

Sprawozdanie z IV Konferencji „Postępy w hemostazie” pod patronatem Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

Sopot, 26–27 maja 2011 roku



PROGRAM NAUKOWY

IV KONFERENCJI
"POSTĘPY W HEMOSTAZIE"
GRAND HOTEL W SOPOCIE
26–27 MAJA 2011

Celem kolejnej, czwartej już Konferencji „Postępy w hemostazie” było omówienie aktualnego stanu wiedzy i najnowszych osiągnięć badawczych w zakresie skaz krwotocznych i zakrzepicy. Nauka o zaburzeniach krzepnięcia jest dziedziną rozwijającą się niezwykle dynamicznie, a zmiany, jakie nastąpiły od czasu III Konferencji „Postępy w hemostazie” 2010, są znaczące.

W programie Konferencji znalazły się tematy dostosowane do wymogów, których spełnienie będzie niezbędne dla uzyskania będącej w trakcie wprowadzania umiejętności „koagulologia”. Po raz pierwszy, oprócz wykładów i prezentacji ciekawych przypadków, uczestników zaproszono do udziału w warsztatach: „Diagnostyka choroby von Willebranda” i „Diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego”.

W sprawozdaniu przedstawiono wybrane streszczenia referatów plenarnych i opisy przypadków.

PROGRAM		CZWARTEK 26.05.2011		PROGRAM	
SESJJA II: ZAKRZEPICA					
Przewodniczą: prof. Magdalena Łętowska (Warszawa), prof. Jacek Musiał (Kraków)					
16.30 – 16.55	Zakrzepica u dzieci	– doc. Anna Klukowska (Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, UM w Warszawie)			
16.55 – 17.20	Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo–zatorowej w specjalnościach niezabiegowych	– prof. Jacek Musiał (II Katedra Chorób Wewnętrznych, UJ CM w Krakowie)			
17.20 – 17.35	Dyskusja				
17.35 – 17.50	Zakrzepica u dziecka (omówienie przypadku)	– dr Paweł Laguna (Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, UM w Warszawie)			
17.50 – 18.05	Czy hypoprotektywizm chroni przed zakrzepicą (omówienie przypadku)	– dr Ewa Stefańska-Windyga (Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych IHIT w Warszawie)			
18.05 – 18.30	Umiejętność „Koagulologia”	– prof. Magdalena Łętowska (IHIT w Warszawie)			

Streszczenia referatów plenarnych

Zakrzepica u dzieci

Anna Klukowska

Zakrzepica u dzieci występuje rzadziej niż u dorosłych, ale w ciągu ostatnich kilkunastu lat obserwuje się wzrost tej częstości. Według badań kanadyjskich z 1994 roku zakrzepicę notowano u 5,3 na 10 000 dzieci przyjętych do szpitala, a w latach 2001–2007 w szpitalach pediatrycznych Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej częstość występowania zakrzepicy wzrosła od 35 do 59 na 10 000 hospitalizacji [1, 2]. Z jednej strony przyczyn należy szukać w intensyfikacji leczenia dzieci, większych możliwościach ratowania dzieci z ciężkich urazów i chorób oraz wydłużania życia w skrajnie ciężkich przypadkach, z drugiej zaś w coraz lepszych możliwościach diagnostycznych.

Zakrzepica najczęściej występuje u noworodków oraz u młodzieży. U noworodków główną przyczyną jest cewnik centralny [3]. Wśród innych należy wymienić: niedotlenienie, zakażenia, odwodnienie, choroby serca, trombofilię [4]. Lokalizacja zakrzepicy zależy od umiejscowienia cewnika centralnego. U noworodków bez cewnika najczęściej dotyczy żył nerkowych. Może obejmować zatoki żyłne mózgu lub naczynia tętnicze mózgu, najczęściej lewą tętnicę środkową mózgu i powodować udar niedokrwienny mózgu [4, 5]. Drgawki, zaburzenia świadomości, bezdech są objawami zarówno żylnych, jak i tętniczych zakrzepicy mózgu [6].

U dzieci starszych według kolejności występowania można wymienić następujące przyczyny zakrzepicy: żylny lub tętniczy cewnik centralny, nowotwory, wady serca,

zabiegi operacyjne, zakażenia, urazy, stosowanie środków antykoncepcyjnych, samoistna zakrzepica (2–5%), otyłość, wrodzona trombofilia i toczeń rumieniowaty układowy [7]. Zakrzepica związana z cewnikiem jest najczęściej zlokalizowana w żyłach głębokich (ZŻG) kończyn górnych (60%), natomiast niezwiązana z cewnikiem w żyłach kończyn dolnych.

Głównymi objawami ZŻG kończyn są: ból, obrzęk i zaburzenia koloru skóry. Ponadto rozwija się krążenie oboczne widoczne jako poszerzenie naczyń w skórze. Nawroty zakrzepicy występują u około 8% dzieci z zakrzepicą. Do innych powikłań należą: zatorowość płucna, zespół pozakrzepowy, a u 2% bywa nawet bezpośrednią przyczyną śmierci [7, 8].

W diagnostyce obrazowej wykorzystuje się przede wszystkim badanie USG, stosując próbę uciskową i kolor Doppler. W przypadkach, gdy takich badań nie można wykonać wykonuje się angiografię rezonansu magnetycznego lub angio-tomografię. Flebografię uznawaną za „złoty standard” w diagnostyce zakrzepicy wykonuje się coraz rzadziej, ze względu na jej inwazyjność [9]. W diagnostyce laboratoryjnej poszukuje się przyczyn zakrzepicy, takich jak: zakażenia, poliglobulii, trombofilii wrodzonej, zespołu antyfosfolipidowego [5, 6]. Chociaż zakrzepica często występuje w chorobie nowotworowej, u dzieci jednak jej objawy rzadko wyprzedzają rozpoznanie nowotworu.

W leczeniu zakrzepicy u dzieci stosuje się heparynę niefrakcjonowaną (UFH), heparynę drobnocząsteczkową (LMWH) i doustne antykoagulanty (VKAs); LMWH coraz częściej wypiera UFH ze względu na podobną skuteczność, mniejsze powikłania (nie tylko krwotoczne), jak również brak wymogu ścisłego monitorowania laboratoryjnego oraz łatwość podawania podskórnego. Doustnych antykoagulantów nie stosuje się u noworodków i młodych niemowląt, a i u starszych napotyka się duże trudności związane z doborem dawki leczniczej, częstym pobieraniem krwi do badań oraz wahaniami INR w związku z dietą. Badania z enoksaparyną wykazały konieczność stosowania wyższej dawki u niemowląt w wieku poniżej 2. miesiąca życia, 1,5 mg/kg mc. niż starszych, 1 mg/kg mc. Dawkę powtarza się co 12 godzin. Wyniki badań retrospektywnych wykazały, że dawki te powinny być jeszcze wyższe i wynosić 1,8 mg/kg u niemowląt poniżej 3. miesiąca życia, 1,5 mg/kg u starszych niemowląt, 1,2 mg w wieku 1–5 lat i 1,1 mg/kg dla dzieci w wieku 6–18 lat [10]. Po 7–14 dniach leczenia dawką podawaną co 12 godzin można podawać dawkę większą o 50% (1,5 mg/kg mc.) co 24 godziny, nie zmniejszając skuteczności leczenia [11]. Według ostatnich rekomendacji *American College of Chest Physicians* (ACCP) w samoistnej ZŻG zaleca się podawanie UFH lub LMWH przez co najmniej 5–10 dni z włączeniem VKAs od pierwszego dnia leczenia i odstawienie heparyny 6. dnia lub później po uzyskaniu INR 2,0–3,0 lub podawanie LMWH przez co najmniej 6 miesięcy. We wtórnej ZŻG kończyn, po ustąpieniu czynnika ryzyka zaleca się kontynuowanie leczenia przeciwzakrzepowe-

go (LMWH lub VKAs) przez przynajmniej 3 miesiące. U dzieci z nawrotem samoistnej ŻŻG zaleca się bezterminowe leczenie przeciwzakrzepowe VKAs. U dzieci z nawrotową wtórną zakrzepicą leczenie przeciwzakrzepowe należy stosować do ustąpienia czynnika ryzyka, ale przez minimum 3 miesiące [12].

W leczeniu trombolitycznym u dzieci lekiem z wyboru jest tkankowy aktywator plazminogenu (tPA). Później powołując się na ACCP, u dzieci nie zaleca się rutynowego stosowania leczenia trombolitycznego, a u noworodków dopiero wówczas, gdy wystąpi niedrożność zagrażająca kończynie lub narządowi. Przy stosowaniu tPA trzeba pamiętać o uzupełnieniu nabytego lub wrodzonego niedoboru plazminogenu [12].

Należy pamiętać, że ból i obrzęk kończyny może być objawem zakrzepicy u dziecka; wymaga zatem szybkiego rozpoznania zakrzepicy i włączenia leczenia przeciwzakrzepowego.

Piśmiennictwo

1. Andrew M., David M., Adamas M. i wsp. Venous complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251–1257.
2. Raffini L.J., Huang Y., Witmer C., Feudtner C. A significant increase in venous thromboembolism in hospitalized children in the United States from 2001 to 2007. XXII ISTH Congress, Boston, 11–16.07.2009: AS-TU-055.
3. Beardsley D.S. Venous thromboembolism in the neonatal period. *Seminars in Perinatology* 2007; 31: 250–253.
4. Fitzgerald K.C., Williams L.S., Garg B.P. i wsp. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol* 2006; 63: 405–409.
5. Nowak-Götl U., Sträter R., Heinecke A. i wsp. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999; 94: 3678–3682.
6. Saracco P., Parodi E., Fabris C. i wsp. Management and investigation of neonatal thromboembolic events: genetic and acquired risk factors. *Thrombosis Research* 2009; 123: 805–809.
7. Parasuraman S., Goldhaber S.Z. Venous thromboembolism in children. *Circulation* 2006; 113: e12–e16.
8. Monagle P., Adams M., Mahoney M. i wsp. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr. Res.* 2000; 47: 763–766.
9. Diagnosis of deep-vein thrombosis: adherence to guidelines and outcome in real-world health care. *Thromb. Haemost.* 2009; 102: 1234–1240.
10. Bauman M.E., Belletrutti M.J., Bajzar L. i wsp. Evaluation of enoxaparin dosing requirements in infants and children. *Thromb. Haemost.* 2009; 101: 86–92.
11. Schobess R., During C., Bidlingmaier C. i wsp. Long-term safety and efficacy data on childhood venous thrombosis treated with a low molecular weight heparin: an open-label pilot study of once-daily versus twice-daily enoxaparin administration. *Haematologica* 2006; 91: 1701–1704.
12. Monagle P., Chalmers E., Chan A. i wsp. Antithrombotic therapy in neonates and children. *Chest* 2008; 133: 887S–968S.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Anna Klukowska, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych leczonych z przyczyn internistycznych

Jacek Musiał

Kiedy mówimy o chorych leczonych z przyczyn internistycznych, dokonujemy pewnego zawężenia terminu *medical patients*. A to właśnie ten termin jest stosowany w literaturze anglojęzycznej, dotyczącej badań nad profilaktyką żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Angielski termin *medical patients* trudno wyjaśnić bez odniesienia do historii — czasów, kiedy chorzy dzielili się na tych poddawanych zabiegom chirurgicznym oraz tych wszystkich leczonych zachowawczo. W Zjednoczonym Królestwie leczyli ich lekarze (*physicians*) i chirurdzy (*surgeons*). Wiele się zmieniło; terminy pozostały. W dzisiejszych czasach, w Polsce, chorzy przyjmowani do szpitala z przyczyn internistycznych obejmują już grupę nieco węższą; choćby coraz rzadziej są to chorzy z udarem mózgu. Analizując dane z literatury anglojęzycznej, warto o tych różnicach pamiętać.

Już na początku lat 90. XX wieku uświadomiono sobie, że u osób hospitalizowanych większość zgonów wywołanych zatorowością płucną (ZP), jako powikłaniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) dotyczy chorych internistycznych. Zaczęto zatem u tych chorych analizować czynniki sprzyjające wystąpieniu ŻChZZ. Okazało się, że jest ich sporo (tab. 1), a jednym z najistotniejszych jest wiek (70% przypadków to osoby > 60. rz.).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa u chorych hospitalizowanych z przyczyn internistycznych w Polsce

Zapadalność na ŻChZZ wynosi na świecie około 1–2/1000 osób rocznie. Niestety nie dysponujemy dla Polski danymi bezpośrednimi. Musimy zatem ekstrapolować dane światowe i posługiwać się szacunkami. Mówią one, że w Polsce powinniśmy rejestrować około 57 000 przypadków ŻChZZ na rok, z czego około 50–70% to chorzy leczeni zachowawczo. Zapadalność na zatorowość płucną należy oceniać na około 36 000 przypadków na rok, z czego aż 70–80% to chorzy leczeni zachowawczo. Przyjmuje się, że śmiertelność przy nierozpoznanej ŻChZZ może sięgać nawet około 30%. Ogólnie zatorowość płucna jest przyczyną około 10% zgonów w szpitalu [1].

Czy można zapobiegać wystąpieniu ŻChZZ u chorych hospitalizowanych z przyczyn internistycznych i jak postępować?

W uzyskaniu odpowiedzi na to pytanie podstawową rolę odegrało opublikowane przed ponad 12 laty badanie MEDENOX [2], przeprowadzone u chorych hospitalizowanych z ostrych wskazań internistycznych. Wykazano w nim, że zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w niedużej dawce, raz dziennie (enoksaparyna 40 mg podskórnie) pozwala, w porównaniu z placebo, o 63% ograni-

czyć występowanie zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, wykrywanej badaniem flebograficznym. Redukcja ta była równie wysoka w odniesieniu do objawowej zakrzepicy proksymalnej, a więc tej, która głównie wikła się zatorowością płucną. Z wyliczeń wynika, że aby zapobiec jednemu epizodowi ŻChZZ wystarczyło wymienionej profilaktyce poddać dziesięciu chorych (NNT = 10). A zatem profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych przyjmowanych do szpitala z ostrych wskazań internistycznych wydaje się być wysoce skuteczna.

Wynikiem tych i innych badań stały się zalecenia *American College of Chest Physicians* (ostatnie pochodzące z 2008 r.), które mówią, że właściwą profilaktykę przeciwzakrzepową (heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe lub fondaparynuks w dawkach zalecanych przez producenta) (tab. 2) należy stosować u chorych hospitalizowanych z ostrych wskazań internistycznych, u których stwierdza się:

- zastoinową niewydolność serca lub
 - ciężką chorobę układu oddechowego lub
 - unieruchomienie w przebiegu innej ostrej choroby, kiedy towarzyszy im: choroba nowotworowa, epizod ŻChZZ w wywiadzie, sepsa, ostra choroba neurologiczna lub nieswoista choroba zapalna jelit [3].
- W przypadku przeciwwskazań do profilaktyki farmakologicznej zaleca się profilaktykę przy użyciu środków mechanicznych (np. pończochy uciskowe).

Dla wielu lekarzy zalecenia te mają zbyt ogólny charakter i nie rozwiewają wielu obaw i wątpliwości. Stąd podjęte w 2006 roku niezwykle szeroko zakrojone badanie ENDORSE. Analizowało ono codzienną praktykę w odniesieniu do zalecanej profilaktyki przeciwzakrzepowej w 358 szpitalach z 32 krajów świata. Wykazano, że zalecaną profilaktykę otrzymuje zaledwie 40% spośród

Tabela 2. Profilaktyka farmakologiczna ŻChZZ (stopień rekomendacji 1A)*

Heparyna standardowa 3 × 5000 j./s
Dalteparyna 1 × 5000 j./s
Enoksaparyna (Clexane) 1 × 40 mg/s
Fondaparynuks (1 × 2,5 mg)

*wg zaleceń *American College of Chest Physicians* i poszczególnych producentów

zagrożonych chorych (dokładnie *medical patients*) hospitalizowanych z ostrych wskazań internistycznych [4]. W Polsce, gdzie badaniami objęto 10 dużych szpitali wojewódzkich ten odsetek właściwie leczonych chorych wyniósł 34,8%. Oznacza to, że około 2006 roku 65% hospitalizowanych chorych, którzy nie byli poddawani zabiegom operacyjnym, a byli zagrożeni wystąpieniem w szpitalu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, nie otrzymywało właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej [5].

Przyczyny są zapewne złożone, a składa się na nie w pierwszej kolejności niewiedza, obawy przed powikłaniami krwotocznymi, brak nawyków w zakresie oceny zagrożenia ŻChZZ (brak ustrukturyzowanych schematów postępowania), a może również źle pojęte aspekty ekonomiczne. Jedną z głównych przyczyn jest tu zapewne brak prostych sposobów oceny zagrożenia indywidualnego chorego.

Czy można ocenić ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u indywidualnych chorych hospitalizowanych z przyczyn internistycznych?

Tu pojawia się istotny problem. Kiedy patrzy się na różnorodność czynników ryzyka ŻChZZ (tab. 1), łatwo sobie wyobrazić, na jakie trudności napotyka lekarz, pró-

Tabela 1. Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

Cechy osobnicze	Stany kliniczne
Wiek (> 40 lat)	Niewydolność serca (NYHA III i IV)
Zespół nerczycowy	Niewydolność oddechowa
Otyłość (BMI > 30 kg/m ²)	Choroby zapalne jelit
ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym	Nocna napadowa hemoglobinuria
Urazy (poważne, porażenie kończyn dolnych)	Ucisk żył głębokich
Unieruchomienie, porażenie kończyn dolnych	Ciąża i połóg
Nowotwór oraz chemio- i radioterapia	Sepsa
Przebyty epizod ŻChZZ	Długotrwała podróż (samolot, autokar)
Trombofilie	Żyłaki kończyn dolnych
Interwencje diagnostyczne, lecznicze i profilaktyczne	
Duże zabiegi operacyjne (j. brzuszna, miednica, kończyny dolne)	
Cewnik w dużych żyłach	
Leczenie przeciwnowotworowe — hormonalne, chemioterapia, inhibitory angiogenezy	
Doustne środki antykoncepcyjne, HTZ i modulatory receptora estrogenowego	
Środki erytropoetyczne	

bując ocenić indywidualne ryzyko chorego, szczególnie gdy, jak to ma miejsce u przeważającej liczby hospitalizowanych chorych, czynniki te współwystępują w bardzo różnych konfiguracjach.

W ciągu ostatnich 10 lat pojawiło się kilka modeli decyzyjnych i skal, które miałyby pomóc w ocenie takiego ryzyka [6–8]. Żadna z nich, jak dotąd, nie zdobyła sobie jednak „prawa obywatelstwa”, co wynika przede wszystkim z ich nadmiernej komplikacji i wynikającego z tego oporu personelu medycznego przed wypełnianiem kolejnych, długich ankiet. Z kolei cytowane już zalecenia ACCP są dość ogólnikowe.

Pewną pomocą może być tu skala zaproponowana w zeszłym roku przez naukowców z Padwy [9]. Jej zaletą jest prostota i wynikająca stąd możliwość sprawnego policzenia ryzyka (tab. 3).

Jeśli suma punktów wynosi poniżej 4, ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest małe; jeśli równe, lub większe niż 4 — ryzyko jest duże.

W badaniach, które objęły 1180 chorych hospitalizowanych z ostrymi wskazaniami internistycznymi wykazano, że u osób, u których ryzyko wystąpienia ŻChZZ obliczono jako wysokie, a nie zastosowano profilaktyki, zakrzepica rozwinęła się u 11%, podczas gdy u chorych z małym ryzykiem zaledwie u 0,3% (32-krotny wzrost ryzyka). Jeśli jednak u osób z wysokim ryzykiem zastosowano taką profilaktykę, to częstość epizodów zakrzepicy spadła do zaledwie 2% (ponad 5-krotna redukcja ryzyka). Skala ta pozwala zatem w miarę bezpiecznie różnicować pomiędzy osobami, u których należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową, od tych, u których nie jest ona konieczna.

Wyniki tego badania muszą jednak zostać potwierdzone przez inne, niezależne grupy badaczy. Do tego czasu powinniśmy stosować wszelkie dostępne nam środki iden-

tyfikacji zagrożonych chorych, aby poprzez stosowanie odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej ustrzec ich zarówno przed groźnymi ostrymi powikłaniami (zatorowość płucna), jak i odległymi skutkami ŻChZZ, jaką jest zespół pozakrzepowy.

Piśmiennictwo

1. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Medycyna Praktyczna, Wyd. specjalne. 2009.
2. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. i wsp. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 793–800.
3. Geerts W.H., Bergquist D., Pineo G.F. i wsp. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Wyd. 8. *Chest* 2008; 133: 381S–453S.
4. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F. i wsp. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387–394.
5. Musiał J., Sydor W.J.; and ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting — results of the ENDORSE study in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008;118: 555–561.
6. Cohen A.T., Alikhan R., Arcelus J.I. i wsp. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb. Hemost.* 2005; 94: 750–759.
7. Kucher N., Koo S., Quiroz R. i wsp. Electronic alerts to prevent thromboembolism among hospitalized patients. *New Engl. J. Med.* 2005; 352: 967–977.
8. Caprini J.A. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16: 448–452.
9. Barbar S., Noventa F., Rossetto V. i wsp. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J. Thromb. Hemost.* 2010; 8: 2450–2457.

Tabela 3. Zalecany model oceny ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) — „skala padewska”

Czynniki ryzyka	Liczba punktów
Czynna choroba nowotworowa	3
Przebyty epizod ŻChZZ (z wyjątkiem zakrzepicy żył powierzchniowych)	3
Ograniczenie ruchomości (≥ 3 dni)	3
Stwierdzona trombofilia	3
Świeży uraz i/lub zabieg chirurgiczny (< 1 m)	2
Wiek ≥ 70 lat	1
Niewydolność serca i/lub oddechowa	1
Ostry zawał serca lub udar niedokrwieny	1
Ostra choroba infekcyjna i/lub choroba reumatyczna	1
Otyłość (BMI > 30 kg/m ²)	1
Aktualnie stosowane leczenie hormonalne	1

Padua Prediction Score; wg Barbar i wsp. *J. Thromb. Hemost.* 2010; 8: 2450–2457

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jacek Musiał, II Katedra Chorób Wewnętrznych Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, e-mail: mmmusia@cyf-kr.edu.pl

Eltrombopag (Revolade) — pierwszy agonista receptora trombopoetyny do stosowania doustnego

Krzysztof Chojnowski

Eltrombopag (Revolade) jest drugim, po romiplostymie, agonistą receptora trombopoetyny (TPO-R), który został zarejestrowany do leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP). Jest to związek syntetyczny o małej cząsteczce (442,5 d) należący do grupy aryldrazonów. Eltrombopag, jako niepeptydowy agonista TPO-R, jest pozbawiony działania immunogennego. Wiąże się z domeną przezbłonową TPO-R (histydyna 499), w innym miejscu niż endogenna TPO i romiplostym [1].

PROGRAM PROGRAM PIĄTEK 27.05.2011 PROGRAM PROGRAM

SESJA III:
PŁYTKOWE
SKAZY KRWOTOCZNE

Przewodniczą: prof. Krystyna Zawilska (Poznań), prof. Krzysztof Chojnowski (Łódź)

8.30 – 9.00 Nplate – przełom w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP.)
– prof. Krystyna Zawilska (Pracownia Hemostazy Katedry i Kliniki Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego UM w Poznaniu)

9.00 – 9.30 Eltrombopag (Revolade) – pierwszy agonista receptora trombopoetyny do stosowania doustnego
– prof. Krzysztof Chojnowski (Klinika Hematologii, UM w Łodzi)

9.30 – 9.45 Dyskusja

9.45 – 10.00 Pacjenci z ITP leczeni Nplate – doświadczenie własne (omówienie przypadków)
– dr Witold Krüger (Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych Wielospecjalistycznego Szpitala im. J.Śrulsia w Poznaniu)

10.00 – 10.15 Revolade w przygotowaniu pacjentów z oporną postacią ITP. do splenektomii (omówienie przypadku)
– dr Katarzyna Katinas (Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych Wielospecjalistycznego Szpitala im. J.Śrulsia w Poznaniu)

10.15 – 10.30 ITP i zakrzepica (omówienie przypadku)
– dr Robert Wasilewski (Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych IHIT w Warszawie)

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ITP za pomocą eltrombopagu zostało udokumentowane w 5 dużych badaniach klinicznych w tym w 3 badaniach randomizowanych (tab. 1) [1–5]. Skuteczność leczenia była oceniana na podstawie wzrostu liczby płytek ($\geq 50 \times 10^9/l$), zmniejszenia liczby epizodów krwotocznych i redukcji/odstawienia leczenia towarzyszącego. Ostatnio opublikowano wyniki badania RAISE, do którego rekrutowani byli pacjenci z ITP, co najmniej po jednej linii leczenia i z liczbą płytek $< 30 \times 10^9/l$ [4]; 197 pacjentów było zrandomizowanych do leczenia eltrombopagiem w dawce wyjściowej 50 mg/d lub do grupy placebo w stosunku 2:1. Leczenie prowadzono przez 6 miesięcy, a dawkę eltrombopagu dostosowywano do liczby płytek, tak aby utrzymywać ją w zakresie $50\text{--}200 \times 10^9/l$ (zwiększenie do 75 mg/d. u osób z liczbą płytek $< 50 \times 10^9/l$, zmniejszenie do 25 mg/d. przy liczbie płytek $> 200 \times 10^9/l$, odstawienie przy liczbie płytek $> 400 \times 10^9/l$). W grupie eltrombopagu mediana liczby płytek zwiększyła się z $16 \times 10^9/l$ przed le-

czaniem do $36 \times 10^9/l$ po 7 dniach i utrzymywała się w granicach $53\text{--}73,5 \times 10^9/l$ pomiędzy 2. tygodniem i 6. miesiącem leczenia. Mediana liczby płytek nie zmieniła się istotnie u pacjentów otrzymujących placebo. Odpowiedź na leczenie obserwowano u 79% leczonych eltrombopagiem oraz 28% leczonych placebo i była ona długotrwała odpowiednio u 60% i 10% pacjentów. Odpowiedź długotrwała dotyczyła 51% chorych na ITP po splenektomii i 66% pacjentów z zachowaną śledzioną. Liczba incydentów krwotocznych zmniejszyła się o ponad 50% w czasie leczenia eltrombopagiem; 79% pacjentów otrzymujących eltrombopag i 93% z grupy placebo miało co najmniej jeden epizod krwotoczny pomiędzy 8. a ostatnim dniem leczenia. Poważne krwawienia wystąpiły tylko u 1 pacjenta ($< 1\%$) z grupy eltrombopagu i u 7% z grupy placebo. Eltrombopag umożliwił redukcję lub odstawienie leczenia towarzyszącego w 69% przypadków. W grupie placebo redukcja/odstawienie leczenia towarzyszącego było możliwe w 31% przypadków.

W otwartym badaniu EXTEND oceniano skuteczność i bezpieczeństwo długoterminowego stosowania eltrombopagu u chorych na ITP [5]. Do badania kwalifikowano chorych, którzy zakończyli udział w innych badaniach tego agonisty TPO-R. Analizie poddano 299 chorych leczonych eltrombopagiem od 2 dni do 181 tygodni. Odpowiedź na leczenie (liczba płytek $350 \times 10^9/l$) uzyskano u 88% pacjentów w tym u 85% (98/115) po splenektomii i u 89% (164/184) z zachowaną śledzioną. Pacjenci leczenia ≥ 6 miesięcy lub ≥ 12 miesięcy mieli liczbę płytek co najmniej 2-krotnie większą od wyjściowej i jednocześnie $\geq 50 \times 10^9/l$ odpowiednio przez 69% i 71% czasu trwania leczenia. Leczenie było dobrze tolerowane a do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały bóle głowy i zapalenie górnych dróg oddechowych. Zwiększenie aktywności aminotransferaz ($\geq 3 \times$ górna granica normy) i/lub wzrost stężenia bilirubiny ($\geq 1,5 \times$ górna granica normy) obserwowano u 24 pacjentów przy czym tylko w pięciu przypadkach konieczne było przerwanie leczenia.

W badaniach RAISE i EXTEND zwrócono szczególną uwagę na potencjalne działania niepożądane eltrombopagu związane z przewlekłą aktywacją TPO-R. Do takich potencjalnych zagrożeń zalicza się: powikłania zakrzepowo-zatorowe, włóknienie szpiku i promowanie komórek nowotworowych. Uważa się, że powikłania za-

Tabela 1. Badania kliniczne z zastosowaniem eltrombopagu

Nazwa badania	Faza/randomizacja	Liczba pacjentów	Czas trwania leczenia	Odsetek odpowiedzi
TRA100773A	II/eltrombopag 30 mg, 50 mg, 75 mg v. placebo	118	6 tyg.	28% (30 mg), 70% (50 mg), 81% (75 mg)
TRA100773B	III/eltrombopag v. placebo (2:1)	110	6 tyg.	59% (tylko dla dawki 50 mg)
REPEAT	II	66	6 tyg. x 3	80% (dla 1 cyklu)
RAISE	III/eltrombopag v. placebo 2:1	197	6 mies.	79%
EXTEND	IV	299	do 181 tyg.	88%

krzepowo zatorowe (TEE) związane z aktywacją TPO-R mogą wynikać z nagłego wzrostu liczby płytek i obecności we krwi młodych aktywnych w hemostazie płytek. W czasie leczenia eltrombopagiem (EXTEND) obserwowano 21 incydentów zakrzepowo-zatorowych (9 tętnicznych i 12 żylnych) u 16 chorych (5%). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy TEE a liczbą płytek, wiekiem i dawką leku. Tylko w 3 przypadkach powikłania te rozwinęły się w czasie maksymalnego wzrostu liczby płytek. Większość chorych miała inne czynniki ryzyka zakrzepicy żylnych i/lub tętnicznej.

Włóknienie szpiku w czasie leczenia agonistami TPO-R może być związane ze stymulacją megakariopoezy i zwiększonym wytwarzaniem transformującego czynnika wzrostu $\beta 1$ (TGF $\beta 1$). U 159 pacjentów wykonano łącznie 204 trepanobiopsje szpiku z oceną histopatologiczną. W żadnym przypadku nie stwierdzono istotnego klinicznego włóknienia, tak zwanego włóknienia kolagenowego lub retikulinozowego trzeciego stopnia.

Ryzyko indukowania nowotworów układu krwiotwórczego w czasie stosowania agonistów TPO-R wynika z faktu obecności receptora trombopoetyny na powierzchni komórek białaczkowych. Nie obserwowano jednak zwiększenia częstości występowania nowotworów złośliwych w czasie leczenia eltrombopagiem. W badaniu RAISE stwierdzono tylko 2 takie przypadki, po jednym w grupie placebo i eltrombopagu.

Nie potwierdziły się obawy, że odstawienie eltrombopagu prowadzi do pogłębienia wyjściowej małopłytkowości. W badaniach obejmujących 369 pacjentów, którzy zakończyli udział w 3 randomizowanych badaniach, obserwowano przejściowe zmniejszenie liczby płytek poniżej wartości z przed leczenia u 8% chorych leczonych eltrombopagiem i u 8% chorych otrzymujących placebo.

Przedstawiono interesującą analizę dotyczącą zabiegów chirurgicznych i inwazyjnych procedur, które były przeprowadzone u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych z eltrombopagiem. Stosowanie eltrombopagu umożliwiło wykonanie 112 zabiegów u 71 pacjentów, podczas gdy u chorych otrzymujących placebo przeprowadzono tylko 8 podobnych procedur. Mediana liczby płytek przed dużymi zabiegami chirurgicznymi wynosiła w grupie eltrombopagu $92 \times 10^9/l$, co zapewniało skuteczną hemostazę. Tak więc eltrombopag może być wykorzystywany w przyszłości w celu zwiększenia liczby płytek u chorych na ITP kwalifikowanych do planowych zabiegów chirurgicznych.

W badaniach RAISE i EXTEND przeprowadzono również ocenę jakości życia pacjentów z ITP leczonych eltrombopagiem. Wykazano poprawę w zakresie 7 z 10 wskaźników kwestionariusza SF-36, a dodatkowo poprawę aktywności, zmniejszenie niepokoju związanego z małopłytkowością i mniejsze odczuwanie zmęczenia.

Podsumowanie

Eltrombopag charakteryzuje się wysoką skutecznością zarówno w II linii leczenia ITP, jak i u chorych opor-

nych na splenektomię. Ma korzystny profil bezpieczeństwa, jest dobrze tolerowany i poprawia jakość życia pacjentów z ITP. W odróżnieniu od romiplostymu nie ma działania immunogenne. W celu zachowania bezpieczeństwa leczenia należy kontrolować liczbę płytek, ALT, AST i bilirubinę. Leczenie należy przerwać jeśli aktywność ALT przekracza trzykrotną wartość górnej granicy normy. Dalszej obserwacji i pełnego wyjaśnienia wymaga wpływ eltrombopagu na włóknienie szpiku w czasie długotrwałego stosowania leku.

Piśmiennictwo

1. Garnock-Jones K., Keam S. Eltrombopag. *Drugs* 2009; 69: 567.
2. Bussel J., Cheng G., Saleh M. i wsp. Eltrombopag for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2237.
3. Bussel J., Provan D., Shamsi T. i wsp. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641.
4. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C. i wsp. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377: 393.
5. Saleh M., Cheng G., Bussel J. i wsp. EXTEND Study update: safety and efficacy of eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) from June 2006 to February 2010. *ASH 2010 abstr.* 67.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski, Klinika Hematologii UM w Łodzi

Pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) leczeni Nplate; doświadczenia własne

Witold Krüger

Doświadczenia są oparte na analizie przypadków chorych leczonych w ramach próby klinicznej preparatem Nplate (romiplostym, Amgen). Próbę rozpoczęto w marcu 2009 roku, a zamknięcie badania nastąpiło z początkiem grudnia 2010 roku. Kryteria włączenia do badania: udokumentowana pierwotna małopłytkowość immunologiczna, liczba płytek krwi $\leq 30\ 000/\mu l$ bez skazy lub $\leq 50\ 000/\mu l$ z towarzyszącymi objawami skazy krwotocznej. U osób > 60 . rż. konieczne było potwierdzenie rozpoznania poprzez biopsję szpiku lub trepanobiopsję.

Do próby klinicznej włączono 12 chorych (3 mężczyźni i 9 kobiet), średni wiek badanych: 40 lat (25–78). Średnia liczba płytek krwi przy randomizacji: $18000/\mu l$ (1000–36 000). Trzech spośród 12 chorych poddano wcześniej splenektomii (25%), liczba chorych z zachowaną śledzioną wynosiła 9 (75%). Jedną chorą wykluczono z próby klinicznej w 36. tygodniu z powodu ciąży (urodziła zdrowe dziecko w 37. tygodniu ciąży, poród siłami natury). U wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania

stosowano wcześniej przynajmniej jedną linię leczenia: glikokortykosteroidy (100% chorych), rytuksymab (8% chorych), inne leki immunosupresyjne (8% chorych), immunoglobuliny dożyłne (8% chorych). Podczas badania lek podawano podskórnie, raz w tygodniu. Dawka początkowa wynosiła 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./tydzień, następnie dawkę zwiększano o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./tydzień do dawki maksymalnej 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./tydzień. Docelowa (bezpieczna) liczba płytek krwi podczas leczenia wynosiła 50 000–200 000/ μl . Stabilizacja liczby płytek krwi w powyższych wartościach przez kolejne 3 tygodnie obserwacji kwalifikowała chorego do leczenia domowego przez kolejne 3 tygodnie. Następnie kontrolowano liczbę płytek krwi, a w zależności od wyniku podejmowano decyzję: jeżeli liczba PLT > 200 000/ μl w dwóch kolejnych oznaczeniach w odstępach tygodniowych, dawkę leku zmniejszano o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc; przy liczbie PLT > 400 000/ μl odstawiano lek do czasu, gdy liczba spadała do < 200 000/ μl i ponownie włączano lek w dawce zredukowanej o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.

