

HEMOFILIJNA NA KLINICI ZA DJEČJE BOLESTI KBC SPLIT: PREVENCIJA KRVARENJA

SRĐANA ČULIĆ, LENA OZRETIĆ, DUBRAVKA KULJIŠ, VIŠNJA ARMANDA *

Hemofilija je nasljedni poremećaj krvarenja kod kojeg nedostaje čimbenik zgrušavanja VIII ili IX. Liječi se nadomjesno čimbenikom VIII ili IX. Hemofilija A je najčešća i iznosi 70% svih urođenih koagulopatija. Na Klinici za dječje bolesti KBC Split od 1.1.2003. do 15.2.2008. evidentirano je 28 hemofilijara, 21 s hemofilijom A (75%), a 7 s hemofilijom B (25%). Blagi oblik (38%) imalo je 8 bolesnika s hemofilijom A, 6 umjereni (29%), a 7 teški oblik bolesti (33%). Umjereni oblik hemofilije B imala su 2 bolesnika (29%), a 5 teški (71%). Na mjesečnoj profilaksi bilo je 12 (42%) bolesnika, 6 s teškim oblikom hemofilije A (67%), a 3 (33%) s teškim oblikom hemofilije B. Djeca su liječena ambulantno ukupno 649, u prosjeku 6 dana, najčešće zbog krvarenja skočnog zgloba, lakta, epistakse i koljena. Djeca s hemofilijom su hospitalizirana 17 puta, 79% s hemofilijom A, a 21% s hemofilijom B, najčešće zbog traume glave, prednje torakalne stijenke i zglobova. Bolničko liječenje je trajalo u prosjeku 8 dana. Inhibitori nisu registrirani ni kod jednog djeteta, dok je dvoje djece razvilo blaži stupanj hemofilijske artropatije.

Deskriptori: HEMOFILIJNA A – komplikacije, farmakoterapija; HEMOFILIJNA B – komplikacije, farmakoterapija; HEMARTROZA – prevencija; FAKTORI ZGRUŠAVANJA KRV – terapijska uporaba, primjena i doziranje

UVOD

Hemofilija je spolno vezana nasljedna bolest krvarenja kod koje nedostaju čimbenici krvarenja VIII kod hemofilije A i IX kod hemofilije B. Oba oblika hemofilije su recesivna i gen se nalazi na kromosomu X. Prvi zapisi o hemofiliji stari su više od 1800 godina i potječu iz Talmuda. U 2. stoljeću naše ere židovski vjerski vođe rabini donijeli su zakon kojim se zabranjuje obrezivanje dječaka čije je dvoje starije braće iskrvarilo prilikom tog obreda. Hemofilija se javlja u svim dijelovima svijeta, bez obzira na etničku pripadnost (1).

Hemofilija A se javlja kod jednog na 5000 – 7000 muške djece, hemofilija B

kod jednog od 25000 – 30000 muške djece. Oko 30% osoba hemofiliju nije dobilo preko gena njihovih roditelja nego zbog mutacije *de novo* (2).

Ako je otac hemofilijar, a majka nije, njihovi sinovi neće naslijediti hemofiliju, ali će sve njihove kćeri biti nositeljice gena za hemofiliju. Žene nositeljice gena za hemofiliju mogu prenijeti taj gen na svoju djecu. Kad je majka nositeljica, a otac nema hemofiliju, 50% muške djece će imati hemofiliju, a 50% ženske djece će biti nositeljice gena za hemofiliju.

Hemofilija je najčešći nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi. Hemofilija A je pet puta češća od hemofilije B i čini 80% - 85% svih slučajeva hemofilije (3). Bolest se klinički manifestira prekomjernim krvarenjem u različite dijelove tijela. Kod teškog oblika bolesti dominiraju opetovana bolna krvarenja u zglobove i hematomi u mišićima, koji s vremenom progrediraju u tipične deformitete i invalidnost.

Simptomi u hemofiliji A i B su identični, pa se one klinički ne mogu razliko-

vati, osim što su krvarenja kod hemofilije B nešto blaža. Najčešći simptomi su: krvarenja u kožu, modrice, krvarenja u mišiće i zglobove, osobito koljena, laktove i gležnjeve, spontana krvarenja (iznenadna krvarenja unutar tijela iz nejasnog razloga), produljena krvarenja nakon ozljede, vađenja zuba ili operacije i dulje krvarenje nakon traume, osobito nakon povrjede glave.

Sklonost krvarenju kod pojedine osobe ovisi o količini čimbenika zgrušavanja koji nedostaje. U tablici 1 navedene su koncentracije čimbenika zgrušavanja u serumu i sklonost krvarenju.

Bolest se klasificira prema razini čimbenika zgrušavanja FVIII/FIX na *teški oblik* s razinom čimbenika FVIII/FIX < 1%, *umjereni oblik* 1 - 5 % i *blagi oblik* > 5 - 50 % (tablica 2) (3).

Najviše pozornosti zahtijevaju djeca s teškim oblikom hemofilije, kod kojeg je postotak čimbenika zgrušavanja manji od 1 % zbog učestalih spontanijih krvarenja u zglobove. Oko 70% bolesnika

* Klinika za dječje bolesti KBC Split, 21 000 Split, Spinčićeva 1

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Srđana Čulić, Klinički odjel za hematologiju, onkologiju, imunologiju i medicinsku genetiku, Klinike za dječje bolesti KBC Split, 21 000 Split, Spinčićeva 1, E-mail: srdjana.culic@st.htnet.hr

Tablica 1. Sklonost krvarenju u odnosu na koncentraciju čimbenika zgrušavanja u serumu
Table 1. Tendency to bleed in relation to the concentration clotting factors in serum

Koncentracija čimbenika zgrušavanja % Concentration of clotting factors %	Epizode krvarenja/ Episodes of bleeding
50 - 100 %	Nema krvarenja/No bleeding
25 - 50 %	Krvarenje nakon teške traume/ Bleeding after severe trauma
5 - 25 %	Nakon kirurških zahvata i nakon manje traume/ After surgery or minor trauma
1 - 5 %	Teška krvarenja nakon male traume/ Severe bleeding after minor trauma
<1 %	Spontana krvarenja u zglobove i mišiće/ Spontaneous bleeding in joints and muscles

čenja zglobova. Najčešća su krvarenja u zglobove (45%), mišićno tkivo, listove, nadlaktice (10% - 20%), središnji živčani sustav (< 5%), ostalo (5 - 10%). Zglobovi s najčešćim krvarenjem su koljeno 45%, lakat 30%, skočni zglob 15%, rame 3%, ručni zglob 3%, kuk 2% i ostali 2%. Ako se krvarenje u zglob ponavlja, nastaje trajna degeneracija i erozija hrskavice s posljedičnom hemofilijom artropatijom. Oštećenja mogu zahvatiti i zglobnu kapsulu.

Bolesnik s razinom FVIII ili FIX < 1%, podložan je teškim krvarenjima. Prva se epizoda javlja obično prije 18. mjeseca života. Manje ozljede već dovode do opsežnih krvarenja u tkiva i u zglobove. Krvarenje u bazu jezika s kompresijom dišnih putova može izravno ugroziti život i nalaže hitno i obilno nadoknađivanje nedostatnog čimbenika. Kako bi se preduhitriло intrakranijsko krvarenje, svaka povreda glave zahtijeva nadomjesno liječenje.

čavanja trajnog invaliditeta. Prevenciju krvarenja postižemo primjenom čimbenika zgrušavanja koji nedostaje (FVIII/FIX) (3).

Akutna krvarenja treba liječiti što ranije, po mogućnosti odmah, u bolnici, nadomjesnom terapijom, a kućno liječenje primijeniti samo kod nekomplikiranih blazih ili srednje teških krvarenja. Potrebno je primijeniti čimbenike zgrušavanja prije svake kirurške intervencije i izbjegavati intramuskularne injekcije. Preporuča se i redovita tjeļovježba koja jača mišiće i na taj način povećava zaštitu zglobova (4).

Nadomjesno liječenje je potrebno primijeniti što prije, ili odmah nakon pojave prvih simptoma krvarenja, i to najbolje unutar 2 sata, što se može primijeniti i kod male djece koja mogu registrirati početak krvarenja. Primjena liječenja u ranom stadiju često zaustavlja krvarenje prije oštećenja tkiva.

Ranom primjenom liječenja manje čimbenika je potrebno za zaustavljanje krvarenja, a dijete se brže oporavlja. Tako da hemofilijar treba dobiti nadoknadu odmah, a doza treba da bude prije previsoka nego preniska.

Danas razlikujemo dva glavna pristupa liječenju, a to su:

1. Liječenje "prema potrebi" koje obuhvaća što prije moguću primjenu čimbenika zgrušavanja odmah nakon epizode krvarenja (tablica 3).
2. Profilaksa, tj. redovita primjena čimbenika zgrušavanja radi održavanja minimuma razine i prevencije krvarenja.

Razlikujemo primarnu i sekundarnu profilaksu. Primarna profilaksa se može određivati:

1. Prema dobi: dugotrajno liječenje, počinje prije 2. godine života i prije klinički evidentnog krvarenja u zglobove;
2. Prema prvom krvarenju: dugotrajno liječenje, počinje prije pojave oštećenja zglobova bez obzira na dob.

Profilaksa može biti i sekundarna, što znači da redovita dugotrajna primjena počinje nakon 2. godine života ili nakon pojave oštećenja zglobova, a može biti i kratka kad se primjenjuje isprekidano kratko liječenje radi prevencije krvarenja (5). Osnovni cilj profilakse je održati razine čimbenika u serumu od 1% - 2%, pa možemo primijeniti:

1. Visoke doze: 25-40 IU/kg 3 puta na tjedan, što maksimalno smanjuje krvarenja i štiti zglobove, a primjenjuje se 3 - 4 puta više čimbe-

Tablica 2. Klasifikacija hemofilije prema razini čimbenika VIII/IX
Table 2. Classification of haemophilia according to level of VIII/IX factors

Težina bolesti/ Severity of illness	Aktivnost VIII/IX/VIII/IX Activity	Simptomi/Symptoms	Dob dijagnoze/ Age of diagnosis
Teška/ Severe	<1%	Spontana krvarenja česta, patološko krvarenje nakon minimalne ozljede, operacije ili vađenja zuba/Frequent spontaneous bleeding, pathological bleeding after minor injuries, surgery or tooth extraction	Prva godina života/First year of life
Srednja/ Moderate	1%-5%	Spontana krvarenja rijetka, patološko krvarenje nakon minimalne ozljede, operacije ili vađenja zuba/Rare spontaneous bleeding, after minimal injuries, operation or tooth extraction	Prije 5. ili 6. godine života/ Before 5 th or 6 th year of life
Blaga/ Mild	> 5%-50%	Nema spontanog krvarenja, patološko krvarenje nakon operacija, ozljeda ili vađenja zuba/No spontaneous bleeding, pathological bleeding after operation, injury or tooth extraction	Često u odraslo doba/ Often in adulthood

Tablica 3. Smjernice liječenja "prema potrebi"
Table 3. Guidelines for treatment "as needed"

Krvarenje/ Bleeding	Terapijska aktivnost FVIII/ Therapy FVIII	Doza održavanja razine čimbenika u plazmi/ Dose for maintaining level of factors in plasma
Manje/Minor	20%-40%	10-20 IU/kg; ako treba ponoviti/repeat as necessary
Srednje do jače/ Moderate to severe	30%-60%	15-30 IU/kg; ako treba ponoviti (12-24 h)/repeat as necessary
Jako - ugrožava život, trauma glave/Severe - life threatening. Head trauma	80%-100%	40-50 IU/kg; ponoviti/repeat 20-25 IU/kg svakih 8-12h/every 8-12h
Kirurški zahvat/ Surgery	> 100%	50 IU/kg prije operacije/ before surgery; potvrditi/ establish >100% aktivnost prije operacije/ activity before surgery. Ponoviti/repeat 6-12h/10-14d

ima teški oblik bolesti uz česta spontana krvarenja i ako se ne liječi, kod takve djece nastaje invalidnost zbog teških ošte-

Suvremeni pristup liječenju djece s hemofilijom obuhvaća prevenciju spontanog krvarenja u zglobove radi sprje-

nika nego kod primjene “prema potrebi”;

2. *Srednje/niske doze*: 15-25 IU/kg 2 ili 3 puta na tjedan, gdje je potrošnja čimbenika slična kao i kod primjene “prema potrebi”.

Profilaksu možemo prilagoditi prema individualnom doziranju:

1. *Postupno podizanje doza*: individualno prema bolesniku, ovisno o učestalosti krvarenja u zglobove, 20-40 IU/kg/ na tjedan, zatim 20-40 IU/kg 2-3 puta na tjedan; troši se oko upola manje čimbenika nego kod protokola s visokim dozama;
2. *Farmakokinetičko doziranje*: individualno je i ovisi o bolesnikovim parametrima, potrebno je pronaći dozu koja prevenira pad FVIII ispod 1%-2%.

Kod hemofilije A profilaksu primjenjujemo obično tri puta na tjedan, a kod hemofilije B dva puta na tjedan.

Poseban problem su zahvati i krvarenja u usnoj šupljini. Ona je puna aktivatora plazminogena, koji se nalaze u slini i sluznici, zato su kirurški zahvati unutar usne šupljine zbog fibrinolize rizični i smatramo ih težim. Plazmin u slini neprestano otapa stvoreni ugrušak (fibrinoliza) i krvarenje se ne može zaustaviti. Stoga se kod krvarenja u usnu šupljinu, iz nosa, probavnog sustava preporučuje dati i antifibrinolitike kao što je traneksamična kiselina (eng. *tranexamic acid* - TA) i.v. ili *per os* 15-20 mg/kg 3-6 puta na dan ili ε-aminokapronska kiselina (EACA) i.v. ili *per os* 50-70 mg/kg svaka 4 sata.

Razvoj inhibitornih protutijela na čimbenik VIII veliki je problem u liječenju hemofilije. Pojavljuje se u 15-32 % bolesnika s hemofilijom A, a vrlo rijetko u hemofiliji B (6).

Inhibitorna protutijela su uglavnom IgG klase i vežu se na specifične epitope unutar molekula čimbenika VIII. Klinički se posumnja na razvoj inhibitora kad u bolesnika nema adekvatnog kliničkog odgovora na uobičajenu dozu lijeka. U svim se većim centrima za hemofiliju bolesnici rutinski testiraju na inhibitore najmanje jedan put na godinu i uvijek prije kirurškog zahvata. Testom Bethesda određuje se kvantifikacija inhibitora. Dva su tipa inhibitora: oni niske razine, uglavnom do 5 Bethesda jedinica (eng. *Bethesda units* - BU), u kojih nakon primjene koncentrata FVIII nema naglog porasta titra inhibitora (bolesnici s niskim odgovorom) i one s visokom razinom s

više od 5 BU-a, a uglavnom iznad 10 BU-a (bolesnici s visokim odgovorom) (7).

Bolesnike koji razviju inhibitore, što se događa u 25% djece, liječimo koncentratom aktiviranih čimbenika protrombinskog kompleksa (eng. *factor eight inhibitor bypass activity* - FEIBA) ili rekombinantnim aktiviranim FVII (rFVIIa) koji omogućava i operativne zahvate u bolesnika s visokim titrom inhibitora (8, 9, 10, 11).

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Specifični ciljevi istraživanja ovog rada na Kliničkom odjelu za hematologiju, onkologiju, imunologiju i medicinsku genetiku Klinike za dječje bolesti KBC Split, u razdoblju od 1. 01. 2003. do 1.05.2008. godine bili su: prikazati učestalost hemofilije A i B kod djece, utvrditi zastupljenost hemofilije A i B, utvrditi zastupljenost hemofilije A i B prema težini bolesti, istražiti najčešće manifestacije krvarenja, utvrditi koje je liječenje najčešće primijenjeno, utvrditi broj ambulantnih i bolničkih liječenja i prosječnu dužinu trajanja. Cilj je bio istražiti koliki je broj djece na profilaktičkom liječenju, kod kolikog broja djece su registrirani inhibitori i koliko djece je razvilo hemofilijsku artropatiju.

ISPITANICI, MATERIJALI I METODE

Ispitanici u ovom radu bila su djeca s hemofilijom liječena na Kliničkom odjelu za hematologiju, onkologiju, imunologiju i medicinsku genetiku Klinike za dječje bolesti KBC Split, u razdoblju od 1. 01. 2003. do 1. 05. 2008. godine, kad je ukupno evidentirano 28 djece s hemofilijom. Analizirali smo prikupljene podatke nakon uvida u dokumentaciju, tj. ambulantne kartone i povijesti bolesti ispitanika.

Dijagnoza je postavljena nakon ispitivanja serumske koncentracije čimbenika FVIII/FIX, a bolesnici su svrstani u 3 skupine prema razini serumske koncentracije navedenih čimbenika, i to u teški oblik bolesti kad je razina čimbenika VIII/IX <1%, umjereni kad je razina od 1 do 5% i blagi oblik kad je razina čimbenika >5%.

Ispitanici su liječeni intravenoznom primjenom čimbenika FVIII/FIX. Primjenjivani su rekombinantni čimbenici i pročišćeni koncentрати čimbenika koji nedostaju. Doza je ovisila o djetetovoj tjelesnoj masi, o stupnju težine hemofilije i težini ozljede.

PRIKAZ REZULTATA I STATISTIČKA OBRADA

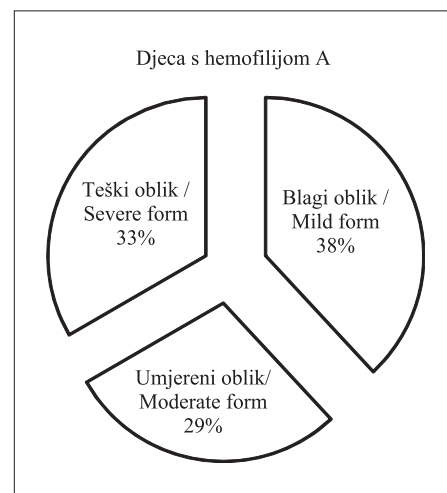
Rezultati su prikazani pomoću grafova i tablica, tako da na optimalan način prikazu statističke podatke i odnose, a prikazani su u postotcima i brojčano.

REZULTATI

U razdoblju od 1. 01. 2003. do 1. 05. 2008. godine na Kliničkom odjelu za hematologiju, onkologiju, imunologiju i medicinsku genetiku KBC Split, evidentirano je 28 hemofilijara, 21 s hemofilijom A (75%), a 7 s hemofilijom B (25%). Od 21-og bolesnika s hemofilijom A njih 8 je imalo blagi, 6 umjereni i 7 teški oblik bolesti (slika 1).

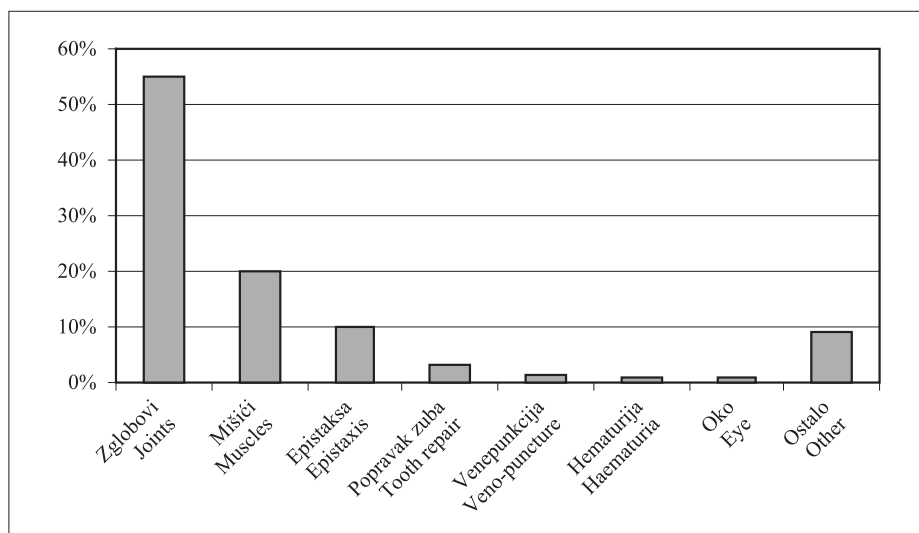
Od 7 bolesnika s hemofilijom B njih dvojica (29%) su imali umjereni oblik bolesti, a njih 5 (71%) teški. Od 28 bolesnika 12 (43%) je bilo na mjesečnoj profilaksi, od toga 8 s teškim oblikom hemofilije A (67%) i 4 (33%) s teškim oblikom hemofilije B. U tom su razdoblju djeca bila ambulantno liječena ukupno 649 dana, najčešće zbog krvarenja u zglobove (140 puta) i mišiće (50 puta) kako je prikazano u postotcima na slici 2. Ambulantno liječenje trajalo je od 1 do 11 dana, u prosjeku 6 dana.

Najčešće su ambulantno liječena djeca s krvarenjem u skočni zglob, zatim lakat, pa koljeno (slika 3). Djeca su u tom istom razdoblju hospitalizirana ukupno 17 puta, a razlozi hospitalizacije prikazani su u tablici 4. Bolničko liječenje je trajalo od 1–29 dana u prosjeku 8 dana. Od ukupnog broja hospitalizacija čak 13 puta (76%)

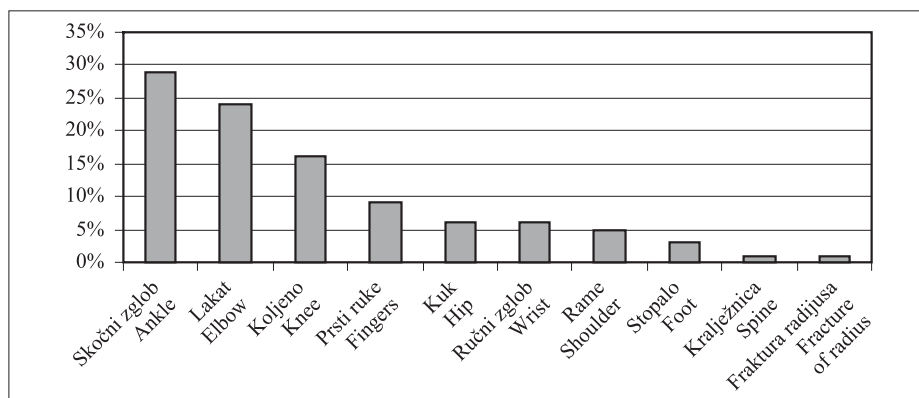


Slika 1. Postotak bolesnika s obzirom na težinu hemofilije A

Figure 1. Percentage of patients in terms of severity of Haemophilia A



Slika 2. Udio mjesta krvarenja kod ambulantno liječenih hemofilijara
Figure 2. Proportion of sites of bleeding in haemophiliacs treated as out-patients



Slika 3. Učestalost krvarenja u zglobove kod ambulantno liječenih hemofilijara
Figure 3. Frequency of bleeding in joints in haemophiliacs treated as out-patients

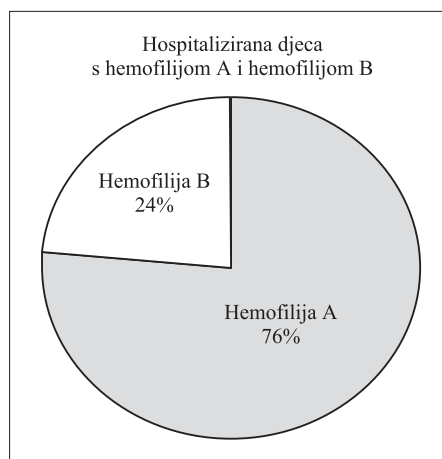
Tablica 4. Mjesta krvarenja kod hospitaliziranih hemofilijara
Table 4. Site of bleeding in hospitalized haemophiliacs

Mjesto krvarenja/ Site of bleeding	Broj liječenja/ Number treated
Udarac u glavu/Blow to head	4
Zglobovi/Joints	4
Mišići/Muscles	4
Operacije/Surgery	2
Vađenje zuba/Tooth extraction	1
Ostalo/Other	2

bila su hospitalizirana djeca s hemofilijom A, a 4 puta (24%) s hemofilijom B (slika 4). Niti kod jednog djeteta nisu registrirani inhibitori, a dva su djeteta razvila blaži stupanj hemofilijске artropatije.

RASPRAVA

Podatci iz literature pokazuju da je hemofilija A rijetka bolest, ali ipak je najčešći nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi.



Slika 4. Udio hospitalizirane djece s hemofilijom A i hemofilije B
Figure 4. Proportion of hospitalized children with haemophilia A and haemophilia B

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je na Kliničkom odjelu za hematologiju, onkologiju, imunologiju i medicinsku genetiku KBC-a Split u vremenskom razdoblju

od 1. 01. 2003. do 1. 05. 2008. godine ukupno evidentirano 28 djece s hemofilijom, od toga 75% bolesnika s hemofilijom A. U literaturi se navodi da je hemofilija B po učestalosti znatno rjeđa bolest, što se slaže i s našim podacima, jer od ukupnog broja evidentiranih hemofilijara svega 25% je imalo hemofiliju B.

Težina kliničke slike bila je proporcionalna nedostatku čimbenika F VIII/F IX. Prema prezentiranom istraživanju najveći broj bolesnika imalo je blagi oblik hemofilije A i teški oblik hemofilije B. Kod bolesnika s teškim oblikom hemofilije A ili B zabilježena su češća i teža spontana krvarenja u mišiće i zglobove, koja su nastala zbog lakših ili težih povreda. Ovo istraživanje upućuje i na to da je podjednaki broj bolesnika imao umjereni oblik hemofilije A ili B. U petogodišnjem razdoblju blaži oblik hemofilije A imalo je 38% bolesnika (slika 1), dok blagi oblik hemofilije B nije bio zastupljen u ispitivanom uzorku. Ovi podaci su slični podacima iz literature (12). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su na Kliničkom odjelu za hematologiju, onkologiju, imunologiju i medicinsku genetiku KBC-a Split u vremenskom razdoblju od 1. 01. 2003. do 1. 05. 2008. godine češće hospitalizirana djeca s hemofilijom A, nego s hemofilijom B, što također ide u prilog činjenici da je hemofilija A učestalija nasljedna bolest zgrušavanja krvi (13).

Prema literaturi krvarenja u zglobove su najčešća i čine čak 75% svih krvarenja. Najčešće su pogođeni koljenjski, skočni i zatim lakatni zglobovi, dok su krvarenja u rame ili kuk značajno rjeđa (14).

Prema prikazanom istraživanju krvarenje u zglob je imalo 48% bolesnika, a najčešće mjesto krvarenja je bilo u skočni zglob, zatim lakat i koljeno (slika 3).

Uspoređujući ovo istraživanje i podatke iz literature evidentna je razlika u najčešće pogođenim zglobovima hemofilijara. U literaturi prvo mjesto zauzima ozljeda koljenjskog zgloba, dok je prema prikazanom istraživanju ozljeda koljenjskog zgloba tek na trećem mjestu. Najčešće mjesto krvarenja u ovom istraživanju je skočni zglob, dok je u literaturi to tek na drugom mjestu (14).

Velika većina bolesnika je liječena ambulantno, a liječenje je trajalo od 1 do 11 dana, u prosjeku 6 dana. Naš cilj je da se djeca oboljela od hemofilije liječe kod kuće i ambulantno, a da se hospitaliziraju samo u slučaju težih povreda.

Najčešći uzroci hospitalizacije na našem uzorku bili su ozljeda glave i prednje torakalne stijenke, a tek na drugome mje-

stu krvarenje u zglobovima, lakta, u natkoljenu i skočni zglob (tablica 4).

Uspoređujući ova istraživanja i podatke iz literature očita je razlika u najčešćim uzrocima hospitalizacije oboljelih od hemofilije, jer je u ovom istraživanju na prvome mjestu razlog hospitalizacije ozljeda prednje torakalne stijenke i glave, a tek na drugom ozljeda zglobova, dok je u literaturi na prvome mjestu ozljeda zglobova. Bolničko liječenje je trajalo od 1 do 29 dana, a u prosjeku 8 dana (15).

Danas se smatra da je primjena profilakse optimalan pristup liječenju djece s hemofilijom, jer smanjuje broj hospitalizacija, značajno reducira rizik nastanka hemofilijске artropatije i značajno smanjuje ukupan broj krvarenja godišnje (16). Većina autora se slaže s mišljenjem da profilaktičko liječenje treba početi prije nastanka prvog krvarenja u zglob (17,18). Kod naših bolesnika od 28 djece s hemofilijom provedena je profilaksa krvarenja kod njih 12, što iznosi 43% radi preveniranja hemofilijске artropatije. Profilaksa je provedena dva ili tri puta na tjedan prema tipu sekundarne profilakse kod hemofilije A i dva puta na tjedan kod djece s hemofilijom B (3). Niti jedan od bolesnika prikazanih u ovoj studiji nije razvio inhibitora, a samo se kod dva djeteta razvila blaga hemofilijска artropatija.

Edukacija medicinskog osoblja je od iznimne važnosti ako želimo postići visoku kakvoću zaštite djece s hemofilijom. Europsko udruženje za hemofiliju i pridružene bolesti (engl. *European Association for Haemophilia and associated di-*

sorders – EHAD) publiciralo je načela liječenja i brige za hemofilijare, koja daju vrijedne smjernice u praksi (19).

ZAKLJUČAK

Primjena profilaktičkog liječenja kod djece s hemofilijom ima za cilj prevenirati hemofilijсnu artropatiju i invaliditet kod teškog oblika hemofilije, kad su česta spontana krvarenja u zglobove. Ovakav pristup liječenju je i kod naših bolesnika polučio dobre rezultate.

LITERATURA

1. Nilsson IM. History and demography of hemophilia with special reference to the situation in Sweden. *Hemophilia. Pharmacia Plasma Products, Sweden* 1994;2-5.
2. Ljung R, Kling S, Sjörin E, Nilsson IM. More than half the sporadic cases of hemophilia A in Sweden are due to a recent mutation. *Acta Paediatr Scand* 1991;80(3):343-8.
3. Zupančić Šalek S. Hemofilija: dijagnostičke i terapijske mogućnosti danas. Knjiga sažetaka 1. hrvatskog simpozija "Hemofilija u kliničkoj praksi." Agmar, Zagreb 2005;1-5.
4. Čulić S. Specifičnost hemofilije u pedijatriji. Knjiga sažetaka 1. hrvatskog simpozija "Hemofilija u kliničkoj praksi." Agmar, Zagreb 2005;8-11.
5. Fischer K, Valentino L, Ljung R, Blanchette V. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical challenges in the absence as well as in the presence of inhibitors. *Haemophilia* 2008;14 Suppl 3:S196-201.
6. Peerlinck K, Hermans C. Epidemiology of inhibitor formation with recombinant factor VIII replacement therapy. *Haemophilia* 2006;12(6):579-90.
7. Kreuz W, Ettingshausen CE, Zyschka A, Oldenburg J, Sauer IM, Ehrenforth S, Klingebiel T. Inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: a prospective long-term follow-up comparing plasma-derived and recombinant products. *Semin Thromb Hemost* 2002;28(3):285-90.
8. Leissinger CA, Becton DL, Ewing NP, Valentino LA. Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) reduces the fre-

quency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* 2007;13(3):249-55.

9. Ter Avest PC, Fischer K, Elisa Mancuso M, Santagostino E, Jiménez Yuste V, van den Berg HM, van der Bom JG. Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe haemophilia A: a tool for clinical practice. *J Thromb Haemost* 2008 Oct 7. [Epub ahead of print].
10. Hedner U. Factor VIIa and its potential therapeutic use in bleeding-associated pathologies. *Thromb Haemost* 2008;100(4):557-62.
11. Jimenez-Yuste V, Quintana M, Alvarez MT, Martin-Salces M, Hernandez-Navarro F. "Primary prophylaxis" with rFVIIa in a patient with severe haemophilia A and inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19(7):719-20.
12. Den Uijl Ie, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Clinical outcome of moderate haemophilia compared with severe and mild haemophilia. *Haemophilia*. 2008 Aug 16. [Epub ahead of print].
13. Dragani A, Malizia R, Iuliani O, Di Marzio I, Davi G. Inherited bleeding disorders: results from the Italian Regional Haemophilia Centre of Pescara. *Blood Transfus* 2008;6(3):136-42.
14. Nilsson IM. Bleeding symptoms in hemophilia. U: *Hemophilia. Pharmacia Plasma Products, Sweden* 1994;26-9.
15. Heemstra HE, Zwaan T, Hemels M, Feldman BM, Blanchette V, Kern M, Einarson TR. Cost of severe haemophilia in Toronto. *Haemophilia* 2005;11(3):254-60.
16. Khoriaty R, Taher A, Inati A, Lee C. A comparison between prophylaxis and on demand treatment for severe haemophilia. *Clin Lab Haematol* 2005;27(5):320-3.
17. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?—The German experience. *Haemophilia* 1998;4(4):413-7.
18. Blanchette VS, Manco-Johnson M, Santagostino E, Ljung R. Optimizing factor prophylaxis for the haemophilia population: where do we stand? *Haemophilia* 2004;10 Suppl 4:S97-104.
19. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.

Summary

HAEMOPHILIA IN THE PAEDIATRIC DEPARTMENT, KBC SPLIT: PREVENTION OF BLEEDING

S. Čulić, L. Ozretić, D. Kuljiš, V. Armanda

Haemophilia is a genetic haemorrhagic disorder characterised by the absence of VIII or IX coagulation factors and is treated with supplemental factors VIII or IX. Haemophilia A is the most common and accounts for 70% of all inherited coagulopathies. At the Paediatric Department, KBC Split from January, 1st 2003 to February 15 2008 28 haemophiliacs were registered, 21 with haemophilia A (75%), and 7 with haemophilia B (25%). 8 (38%) patients had mild haemophilia A, 6 (29%) moderate, and 7 (33%) severe. Two children (29%) had moderate haemophilia B, and 5 (71%) severe. 12 (42%) patients received monthly prophylaxis, 6 with severe haemophilia A (67%), and 3 (33%) with severe haemophilia B. Children were treated in the outpatients' clinic for 649 days, on average 6 days, most often because of an ankle, elbow, and knee injury or epistaxis. Children were hospitalized 17 times, 79% with haemophilia A, and 21% with haemophilia B, mostly because of head, frontal thoracic and joint injuries. Hospitalisation lasted on average 8 days. Inhibitors were not registered, while two children developed mild haemophilic arthropathy.

Descriptors: HEMOPHILIA A – complications, drug therapy; HEMOPHILIA B – complications, drug therapy; HEMARTHROSIS – prevention and control; BLOOD COAGULATION FACTORS – therapeutic use, administration and dosage

Primljeno/Received: 28. 11. 2008.

Prihvaćeno/Accepted: 3. 02. 2009.