoj liniji liječenja bolesnika s ITP-om.

Prije početka liječenja eltrombopagom rutinski biokemijski nalazi su bili uredni izuzev vrijednosti triglicerida (3,5 mmol/L). Nakon primjene eltrombopaga ponavljali smo biokemijske nalaze svaka 2 tjedna, ukupno pet puta. Iz ponovljenih nalaza zapažamo značajan porast lipidograma i to kolesterola s 4,4 na 6–8,1 mmol/L, HDL-a s 1,1 na 1,1–1,6 mmol/L, LDL-a s 1,6 na 2,9–3,9 mmol/L i triglicerida s 3,5 na 5,0–8,9 mmol/L. Napominjemo da je isključen mogući utjecaj drugih lijekova te nije bilo promjena u količini i učestalosti konzumiranja masnoća i alkohola. Također nije bilo laboratorijskih niti kliničkih znakova oštećenja jetre ili poremećaja rada štitnjače. Isto tako, nije bilo promjena vrijednosti ukupnog bilirubina i kreatinina kao što se navodi u uputstvima lijeka. Prema

navedenom kao i podatku iz laboratorija da serum ni u jednom slučaju nije bio lipemičan, smatram da je interferencija lijeka s biokemiskim testovima bio uzrok hiperlipidemije.

Eltrombopag je inače vrlo obojena molekula zbog čega postoji interferencija s biokemijskim testovima. Do sada u literaturi nije bilo opisanog slučaja o utjecaju eltrombopaga na vrijednosti lipida. U svrhu dobivanja valjanih rezultata biokemijskih nalaza preporuča se korelacija s kliničkom slikom, ponovno testiranje, primjena drugih biokemijskih testova kao i metoda razrjeđivanja.