Średnia dawka Nplate u chorych objętych próbą wynosiła 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. (maks. 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. min. 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.). Średni czas od uzyskania wzrostu liczby płytek krwi > 50 000/ μl wyniósł 3 tygodnie natomiast średni czas do utrzymania liczby płytek krwi pomiędzy 50 000–200 000/ μl (średni czas leczenia domowego) wyniósł 9 tygodni. U około 50% chorych leczenie domowe okresowo przerywano oraz ustalano ponownie dawkę leku ze względu na spadek liczby płytek krwi, głównie w przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych i dróg moczowych. U jednej chorej nie udało się ustalić odpowiedniej dawki leku. Po podaniu Nplate następowały gwałtowne wzrosty liczby płytek krwi, a następnie gwałtowne spadki. Wiązało się to z powikłaniami zarówno zakrzepowymi, jak i krwotocznymi. U 75% chorych poddanych próbie nie stwierdzono konieczności stosowania równoległych terapii mających na celu zwiększenie liczby płytek krwi; ma to największe znaczenie w przypadku glikokortykosteroidów.

Najczęstszym zgłaszanym objawem niepożądanym był ból głowy, który ustępował w miarę stosowania leku. U 3 chorych (25%) odnotowano poważne działania niepożądane: powikłania krwotoczne — krwawienia z dróg rodnych, jamy ustnej i pourazowy krwiak tkanek miękkich podudzia prawego wymagający interwencji chirurgicznej oraz powikłania zakrzepowe — zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych wymagającą leczenia fibrynolitycznego

W podsumowaniu należy podkreślić wyjątkową skuteczność Nplate (11 spośród 12 chorych w próbie klinicznej pozytywnie odpowiedziało na leczenie) oraz wygodę stosowania leku (raz w tygodniu podskórnie). Lek charakteryzował się długim okresem działania (ok. 14 dni) oraz dobrą tolerancją leczenia. Obserwowano szybki wzrost liczby płytek krwi, ale niestety też szybki spadek po odstawieniu leku. Liczba płytek krwi > 50 000/ μl utrzymywała się średnio poprzez ≥ 6 tygodni. Istotne klinicznie było wyeliminowanie przewlekłej glikokortykosteroidoterapii u 75% chorych oraz ograniczenie konieczności

stosowania terapii ratunkowych (glikokortykosteroidy, dożyłne immunoglobuliny oraz toczenie koncentratu krwinek płytkowych). Problemem jest niestety wysoki koszt leczenia i brak programu terapeutycznego finansowanego przez NFZ.

Adres do korespondencji: lek. Witold Krüger, Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Wielospecjalistyczny Szpital im. J. Stusia w Poznaniu



Jak postęp leczenia substytucyjnego wpływa na demografię hemofilii?

Jerzy Windyga

W XIX i na początku XX wieku przewidywana długość życia chorych na ciężką hemofilię w najwyżej rozwiniętych krajach Europy wynosiła 8–11 lat [1, 2], a częstość występowania hemofilii nie przekraczała 4 przypadków na 100 000 mężczyzn [3]. Odkrycie krioprecypitatu w 1965 roku i wprowadzenie w ciąg kolejnych kilku lat do leczenia liofilizowanych koncentratów czynnika krzepnięcia VIII, a następnie czynnika IX miało decydujący wpływ na poprawę rokowania w hemofilii A i B. Na przełomie lat 60. i 70. XX wieku zaczęło upowszechniać się leczenie domowe i profilaktyczne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia w celu zapobiegania wylewom krwi do stawów i rozwojowi artropatii hemofilowej. Postęp ten zaowocował znacznym wydłużeniem przewidywanej długości życia chorych na ciężką hemofilię. Wyniki badań populacyjnych wskazują, że w Wielkiej Brytanii średni czas życia chorych na ciężką hemofilię wynosi około 63 lat, w Holandii — 70 lat, a w Kanadzie — 73 lata [4–6]. Szacowana częstość występowania hemofilii wynosi obecnie 13–18 na 100 000 [3].

Z drugiej strony, pomimo tego postępu, śmiertelność wśród chorych na hemofilię jest wciąż 2,5-krotnie wyższa, a wśród chorych na ciężką hemofilię nawet 5-krotnie wyższa w porównaniu z mężczyznami ogólnej populacji [4, 5]. Aż do lat 70. XX wieku główną przyczyną zgonu chorych na hemofilię były krwotoki, przede wszystkim samoistne i pourazowe krwawienia śródczaszkowe. Wyniki analiz przeprowadzonych we Włoszech, Holandii i Wielkiej Brytanii wskazują, że główną przyczyną zgonów pacjentów z hemofilią w ostatnich dwóch dekadach XX wieku były choroby związane z zakażeniem wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) i wirusem C zapalenia wątroby (HCV, *hepatitis C virus*) [4, 5, 7]. Obecnie, zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), niewydolność wątroby i pierwotny rak wątroby odpowiadają za blisko 50% wszystkich zgonów pacjentów z hemofilią w wysoko rozwiniętych krajach. Polska jest pod tym względem pewnym wyjątkiem, gdyż odsetek zakażeń HIV był w naszym kraju bardzo niski (łącznie znanych jest 18 przypadków zakażenia HIV) [niepublikowane dane własne autora]. Jeśli jednak mowa o HCV, to wyniki badań wykazały, że ponad 95% pacjentów z ciężką hemofilią urodzonych przed rokiem 1991 zostało w Polsce zakażonych tym wirusem [8]. Ocenia się, że krwawienia są obecnie przyczyną około 10–15% zgonów chorych na hemofilię. Warto podkreślić, że wprowadzenie pierwotnej profilaktyki krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię przyczyniło się nie tylko do zmniejszenia częstości krwawień do stawów i ograniczenia rozwoju artropatii, ale także wpłynęło na zmniejszenie częstości samoistnych i pourazowych krwotoków i krwawień zagrażających życiu, na przykład wylewów krwi śródmózgowych.

Nie ulega zatem wątpliwości, że postępowanie leczenia substytucyjnego hemofilii wpływa w sposób zasadniczy na los chorych na hemofilię, przyczyniając się zarówno do wydłużenia życia, jak i poprawy jego jakości zależnej od zdrowia. Z drugiej strony, Europa pozostaje kontynentem kontrastów, w którym nie wszyscy pacjenci są beneficjentami opisanego wyżej postępu. Leczenie hemofilii jest kosztowne. W 2008 roku dochód narodowy na głowę mieszkańca (GDP) Europy wahał się od 3000 USD w najbiedniejszych krajach do 58 000 USD w krajach najbogatszych. Według danych *World Federation of Haemophilia* w ponad 30% krajów o GDP zawierającym się w przedziale 2000–10 000 USD, liofilizowane koncentraty czynników krzepnięcia są dostępne w ograniczonej ilości lub niedostępne w ogóle [9]. Dlatego na wschodnich rubieżach Unii Europejskiej 90% zgonów wśród chorych na hemofilię jest wciąż spowodowanych nieleczonymi lub niewłaściwie leczonymi krwawieniami [10].

Piśmiennictwo

1. Ikkala E., Helske T., Myllylä G., Nevanlinna H.R., Pitkänen P., Rasi V. Changes in the life expectancy of patients with severe

haemophilia A in Finland in 1930–79. *Br. J. Haematol.* 1982; 52 (1): 7–12.

2. Larsson S.A. Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831–1980. *Br. J. Haematol.* 1985; 59 (4): 593–602.
3. Rosendaal F.R., Smit C., Briët E. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. *Ann Hematol.* 1991; 62 (1): 5–15.
4. Darby S.C., Kan S.W., Spooner R.J. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007; 110 (3): 815–25.
5. Plug I., Van Der Bom J.G., Peters M. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992–2001: a prospective cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4 (3): 510–516.
6. Walker I.R., Julian J.A. Causes of death in Canadians with haemophilia 1980–1995. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Haemophilia* 1998; 4 (5): 714–720.
7. Tagliaferri A., Rivolta G.F., Iorio A. i wsp. Italian Association of Hemophilia Centers, Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990–2007. *Haemophilia* 2010; 16 (3): 437–446.
8. Windyga J., Grabarczyk P., Stefańska E. I wsp. Prevalence of HCV, HBV and HIV infections among severe Polish haemophiliacs. *Przegl. Epidemiol.* 2008; 62 (2): 415–423.
9. Evatt B.L. Observations from Global Survey 2001: an emerging database for progress. *Haemophilia* 2002; 8 (2): 153–156.
10. Colvin B.T., Astermark J., Fischer K. i wsp. Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008; 14 (2): 361–374.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med.

Jerzy Windyga, Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

Opisy przypadków

Profilaktyka okołoperacyjna u pacjenta z inhibitorem — opis przypadku

Joanna Zdziarska, Aleksander B. Skotnicki

Do Poradni Hematologicznej został skierowany 36-letni chory na ciężką hemofilię A, u którego chorobę rozpoznano w 9. miesiącu choroby po obfitym krwawieniu z dziąseł. Wywiad rodzinny był dodatni (chory na hemofilię wujek, kuzyn oraz syn kuzynki). Cztery lata wcześniej w chorego wykryto przypadkowo inhibitor w dużym mianie: 51 j.B. Pacjent cierpiał na zaawansowaną artropatię dużych stawów (ból, sztywność poranna stawów kolonowych i skokowych, ograniczenie funkcji) pomimo dość łagodnego klinicznie przebiegu skazy — w jego relacji (nie prowadził dzienniczka leczenia domowego) krwawienia do stawów występowały bardzo rzadko; przez okresy 3–6 miesięcy nie wymagał podawania preparatów omijających inhibitor. Znaczna artropatia była jednak niewątpliwie efektem zbyt małych dawek preparatów stosowanych przez pacjenta w leczeniu krwawień (jednorazowo 500 j.

FEIBA lub 2,4–4,6 mg NovoSeven przy masie ciała 65 kg) oraz opóźnieniu leczenia (nie podawał sobie czynników samodzielnie, korzystał z pomocy SOR).

Dwa lata wcześniej pacjent został skierowany do Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, gdzie potwierdzono obecność inhibitora (53 j.B.) i zaproponowano choremu kwalifikację do programu wywoływania tolerancji immunologicznej (ITI), na co chory nie wyraził jednak zgody z powodu braku możliwości częstych dojazdów do Warszawy.

Pacjent zgłosił się do naszej Poradni z powodu konieczności wykonania pilnego zabiegu urologicznego usunięcia kamienia blokującego lewy moczowód. Cierpiał na okresowe bóle i krwimocz, dodatkowo badania obrazowe wykazały cechy znacznego zastojów w nerce. Pacjent został z powodu hemofilii zdyskwalifikowany z zabiegu w dwóch oddziałach urologicznych bliżej miejsca zamieszkania.

W poradni wykonano oznaczenie miana inhibitora, uzyskując wynik 13,44 j.B. Uzyskano zgodę pacjenta na indukcję tolerancji immunologicznej (ITI) i wystosowano odpowiedni wniosek do Narodowego Centrum Krwi (otrzymano odpowiedź odmowną). Wykryto u pacjenta przewlekłe zakażenie wątroby typu C i poinformowano go o konsekwencjach tego stanu oraz możliwościach leczenia (wydano skierowanie do Poradni Leczenia WZW). Pacjent został przeszkolony przez pielęgniarkę w zakresie przygotowywania i podawania preparatów omijających. Wydano na piśmie zalecenia prawidłowego dawkowania leków (min. 3500 j. FEIBA/6 mg NovoSeven jednorazowo).

W Klinice Urologii zakwalifikowano pacjenta do pilnego zabiegu ureterorenoskopii. Poinformowano go o zwiększonym ryzyku okołoperacyjnym z powodu obecności inhibitora. Uzyskano zgodę chorego na procedurę. Pomimo kwalifikacji pacjenta do ITI zdecydowano o wykorzystaniu do zabezpieczenia operacji preparatu FEIBA z powodu większej dostępności tego leku w kraju w tym okresie. We współpracy z RCKiK zabezpieczono 100 000 j. FEIBA, poproszono również o zabezpieczenie NovoSeven na wypadek konieczności zmiany leczenia. W pisemnych zaleceniach wydanych do Kliniki Urologii zwrócono uwagę na monitorowanie laboratoryjne panelu oznaczeń w kierunku DIC, uważną ocenę kliniczną skuteczności leczenia oraz minimalizację ryzyka krwawienia. Zalecono znieczulenie ogólne oraz stosowanie narkotycznych leków przeciwbólowych. Do Kliniki Urologii wydano 50 000 j. FEIBA oraz 7 mg NovoSeven. Zabieg wykonano około 60 minut po zakończeniu wlewu 6000 j. FEIBA (92 j./kg). Kolejne dawki 2500 j. FEIBA podawano co 8 godzin. Łączne zużycie preparatu w 1. dobie wyniosło 200 j./kg, natomiast w 2 kolejnych dobach 176 j./kg. Zabieg był niepowikłany. Kamień został rozkruszony, przy czym udało się usunąć tylko część odłamków. W 2. dobie po zabiegu pacjent został wypisany do domu z niewielkim krwimoczem, bez miejscowych ani ogólnych powikłań terapii. W domu zalecono dawkowanie FEIBA 3500 j. co 12 godzin. Substytucję zakończono w 5. dobie, kiedy też całkowicie ustąpił krwimocz.

Zużyto łącznie 44 500 j. FEIBA. Nie było konieczności modyfikacji zaplanowanego schematu leczenia ani zmiany preparatu. Po upływie 2 tygodni od zabiegu wykonano oznaczenie miana inhibitora, stwierdzając jego znaczny wzrost do 169 j.B. Po upływie 5 kolejnych miesięcy miano spadło do 95 j.B. Pacjent nadal oczekuje na ITI, oczekuje również na rozpoczęcie leczenia WZW C. Wymaga operacji endoprotezowania obu kolan, które optymalnie będzie przeprowadzić po skutecznej ITI.

Adres do korespondencji: lek. Joanna Zdziarska, Klinika Hematologii *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Typ 2B choroby von Willebranda — przypadki kliniczne

Joanna Zdziarska, Aleksander B. Skotnicki

Typ 2B choroby von Willebranda (VWD) jest chorobą rozpoznawaną zbyt rzadko, głównie z powodu małej dostępności oraz dużego kosztu badań laboratoryjnych. W Małopolsce, od czasu wprowadzenia w 2007 roku do panelu oznaczeń laboratoryjnych testu LD-RIPA (*low-dose ristocetin-induced platelet aggregation*), wykryto 21 przypadków typu 2B VWD. Całkowita liczba chorych na VWD w małopolskim rejestrze skaz krwotocznych wynosi obecnie 144 (w styczniu 2006 roku było to 47 osób). Daje to częstość typu 2B wynoszącą 14,5% wszystkich przypadków VWD, 17,6% postaci łagodnych VWD oraz 52,5% przypadków typu 2 VWD (przy czym typ drugi diagnozowano jedynie na podstawie vWFR-Co:vWF_Ag < 0,7).

