



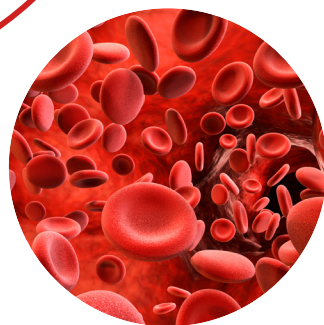
ČSTH
ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU
ČESKÉ LÉKÁRSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNE c. 1190

PROGRAM KONGRESU A SBORNÍK ABSTRAKT



X. NÁRODNÍ KONGRES ČESKÉ SPOLEČNOSTI PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

5. – 6. 10. 2023
Hotel International
Brno



www.meritis.cz/csth2023

PŘEHLED PARTNERŮ A VYSTAVOVATELŮ

Hlavní partneři



Partneři



CSL Behring



sanofi



Vystavovatelé



GRIFOLS



werfen

Partner kongresové aplikace



Všem partnerům a vystavovatelům děkujeme za účast a podporu!



X. NÁRODNÍ KONGRES ČESKÉ SPOLEČNOSTI PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

PROGRAM KONGRESU A SBORNÍK ABSTRAKTŮ

5. – 6. 10. 2023

Hotel International, Brno



OFICIÁLNÍ KONGRESOVÁ APLIKACE



www.meritis.cz/csth2023



OBSAH

3 VĚDECKÝ A ORGANIZAČNÍ VÝBOR

4 ÚVODNÍ SLOVO

5 VŠEOBECNÉ INFORMACE

7 INFORMACE K AKTIVNÍ ÚČASTI

8 SPOLEČENSKÝ PROGRAM

10 SCHÉMA ODBORNÉHO PROGRAMU

12 ODBORNÝ PROGRAM

18 SEZNAM POSTERŮ 1 – 7

19 SBORNÍK ABSTRAKTŮ

19 LÉKAŘSKÁ SEKCE - PŘEDNÁŠKY

36 LÉKAŘSKÁ SEKCE - POSTERY

38 NLZP SEKCE - PŘEDNÁŠKY

47 NLZP SEKCE – POSTERY

54 ABECEDNÍ REJSTŘÍK AUTORŮ

Prezident kongresu:

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc., Oddělení klinické hematologie FN Brno

Vědecký výbor:

doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc., