

## INCIDENCIJA VENSKE I ARTERIJSKE TROMBOZE U BOLESNIKA S HEMATOLOŠKIM ZLOĆUDNIM BOLESTIMA TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE - ISKUSTVO KBC-A ZAGREB

**Ana Boban, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb 10 000 Hrvatska, bobanana@gmail.com;** Dina Mokwa, Opća bolnica Varaždin, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Marino Narančić, Opća bolnica Zadar, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Mirta Mikulić, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Sandra Bašić-Kinda, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Josip Batinić, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Dino Dujmović, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Barbara Dreta, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Marijo Vodanović, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Lana Grković, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Zinaida Perić, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Pavle Rončević, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Igor Aurer, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Ana Boban, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

Uvod: Venske i arterijske tromboze imaju značajan utjecaj na morbiditet i mortalitet pacijenata s COVID-19 infekcijom. Učestalost tromboze opisana je u do 69% hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 infekcijom, međutim podaci o bolesnicima s COVID-19 i hematološkim zloćudnim bolestima su oskudni. Metode: Analizirali smo incidenciju arterijske i venske tromboze u retrospektivnoj studiji koja je uključivala odrasle bolesnike s hematološkim zloćudnim bolestima i potvrđenom teškom SARS-CoV-2 infekcijom koja je zahtijevala hospitalizaciju, a koji su liječeni u KBC-u Zagreb u razdoblju između siječnja 2021. i veljače 2022. godine. Rezultati: Uključeno je 114 bolesnika, medijana dobi 59,27 godina, od kojih su 67,26% bili muškarci. Bolesnici su liječeni zbog akutne leukemije (26,32%), MDS-a (5,26%), mijeloproliferativnih poremećaja (4,39%) agresivnih (21,93%) i indolentnih (16,66%) limfoma, KLL-a (7,89%) i multiplog mijeloma (17,54%). Tijekom hospitalizacije 62,28% bolesnika primilo je remdesivir, 65,79% kortikosteroide i 21,93% rekonvalescentnu plazmu. Respiratornu potporu je zahtijevalo 60,53% bolesnika; 36,84% kroz nosnu kanilu/masku za lice, 7,01% HFNC, 15,79% respirator i 0,88% ECMO. Smrtnost je bila 35,09%. Simptomatska tromboza nađena je u 8,77% bolesnika, od kojih arterijska je u 20%, a venska u 80%, dok je asimptomatska opisana u samo jednog bolesnika. Prosječna dob bolesnika kojima je dijagnosticirana tromboza bila je 66 godina, 72,72% bili su muškarci, 18,18% malo je akutnu mijeloičnu leukemiju, 9,09% mijeloproliferativne poremećaje, 9,09% agresivni i 36,36% indolentni limfom, 9,09% KLL i 18,18% multipli mijelom. Medijan boravka u bolnici bio je 24,85 dana. Srednje vrijeme od prijema u bolnicu do simptomatskog incidenta TE bilo je 11,28 dana, a od potvrđene infekcije COVID-19 do simptomatskog incidenta TE 17 dana. Niti jedan bolesnik s TE nije koristio antikoagulantnu ili antiagregacijsku terapiju prije prijema u bolnicu niti je imao anamnezu ranijeg TE. Zaključak: Arterijske i venske tromboze tijekom SARS-CoV-2 infekcije opisane su u manje od 9% bolesnika sa zloćudnim hematološkim bolestima, što je značajno manje od literarnih podataka za opću populaciju.

## KAPLACIZUMAB U LIJEČENJU AKUTNE STEČENE TROMBOTIČKE TROMBOCITOPENIČNE PURPURE - PRELIMINARNA ISKUSTVA

**Marijana Medić, KBC Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, marijana.grgic@gmail.com;** Ana Boban, KBC Zagreb, Hrvatska; Dražen Pulanić, KBC Zagreb, Hrvatska; Ozrenka Zlopaša, KBC Zagreb, Hrvatska; Nina Gubarev Vrdoljak, KBC Zagreb, Hrvatska; Radovan Radonić, KBC Zagreb, Hrvatska

Stečena trombotička trombocitopenična purpura (TTP) nastaje zbog nedostatne aktivnosti ADAMTS 13 uslijed postojanja inhibicijskih protutijela (1). Smanjena aktivnost ADAMTS13 dovodi do nakupljanja velikih multimeri von Willebrandova faktora, koji vežu i agregiraju trombocite u mikrocirkulaciji (2). Posljedično nastaje ishemija tkiva i disfunkcija organa (mozga, srca ili bubrega), što dovodi do rane smrti ili dugoročnih komplikacija i skraćenja očekivanog životnog vijeka (3-4). Liječenje uključuje terapijsku izmjenu plazme kako bi se nadoknadio ADAMTS 13 i uklonila inhibicijska protutijela, te imunosupresivnu terapiju (glukokortikoidi, rituksimab) kojom se smanjuje proizvodnja protutijela (5, 6). Kaplacizumab, humanizirani imunoglobulin protiv von Willenbrandtova faktora inhibira interakciju velikih multimeri von Willebrandova faktora i trombocita, te predstavlja novost u liječenju stečene TTP. Cilj ove prezentacije prikazati naša početna iskustva u primjeni kaplacizumaba u bolesnika sa stečenom TTP PRIKAZ SLUČAJEVA Tijekom 2023. godine pet bolesnika (4 žene, 1 muškarac, 20-48 godina) liječeno je u Zavodu za intenzivnu medicinu KBC Zagreb zbog akutne stečene TTP. U troje bolesnika (3/5) radilo se o kasnom relapsu bolesti. Vodeći simptomi pri prijemu uključivali su hematome i petehije (5/5), umor (2/5), neurološke simptome (3/5), bez ishemije ili krvarenja vidljivih na MSCT. Laboratorijski, zabilježena je značajna trombocitopenija, anemija, povišen serumski bilirubin i LDH, uz uredan serumski kreatinin. Vrijednost ADAMTS 13 bila je 0.01-0.08 KIU /L ( 1- 8%). Svi bolesnici liječeni su izmjenom plazme, glukokortikoidima (2 mg/kg- 1 g bolus), u troje bolesnika (3/5) s relapsom ili refraktornom bolesti, primijenjen je rituksimab (375 mg/m<sup>2</sup>). Kaplacizumab je primijenjen u svih pet bolesnika unutar 2 dana od prijema, planirano kroz 30 dana. REZULTATI Neurološki simptomi nestali su unutar 2 dana od početka liječenja, a broj trombocita normalizirao se unutar 4-6 dana liječenja. Provedeno je 4 -6 postupaka plazmafereze. Niti u jednog bolesnika nije zabilježeno hemoragijskih komplikacija. Vrijednost ADAMTS 13 ostala je i nakon normalizacije broja trombocita niska tijekom primjene kaplacizumaba u 2/5 bolesnika. ZAKLJUČAK U svih bolesnika došlo je do brze normalizacije broja trombocita, normalizacije paremtara hemolize i funkcije organa. Nije zabilježeno značajnih nuspojava lijeka. Primjenom kaplacizumaba uz dosadašnju standardnu terapiju mogla bi se smanjiti potreba za plazmaferezama i ubrzati oporavak bolesnika sa stečenom TTP.

## DOVGODIŠNJI REZULTATI NOVOG AUTOMATIZIRANOG KVANTITATIVNOG ODREĐIVANJA AKTIVNOSTI ADAMTS13 U KBC-U ZAGREB

**Desiree Coen Herak, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb i Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb 10000 Hrvatska, desireecoen@yahoo.com;** Marija Miloš, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb i Farmaceutski fakultet Sveučilišta u Mostaru, Hrvatska; Domagoj Šebečić, Medicinsko-biokemijski laboratorij Specijalna bolnica Agram - Poliklinika Varaždin, Hrvatska; Anamarija Bogić, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb, Hrvatska; Dražen Pulanić, Zavod za hematologiju Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

UVOD Kvantitativno određivanje aktivnosti ADAMTS13 predstavlja ključnu laboratorijsku pretragu za potvrdu ili isključivanje trombotične trombocitopenične purpore (TTP-a) te omogućuje razlikovanje od ostalih trombotskih mikroangiopatija, a od 2021. se određuje i u Hrvatskoj u KBC-u Zagreb. CILJ Cilj je bio analizirati podatke o uzorcima za kvantitativno određivanje aktivnosti ADAMTS13 zaprimljenih u koagulacijski laboratorij KBC-a Zagreb u dvogodišnjem razdoblju. METODE Aktivnosti ADAMTS13 određene su u uzorcima citratnih plazmi kvantitativnom metodom Technofluor® ADAMTS13 Activity na analizatoru Ceveron s100. REZULTATI Od 01.05.2021. do 01.05.2023. je zaprimljeno i analizirano 320 uzoraka (145 u prvoj godini, 175 u drugoj godini) od 297 bolesnika upućenih u koagulacijski laboratorij KBC-a Zagreb sa sumnjom na TTP. Od 297 bolesnika, 111 (37,4%) je liječeno na KBC-u Zagreb [23 (20,7%) pedijatrijskih, 88 (79,3%) odraslih bolesnika]. Od 88 odraslih bolesnika najveći broj bio je upućen iz različitih zavoda Klinike za unutarnje bolesti [Zavoda za intenzivnu medicinu (n=35), Zavoda za hematologiju (n=27), Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju (n=6), Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju (n=4) i Zavoda za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju (n=4)], po 4 iz Klinike za neurologiju i COVID odjela, te po 1 iz 4 odjela različitih klinika KBC-a. Preostalih 186 (62,6%) bolesnika bilo je upućeno iz suradnih hrvatskih zdravstvenih ustanova: KB Sveti Duh (n=29), KB Merkur (n=16), KBC Sestre milosrdnice (n=15), KB Dubrava (n=14), KBC Split (n=12), Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ (n=10), KBC Osijek (n=7), KBC Rijeka (n=4), OB Pula (n=2), te po jedan iz OB Bjelovar, Čakovec, Koprivnica, Slavonski Brod, Šibenik, Zadar i Klinike za dječje bolesti Zagreb, te ambulantno (n=70). U navedenom je razdoblju od učinjenih analiza dijagnosticirano 21 epizoda akutnog TTP-a (7,1% svih testiranja): 2 s nasljednim (aktivnosti ADAMTS13 <0,01 i 0,02 kIU/L) i 19 sa stečenim TTP-om [aktivnosti ADAMTS13(kIU/L): <0,01 (n=8), 0,01 (n=2), 0,02 (n=6), 0,04 (n=1), 0,05 (n=1) i 0,06 (n=1)]. ZAKLJUČAK Uvođenjem kvantitativnog određivanja aktivnosti ADAMTS13 omogućeno je brzo i pouzdano postavljanje dijagnoze TTP-a. Uzorci bolesnika upućivani su od različitih specijalističkih djelatnosti iz više hrvatskih zdravstvenih ustanova, a svega 7,1% pozitivnih nalaza ukazuje kako je potrebno slijediti algoritme testiranja kako bi se racionalno koristila ova nova laboratorijska dijagnostička opcija.

## UČESTALOST AKUTNE TROMBOZE U BOLESNIKA S KLINIČKI I LABORATORIJSKI DOKAZANOM HEPARINOM IZAZVANOM TROMBOCITOPENIJOM (HIT)

**Ana Boban, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb 10 000 Hrvatska, bobanana@gmail.com;** Goga Tomac, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Koraljka Gojčeta, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zdravstveno veleučilište Zagreb, Hrvatska; Branka Golubić-Čepulić, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zdravstveno veleučilište Zagreb, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Sveučilište u Splitu, Hrvatska; Josipa Prišlič, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Evita Prtenjača, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Ana Boban, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

UVOD Nagla pojava trombocitopenije uz pad trombocita veći od 50% početne vrijednosti u bolesnika na terapiji heparinom može upućivati na heparinom izazvanu trombocitopeniju (HIT). Učestalost HIT-a nakon primjene nefrakcioniranog heparina se procjenjuje na 2,6%, a nakon primjene niskomolekularnog heparina oko 0,2%. U do 60% bolesnika se uz pojavu trombocitopenije javljaju i paradoksalne akutne tromboze. U slučaju postavljanja kliničke sumnje na HIT potrebno je odmah ukinuti heparin te uvesti neheparinski analog. Odgađanje ukidanja heparina do dospijanja laboratorijskih nalaza ispitivanja antiheparinskih protutijela može dovesti do razvoja tromboza. **MATERIJALI I METODE** Ovo retrospektivno istraživanje je uključilo sve bolesnike s dokazanim HIT-om koji su liječeni u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u razdoblju od 18 mjeseci (2022-2023. god.). Antiheparinska protutijela su dokazana enzimskim povezanim imunosorbentnim testom (ELISA), a trombogeno djelovanje protutijela in vitro funkcijskim testom (mjerjenje ekspresije P1 selektina na trombocitima protočnom citometrijom). Prikupljeni su podaci o dobi, spolu, dijagnozi, vrsti heparina, trajanju terapije heparinom, najnižoj vrijednosti broja trombocita, vrsti neheparinskog analoga, vremenu do oporavka trombocita na  $>100 \times 10^9/L$ , te optičkoj gustoći (engl. Optical density, OD) vrijednosti ELISA testa, vrijednosti funkcijskog testa, prisutnosti tromboze te smrtnosti u navedenih bolesnika. **REZULTATI** Identificirano je 13 bolesnika s HIT-om, šest ženskog i sedam muškog spola, medijana dobi 69 (raspon 34-89) godina. U šest (45%) bolesnika je pojavi HIT-a prethodila kardiokirurška operacija, a troje (23%) se liječilo od covid-19 infekcije. Osam bolesnika (62%) je bilo izloženo nefrakcioniranom i niskomolekulskom heparinu, dok su ostali (38) primali samo niskomolekulski heparin. Medijan trajanja terapije heparinom je bio 10 (raspon 2-29) dana, a medijan najnižeg broja trombocita 46 (raspon 6-108)  $\times 10^9/L$ . Od neheparinskih analoga primjenjeni su fondoparinuks, rivaroksaban i danaparoid. Medijan oporavka broja trombocita na  $>100 \times 10^9/L$  je bio peti (raspon 2-15) dan. Prije oporavka broja trombocita preminulo je pet bolesnika (38%). Medijan OD vrijednosti ELISE je bio 2,214 (raspon 0,544-3,612). Akutna tromboza je dokazana samo u jednog bolesnika (7,8%) koji je imao refraktorni HIT. **ZAKLJUČAK** Učestalost akutne tromboze u bolesnika s dokazanim kliničkim HIT-om liječenih u našoj ustanovi je značajno manja od podataka objavljenih u literaturi. Pravovremeno prepoznavanje kliničkih simptoma HIT-a, te neposredno ukidanje heparina po postavljanju sumnje na HIT smanjuje incidenciju akutne tromboze.

## UPOTREBA UPITNIKA O SKLONOSTI KRVARENJU U IDENTIFICIRANJU OSOBA S VON WILLEBRANDOVOM BOLESTI

**Ana Boban, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb 10 000 Hrvatska, bobanana@gmail.com;** Ema Milović, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Ivana Lapić, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Marija Miloš, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Farmaceutski fakultet, Sveučilište u Mostaru, Hrvatska; Desiree Coen Herak, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska; Ana Boban, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

Uvod: Von Willebrandova bolest (VWB) je najčešći nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi koji nastaje kvantitativnim (tip 1 i 3) ili kvalitativnim (tip 2A, 2B, 2N i 2M) poremećajem sinteze von Willebrandovog faktora. Upitnik o sklonosti krvarenju (engl. Bleeding Assessment Tool, BAT) je standardizirani upitnik s 14 kategorija za retrospektivnu procjenu simptoma poremećaja krvarenja. Cilj istraživanja je bio evaluirati upitnik o sklonosti krvarenju u razlikovanju bolesnika s VWB i zdravih kontrola, te u razlikovanju pojedinih tipova VWB. Materijal i metode: U studiju su retrospektivno uključeni bolesnici s postavljenom dijagnozom VWB koja se kontroliraju u Zavodu za hematologiju KBC Zagreb. Kontrolna skupina odabrana je individualnim usklađivanjem po dva zdrava ispitanika iz opće populacije koji su s ispitanicima podudarni po spolu i dobi. Svi ispitanici su ispunili upitnik o sklonosti krvarenju. Rezultati: Uključeno je 37 bolesnika s potvrđenom VWB i 75 zdravih kontrola. U grupi bolesnika s VWB 24 (64,9%) ispitanika bilo je ženskog, a 13 (35,9%) muškog spola. Medijan (raspon) bodova upitnika o sklonosti krvarenju u grupi bolesnika s VWB (12, 3-29) je bio značajno viši od medijana (raspona) bodova grupe zdravih ispitanika (2, 0-13),  $p < 0,001$ . Razlika je bila jasna i kod usporedbe broja bodova u skupini žena s VWB (12,5, 1-29) i zdravih ispitanica (2, 0-13), te također i muškaraca s VWB (12, 3-24) i zdravih ispitanika (2, 0-8). Medijan (raspon) bodova bolesnika s tipom 1 VWB ( $n=20$ ) je bio 9,5 (1-24), s tipom 2 ( $n=6$ ) 8,5 (4-29), dok je bolesnicima s tipom 3 ( $n=8$ ) medijan bio 18,5 (14-26). Usporedba bodova između žena i muškaraca s VWB pokazala je da žene imaju medijan (raspon) ukupnog broja bodova 13 (1-29), a muškarci 12 (3-24). Pozitivna prediktivna vrijednost testa za otkrivanje VWB u žena iznosi 79,17%, a negativna iznosi 89,36%. Kod muškaraca pozitivna prediktivna vrijednost iznosi 73,33%, a negativna 91,67%. Specifičnost upitnika za žene je 89,36%, a osjetljivost 79,17%. Kod muškaraca su specifičnost i osjetljivost upitnika 84,62%. Zaključak: VWB često ostaje neprepoznata što može dovesti do pojave ozbiljnih krvarenja. Korištenje standardiziranih testova za procjenu krvarenja može olakšati postavljanje sumnje, a time i postavljanje dijagnoze VWB.