Test LD-RIPA wykonywano rutynowo u wszystkich chorych na łagodne postaci VWD, a także przy klinicznym podejrzeniu VWD (np. w diagnostyce małopłytkowości). U 8 spośród 21 pacjentów liczba płytek była prawidłowa, u 6 pacjentów graniczna (100–150 000/ul), natomiast stała lub okresowa małopłytkowość była obecna u 7 pacjentów. U dwóch rodzin (4 i 7 osób) wykonano badania genetyczne dzięki współpracy z ośrodkiem w Hamburgu, w których to badaniach wykazano obecność mutacji w obrębie genu czynnika vW, znanych wcześniej jako mutacje sprawcze typu 2B VWD. U pozostałych 10 osób nie można jednoznacznie wykluczyć rzekomej VWD, ponieważ nie wykonywano mieszanego testu LD-RIPA. Dobra odpowiedź hemostatyczna na koncentrat FVIII/vWF u czterech spośród tych 10 osób silnie przemawia jednak za typem 2B.

Przypadek 1

Do poradni zgłosił się 76-letni pacjent z rozpoznaną w 46. roku życia łagodną hemofilią A (FVIII 27%). Na podstawie obrazu klinicznego (skaza skórna i krwawienia śluzówkowe w wywiadzie), małopłytkowości 60–100 000/ul oraz obecności krwawień i umiarkowanej ma-

łopłytkowości (50–120 000/ul) u licznych krewnych wysunięto podejrzenie typu 2B choroby von Willebranda. Wykonano niezbędne badania diagnostyczne, których interpretację utrudniało jednak aktywne, przewlekłe zapalenie wątroby typu B (Alt 281 j./l). Przedłużenie PT, niewielką hipofibrynogemię oraz częściowo również małopłytkowość należało przypisać WZW C. Aktywność czynnika VIII wyniosła 102%, aktywność czynnika vW 112%. Test LD-RIPA był jednak dodatni (agregacja 70% przy stężeniu ristocetyny 0,5 mg/ml przy 106 000/ul płytek w osoczu ubogopłytkowym), co dawało podstawy do rozpoznania typu 2B VWD lub rzekomej VWD. Aktywność FVIII i vWF uznano za wyraz przewlekłego stanu zapalnego. Do poradni zaproszono również krewnych pacjenta, rozpoznając u 7 spośród 8 z nich ten sam defekt hemostazy. Aktywność vWF i FVIII była > 100% u 70-letniej siostry pacjenta, obciążonej internistycznie, natomiast wyraźnie obniżona u pięciu młodszych członków rodziny. Liczba płytek była prawidłowa u trzech osób. Wszyscy (poza zdrową wnuczką) wykazywali cechy skazy skórnej i śluzówkowej. Analiza molekularna wykazała mutację typową dla typu 2B VWD: 4022G > A R1341Q, ekson 28.

Przypadek 2

W Klinice Ginekologii hospitalizowano pacjentkę w 33. tygodniu pierwszej ciąży, z liczbą płytek 17 000/ul oraz zagrażającym porodem przedwczesnym. Pacjentka miała rozpoznany w przeszłości typ 1 VWD (vWFAg 19%, FVIII 38%). Od miesiąca otrzymywała 60 mg/d. Encortonu z powodu małopłytkowości (bez efektu). Po przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych liczba płytek wzrosła z 17 000/ul do 38 000/ul. Podanie IVIG w dawce 0,5 g/kg przez 3 dni nie przyniosło efektu. Liczba płytek przed ciążą wynosiła 242 000/ul, w ciąży spadała systematycznie od 4. tygodnia (131, 119, 79, 53, 47 000/ul). Szczegółowy wywiad wykazał historię okresowej małopłytkowości (98 000/ul w 5. rż. oraz 38 000/ul w 26. rż.). U siostry i siostrzeńca pacjentki, mieszkających na stałe w Niemczech, rozpoznano typ 2A VWD.

W diagnostyce różnicowej małopłytkowości u pacjentki brano pod uwagę współistnienie ITP oraz wpływ powikłań położniczych (stanu przedzrucawkowego). W 36. tygodniu ciąży wykonano pilne cięcie cesarskie z powodu pełnoobjawowego zespołu HELLP oraz odchylenia w zapisie KTG. Liczba płytek w dniu porodu wyniosła

73 000/ul (po przetoczeniu 3 j. KKP). Aktywność czynników krzepnięcia wynosiła: FVIII 214%, R:Cof 312% (bez substytucji). Po porodzie doszło jednak do masywnego krwawienia i wstrząsu hipowolemicznego. Po licznych przetoczeniach składników krwi oraz 7,2 mg NovoSeven, jak również reoperacji i ewakuacji krwiaka stan pacjentki ustabilizował się. Ustąpiły również cechy zespołu HELLP. W ciągu kilku tygodni po porodzie liczba płytek wzrosła samoistnie do 160 000/ul, a aktywności czynników spadły: FVIII 49,55%, RCof 11,84%, vWFAg 59,55%.

U córki po porodzie stwierdzono małopłytkowość 36 000/ul i rozpoznano VWD (FVIII 99,7%, RCof 21,34%, vWFAg 35,74%). Małopłytkowość utrzymywała się przez kilka miesięcy, przy czym w 1. miesiącu życia podawano kilkakrotnie KKP, uzyskując wzrost liczby płytek. Stosowano również IVIG oraz glikokortykosteroidy, bez wpływu na liczbę płytek.

Z przyczyn logistycznych w okresie okołoporodowym nie wykonano u pacjentki ani u dziecka testu LD-RIPA. Poproszono lekarza prowadzącego w Niemczech o wykonanie testu u siostrzeńca, w efekcie czego uzyskano potwierdzenie typu 2B. U pacjentki wykonano test LD-RIPA dwa miesiące po porodzie: agregacja pod wpływem 0,5 mg/ml ristocetyny wyniosła 20% (przy 1,5 mg/ml ristocetyny 90%). Analiza molekularna wykazała mutację typową dla typu 2B VWD (3916C > T R1306W, ekson 28).

Podsumowanie

Trudności diagnostyczne w typie 2B VWD mogą mieć różne przyczyny. U części chorych dominującym objawem może być małopłytkowość, a aktywności czynników VIII i vW może pozostawać w normie z powodu wieku i chorób towarzyszących. Niekiedy pacjent w dotychczasowych badaniach krwi nie miał stwierdzonej małopłytkowości i ujawnia się ona dopiero po operacji, porodzie lub w innej sytuacji, gdy diagnostyka różnicowa jest utrudniona. Źródłem pomyłek diagnostycznych może być również przypisywanie małopłytkowości innemu stanom, na przykład ciąży, chorobom wątroby lub małopłytkowości autoimmunologicznej. Istotnym czynnikiem ograniczającym rozpoznawanie typu 2B VWD jest ponadto słaba dostępność testu LD-RIPA.

Adres do korespondencji: lek. Joanna Zdziarska, Klinika Hematologii *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie