

Sprawozdanie z Kongresu *International Society on Thrombosis and Haemostasis*

Kioto (Japonia), 23–28 lipca 2011 roku

Anna Klukowska

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Omówienie wybranych zagadnień

W dniach 23–28 lipca 2011 roku w Kioto (Japonia) odbył się 23. Kongres *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH). Kongres odbył się zgodnie z planem, lecz dyskusje nad miejscem były bardzo burzliwe w związku z tragicznymi wydarzeniami marcowymi, kiedy to północno-wschodnią Japonię dotknęło największe od 140 lat trzęsienie ziemi. W wyniku tej tragedii zginęło ponad 20 000 ludzi, uszkodzona została elektrownia jądrowa Fukushima i nastąpiło skażenie promieniotwórcze okolicznych terenów. Komitet organizacyjny stwierdził jednak, że odległe o około 800 kilometrów Kioto wolne jest od zagrożenia promieniowaniem i ostatecznie podjął decyzję, że pierwotna lokalizacja Kongresu nie ulegnie zmianie.

Przed rozpoczęciem Kongresu odbyło się tradycyjnie coroczne 57. spotkanie Naukowego i Standaryzacyjnego Komitetu ISTH.

Do Kioto przyjechało przeszło 4400 uczestników z ponad 70 krajów, jednak wielu naukowców oraz firm farmaceutycznych odwołało swój przyjazd. Kongres odbywał się w centrum konferencyjnym o ciekawej architekturze, położonym w pięknych ogrodach, a organizatorzy dołożyli wszelkich starań, aby zapewnić wysoki poziom naukowy oraz nadać wspaniałą oprawę sesjom i spotkaniom/wydarzeniom towarzyskim. Udało im się to doskonale.

Dla autorki najbardziej interesujące były zagadnienia dotyczące hemofilii.

Donna DiMichele (SA-TH-001) przedstawiła stan wiedzy na temat **wywoływania tolerancji immunologicznej** (ITI, *immune tolerance induction*) u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem czynnika VIII lub IX. Podstawowym czynnikiem wpływającym na skuteczność immunotolerancji jest genotyp czynnika VIII. Większą skuteczność ITI (81%) stwierdzano u chorych dobrze odpowiadających na bodziec antygenowy z mutacją czynnika VIII, związaną z mniejszym ryzykiem powstania inhibitora niż u chorych z mutacją większego ryzyka powstania inhibitora (47%). Do mutacji większego ryzyka powstania inhibitora należą duże delecje, inwersje oraz mutacje nonsensowne w obrębie genu czynnika VIII, które powodują brak białka czynnika VIII, tak zwane *null*-mutacje. Mutacje mniejszego ryzyka obejmują zaburzenia punktowe genu czynnika VIII prowadzące do powstania nieaktywnego białka. Wniosek taki był wynikiem

włoskiego badania o akronimie PROFIT i międzynarodowego badania ITI (I-ITI). Na podstawie metaanalizy badań Międzynarodowego Rejestru Tolerancji Immunologicznej (IITR, *International Immunology Tolerance Register*) i Północnoamerykańskiego ITR (NAITR, *North American ITR*) stwierdzono, że u pacjentów z historycznym maksymalnym stężeniem inhibitora czynnika VIII mniejszym niż 200 j.B./ml i stężenie w czasie rozpoczęcia ITI mniejszym niż 10 j.B./ml (tzw. pacjent „dobrego ryzyka”) wielkość codziennej dawki czynnika VIII nie ma wpływu na wynik końcowy ITI. Według NAITR dobry wynik osiągnęto szybciej przy dawce czynnika VIII większej lub równiej 50 j./kg. Ostatnio zakończono randomizowane badanie I-ITI prowadzone w 55 ośrodkach z udziałem 134 pacjentów chorych na hemofilię A z inhibitorem „dobrego ryzyka”. Celem badania była ocena skuteczności ITI oraz czasu do jej osiągnięcia przy stosowaniu 2 dawek czynnika

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Anna Klukowska, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM, ul. Marszałkowska 24, 00–576 Warszawa

VIII, 200 j./kg mc. i 50 j./kg mc. 3 razy w tygodniu przez 33 miesiące. Wyników jeszcze nie opublikowano.

W badaniu o akronimie RESIST aktualnie prowadzonym przez Gringeri i Ewing z udziałem pacjentów z inhibitorem złego ryzyka (historyczne stężenie inhibitora > 200 j.B./ml i > 10 j.B./ml w czasie rozpoczęcia ITI) i zastosowaniem czynnika VIII w dawce 200 j./kg mc., chorych losowo przydzielono do jednej z 2 grup: leczenie czynnikiem VIII rekombinowanym lub osoczopochodnym zawierającym czynnik von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*).

W 3 niezależnych grupach (Panel Europejskiego Konsensusu [ECP, *European Consensus Panel*], Panel Międzynarodowego Konsensusu [ICP, *International Consensus Panel*] oraz Organizacja Lekarzy Ośrodków Leczenia Hemofilii Wielkiej Brytanii [UKHC-DO, *The United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation*]) niezależnie opracowano rekomendacje dotyczące postępowania z chorymi na hemofilię powikłaną inhibitorem o wysokim stężeniu (> 5 j.B./ml). Rekomendacje są następujące:

- należy rozpocząć ITI wkrótce po potwierdzeniu wykrycia inhibitora;
- należy odroczyć rozpoczęcie ITI do uzyskania stężenia inhibitora < 10 j.B./ml;
- brak wystarczających podstaw do zalecania określonej dawki początkowej czynnika VIII w ITI.

Ponadto, zgodnie z zaleceniami UKHC-DO i ICP, należy unikać stosowania koncentratów czynnika VIII oraz preparatów omijających, nie wywołujących reakcji anamnesticznej w leczeniu krwawień w okresie odroczenia ITI. Panel Międzynarodowego Konsensusu dodaje, że ITI należałoby rozpocząć przy stężeniu inhibitora > 10 j.B./ml, jeżeli utrzymuje się ono przez okres dłuższy niż 1–2 lata od wykrycia inhibitora lub towarzyszą mu ciężkie bądź zagrażające życiu krwawienia.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ITI, jak również optymalnej profilaktyki krwawień w czasie ITI, niezbędne są dalsze perspektywne i obserwacyjne badania kliniczne. Wynik retrospektywnego kilkoosrodkowego badania (P-MO-193) dotyczącego skuteczności ITI przy użyciu koncentratu rekombinowanego czynnika VIII o cząsteczce pełnej długości, którym objęto 51 pacjentów z ciężką postacią hemofilii A i inhibitorem w stężeniu powyżej 5 j.B./ml w wieku poniżej 8 lat w chwili rozpoczęcia ITI, wykazał, że skuteczność jest porównywalna do wyników innych badań. Skuteczność była najwyższa (93%) u pacjentów, gdy ITI rozpoczęto przy stężeniu inhibitora poniżej 10 j.B./ml i powyżej 5 j.B./ml w ciągu roku od jego wykrycia. Skuteczność oceniono na 79%, jeśli uwzględniono wyłącznie czas rozpoczęcia ITI do roku od wykrycia inhibitora. Najniższą skuteczność odnotowano przy stężeniu inhibitora powyżej 100 j.B./ml w momencie rozpoczęcia ITI (25%). Skuteczność ITI u wszystkich włączonych do badania pacjentów wyniosła 69%. Wynik pozytywny ITI uzyskano po 1,4 roku (mediana). U wszystkich włączonych do badania chorych na hemofilię ITI prowadzono przez 1,8 roku (mediana).

Prezentowano badanie (O-TH-077) pokazujące różnice w leczeniu dzieci chorych na hemofilię w 21 różnych krajach europejskich. Sposób leczenia zależy głównie od liczby jednostek czynnika VIII przypadającej na mieszkańca danego kraju. W krajach, w których liczba ta jest mniejsza niż 2 jednostki/mieszkańca zagrożenie krwawieniem jest duże, a wskaźnik ortopedyczny określający stopień zniszczenia stawów wynosi 10,6. Natomiast w krajach, w których jest wyższy niż 5 jednostek/mieszkańca ortopedyczny wskaźnik jest niski i wynosi 1,4. Leczenie profilaktyczne stosowano u 54% chorych. Czynnikiem VIII osoczopochodnym otrzymywało 44,8% dzieci, a czynnikiem rekombinowanym — 42,9%. Jednak zróżnicowanie między poszczególnymi regionami i krajami było znaczne.

W wieloosrodkowym badaniu europejskim (O-MO-077) analizowano przypadki pacjentów w wieku 18–54 lat (mediana: 36 lat) chorych na łagodną postać hemofilii (INSIGHT study), których leczono w 34 ośrodkach w latach 1980–2010. Takich chorych zazwyczaj leczy się po raz pierwszy z powodu krwawień pourazowych lub zabiegów chirurgicznych w wieku 10 lat (mediana), a liczba krwawień wynosi 19 (mediana). Częstość występowania inhibitora w tej grupie chorych wynosi 4%, inhibitor pojawia się w wieku późniejszym (37 lat; mediana), a długość leczenia przed pojawieniem się inhibitora jest większa (25 dni; mediana) niż u chorych z ciężką postacią hemofilii A. Zakażenia wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) obserwowano niemal wyłącznie u pacjentów urodzonych przed 1990 rokiem, odpowiednio u 2%, 11% i 32%. W okresie obserwacji zmarło 5% pacjentów w wieku 61 lat (mediana). U połowy z nich przyczyną śmierci była znana i wśród własnie tej połowy (24%) wiązała się z zakażeniem HIV lub wirusem zapalenia wątroby. Śmiertelność wśród pacjentów z łagodną postacią hemofilii i z inhibitorem (O-TU-126) była 4-krotnie wyższa niż u pacjentów bez inhibitora. W obu grupach najczęstszą przyczyną śmierci były nowotwory — 32%, zakażenia wirusowe: HIV i HCV — 27% oraz krwawienia śródczaszkowe — 22%.

W badaniu szwedzkim (P-MO-521) z udziałem wszystkich zarejestrowanych chorych na hemofilię, chorobę von Willebranda (VWD, *von Willebrand disease*) i nosicieli hemofilii postawiono pytanie o przeżywalność chorych w tych grupach w porównaniu z ogólną populacją Szwecji. Wykazano, że w ponad 30-letnim okresie ryzyko zgonu/śmierci było znacząco wyższe u chorych na hemofilię, nie różniło się natomiast u pacjentów z VWD czy nosicieli hemofilii. Poddano ocenie wpływ profilaktyki (O-TH-078) na stawy i jakość życia dorosłych chorych na hemofilię Szwedów urodzonych w latach 1932–1992. Podzielono ich na 2 grupy; w jednej rozpoczęto profilaktykę poniżej 3. roku życia, w drugiej zaś powyżej 3. roku życia. Stan stawów u pacjentów grupy pierwszej był zdecydowanie lepszy, obserwowano mniejszą roczną liczbę krwawień, a chorzy cieszyli się lepszym zdrowiem fizycznym i aktywnością spo-

leczną. Potwierdza to jeszcze raz, że wczesne rozpoczęcie profilaktyki chroni chorych na ciężką postać hemofilii przed artropatią hemofilową i poprawia jakość ich życia.

Badacze kanadyjscy (O-TH-076) przeprowadzili analizę praktyk leczniczych stosowanych u chorych na hemofilię A, zarówno dzieci, jak i dorosłych otrzymujących profilaktyczne przetoczenia czynnika VIII w warunkach domowych. Ankiety wysłano do 419 pacjentów z 25 ośrodków; odpowiedzi uzyskano od 46% chorych. Poniżej 18 lat miało 54% respondentów. Wśród dzieci w wieku 6–11 lat aż 11% potrafiło podać sobie czynnik VIII przy niewielkiej pomocy rodziców. W grupie 12–17-latków 67% młodzieży wykonywało infuzje samodzielnie, a 17% przy niewielkiej pomocy. Regularną profilaktykę stosowało 82% chorych na ciężką hemofilię A i 29% z łagodną i umiarkowaną hemofilią A. Wszystkie dzieci poniżej 12. roku życia otrzymywały profilaktyczne przetoczenia, 90% chorych w wieku 12–17 lat, 63% chorych w wieku 18–30 lat, a powyżej 30 lat leczenie profilaktyczne otrzymywało już tylko 55% pacjentów. Najczęściej czynnik VIII podawano co 2. dzień (35%), następnie 3 razy w tygodniu (26%), 2 razy w tygodniu (22%) i raz w tygodniu (10%) głównie w grupie bardzo małych dzieci. Zamiarem autorów jest większe zainteresowanie dorosłymi chorymi na hemofilię w aspekcie wpływu przerwania profilaktyki na stan ich zdrowia.

Skazy płytkowe to drugie zagadnienie, któremu autorka chciałaby poświęcić nieco uwagi.

Roberto Stasi z Wielkiej Brytanii przedstawił wykład na temat patofizjologii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (SY-TU-001). Przyczyną obniżonej liczby płytek krwi są przeciwciała niszczące płytki oraz zakłócanie/hamowanie procesu wytwarzania płytek w megakariocytach. Dotychczas nie wyjaśniono przyczyny mniejszej tolerancji przeciwciał i ich produkcji, ale zapewne istotną rolę odgrywają zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne. Specyficzne przeciwciała skierowane są przeciw epitopom GPIIb/IIIa, rzadziej GPIb/IX i wytwarzane są przez pewną liczbę klonalnych limfocytów B. Również nieprawidłowości limfocytów T są istotne w patofizjologii tej choroby. Przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*) charakteryzuje się uszkodzeniem czynności regulacyjnej komórek T. Wykazano ponadto, że cytotoksyczne limfocyty T powodują niszczenie płytek krwi *in vitro* i prawdopodobnie mogą hamować wytwarzanie megakariocytów.

David Kuter prezentował nowe leki stosowane w leczeniu ITP (SY-TU-003). Są one agonistami receptora trombopoetyny (TPO) zwiększającymi produkcję płytek krwi. Znane są 2 takie leki: romiplostym i eltrombopag. Romiplostym jest peptydem wbudowanym w strukturę IgG i wiąże się w tym samym miejscu receptora TPO, jak naturalna TPO. Natomiast eltrombopag jest małą cząsteczką wiążącą się w miejscu transbłonowym. Leki zwiększają liczbę płytek u ponad 80% pacjentów. Długoterminowe stosowanie tych leków jest skuteczne i utrzymuje liczbę płytek na poziomie hemostatycznym. Ich wadą

jest to, że po przerwaniu leczenia spada liczba płytek krwi, rośnie ryzyko pojawiania się włókien retikuliny w szpiku (< 10% pacjentów) oraz następuje możliwość zwiększenia liczby blastów (< 10% chorych). Oba preparaty są dobrą alternatywą dla pacjentów z przeciwwskazaniem do usunięcia śledziony lub u których po splenektomii nie uzyskano remisji.

Trzecim zagadnieniem, szeroko omawianym przez badaczy z różnych ośrodków, były **problemy związane ze zmianami zakrzepowo-zatorowymi**. Wiele badań poświęcono nowemu preparatowi przeciwzakrzepowemu o nazwie rivaroksaban. Stosowano ten lek u chorych z migotaniem przedsionków (O-MO-032) i oceniano jego skuteczność w zapobieganiu udarowi mózgu w porównaniu z warfaryną. Rivaroksaban jest bezpośrednim antagonistą czynnika Xa podawanym doustnie; stanowi alternatywę dla warfaryny. Było to badanie randomizowane przeprowadzone wśród 1280 pacjentów japońskich. Stwierdzono, że lek jest bezpieczny i skuteczny w zapobieganiu udarowi i w porównaniu z warfaryną wypada dobrze.

W badaniu o akronimie MAGELLAN (O-MO-034) porównywano również skuteczność działania rivaroksabanu ze skutecznością działania enoksaparyny w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z ostrymi chorobami zapalnymi i infekcyjnymi. Pacjentów przydzielono do 2 grup: otrzymujących rivaroksaban przez 35 ± 4 dni oraz otrzymujących enoksaparynę przez 10 ± 4 dni. Pierwotnym punktem końcowym skuteczności było wystąpienie zakrzepicy objawowej lub bezobjawowej, a pierwotnym punktem końcowym bezpieczeństwa było krwawienie. Randomizowano ponad 8000 chorych. Rivaroksaban okazał się lekiem bardziej skutecznym w zapobieganiu zakrzepicy niż enoksaparyna, co było szczególnie widoczne wśród chorych powyżej 75. roku życia z ostrymi chorobami zapalnymi i infekcyjnymi. Większą skuteczność enoksaparyny obserwowano tylko w grupie chorych na nowotwory; enoksaparyna okazała się bezpieczniejsza niż rivaroksaban. W badaniu doświadczalnym *in vitro* (O-MO-088) autorzy wykazali możliwość stosowania rivaroksabanu, jako potencjalnego leku alternatywnego u chorych z małopłytkowością indukowaną heparyną (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*).

Badano również możliwość stosowania rivaroksabanu u dzieci (na razie w próbie *in vitro*; P-TU-159). Próbkę osocza pobierano od zdrowych niemowląt, dzieci i osób dorosłych, zbierano w grupach wiekowych i badano z różnymi stężeniami rivaroksabanu. Podawanie rivaroksabanu miało niewielki wpływ na czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*), czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*), anty-Xa związane z wiekiem (wyjątek stanowiły noworodki). U noworodków obserwowano znaczące wydłużenie PT, w mniejszym stopniu APTT w porównaniu z innymi grupami wiekowymi. Zanim rivaroksaban zostanie dopuszczony do leczenia dzieci konieczne są badania farmakokinetyczne i ocena skuteczności.

W dużym holenderskim badaniu epidemiologicznym (O-MO-097) analizowano grupę chorych na zakrzepicę i oceniano częstość nawrotów tej choroby. Nawrót zakrzepicy stwierdzono u 699 osób spośród 4956 z pierwszym epizodem. Kumulacyjna częstość występowania nawrotów w ciągu analizowanego okresu 5 lat wynosiła 11,5%. U pacjentów cierpiących na zatorowość płucną nawroty występowały częściej niż nawroty u pacjentów z zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych. U mężczyzn nawroty zakrzepicy występowały 2 razy częściej niż u kobiet. U dzieci oceniano działanie 2 leków z grupy doustnych antykoagulantów, fenprokumonu i acenokumarolu (P-TU-411) w celu ustalenia dawki początkowej i podtrzymującej oraz określenia skuteczności i bezpieczeństwa leków. Doustne antykoagulanty coraz częściej stosowane są nawet u małych dzieci. W celu osiągnięcia docelowego międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) średnia dawka wynosiła $0,23 \pm 0,17$ mg/kg dla fenprokumonu u niemowląt, $0,11 \pm 0,05$ u dzieci od 1–5 lat, $0,14 \pm 0,08$ u dzieci od 6–12 lat i $0,09 \pm 0,04$ u dzieci od 13–18 lat. Dawki acenokumarolu były niższe i wynosiły odpowiednio $0,16 \pm 0,10$; $0,10 \pm 0,02$; $0,07 \pm 0,01$ i $0,05 \pm 0,02$ mg/kg. W ciągu tygodnia docelowy INR osiągnęło 78,5 i 63,3% pacjentów leczonych odpowiednio fenprokumonem i acenokumarolem. Śred-

nia dawka fenprokumonu w celu utrzymania docelowego INR wynosiła odpowiednio $0,15 \pm 0,08$; $0,06 \pm 0,01$; $0,05 \pm 0,02$ i $0,03 \pm 0,01$ mg/kg, a dla acenokumarolu odpowiednio $0,12 \pm 0,06$; $0,07 \pm 0,03$; $0,09 \pm 0,07$ i $0,05 \pm 0,02$ mg/kg w 4 wyżej podanych grupach wiekowych. Im młodszy pacjent, tym więcej wymagał testów i zmian dawkowania leków, aby utrzymać docelowy INR.

W badaniu kanadyjskim (P-WE-384) określono czynniki wpływające na wystąpienie zakrzepicy u dzieci z nowotworem. Analizowano pacjentów z objawową zakrzepicą pojawiającą się w trakcie leczenia nowotworu. Grupę kontrolną stanowiły dzieci z tego samego ośrodka, które zakrzepicy nie przeżyły. Wykonywano badania czynników prozakrzepowych, takich jak czynnik V typu Leiden, mutacja protrombiny G20210A, MTHFR A1298C i C677T, PAI-1 4G/5G, stężenia w osoczu Lp(a), białka C, białka S, anytrombiny (AT) i czynnika VIII. Nie stwierdzono związku zakrzepicy z rozpoznaniem nowotworu lub polimorfizmów czynnika V Leiden, mutacji protrombiny G20210A, PAI-1 4G/5G, MTHFR C677T lub stężenia Lp(a), białka C, białka S i AT. Zidentyfikowano 4 niezależne czynniki ryzyka związane z objawową zakrzepicą żył głębokich u dzieci z nowotworem: wiek w czasie rozpoznania nowotworu, stężenie czynnika VIII, MTHFR A1298C i leczenie asparaginazą.

Podczas Kongresu ISTH poruszono wiele interesujących tematów i często trudno było wybrać jedną z toczących się równolegle sesji. Na zewnątrz był upał lekko łagodzony wiatrem, piękne ogrody ze wspinalną roślinnością oraz liczni zapracowani Japończycy.

Źródła w kolejności cytowania:

1. DiMichele D.M. SA-TH-001. Immune tolerance induction in hemophilia: Evidence and the way forward.
2. Rivard G.E. i wsp. P-MO-193. Immune tolerance induction in hemophilia a patients with inhibitors by treatment with recombinant factor viii (in fact): a retrospective non-interventional study.
3. Ljung R. i wsp. O-TH-077. Differences in the care of children with haemophilia in Europe.
4. Eckhardt C. i wsp. O-MO-077. Not mild at all: viral infections (HIV, HBV, HCV) are present in over one third of 2600 mild and moderate hemophilia a patients and cause 24% of the observed 30-year mortality.
5. Eckhardt C. O-TU-126. Inhibitor development in mild and moderate hemophilia a seems to be associated with an increased mortality risk.
6. Henriksson K.M. i wsp. P-MO-521. Survival among 5118 patients with bleeding disorders compared to matched controls in Sweden: results from a cohort register study.
7. Khawaji M. i wsp. O-TH-078. Life-long prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia shows a beneficial effect on orthopaedic outcomes and quality of life.
8. Teitel J. i wsp. O-TH-076. Practice patterns of canadian children and adults with hemophilia a (HA) who are on prophylactic home infusion of factor VIII (FVIII).
9. Stasi R. SY-TU-001. Pathophysiology of primary immune thrombocytopenia.
10. Kuter D.J. SY-TU-003. TPO mimetics in ITP.
11. Hori M. i wsp.; on behalf of the J-ROCKET AF Study Investigators. O-MO-032. J-ROCKET AF: the safety and efficacy of rivaroxaban for prevention of stroke in japanese patients with non-valvular atrial fibrillation.
12. Cohen A.T. i wsp. O-MO-034. Rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients: magellan subgroup analyses.
13. Krauel K. i wsp. O-MO-088. Rivaroxaban as a potential alternative anticoagulant in patients with heparin-induced thrombocytopenia.
14. Attard A. i wsp. P-TU-159. Rivaroxaban response in children.
15. Flinterman L.E. i wsp. O-MO-097. Recurrent venous thrombosis: incidence and characteristics in a large cohort of VT patients (mega study).
16. van Ommen C.H. i wsp. P-TU-411. Phenprocoumon and acenocoumarol treatment in pediatric patients.
17. Mitchell L.G. i wsp. P-WE-384. A prediction model for thrombosis risk in childhood cancer patients.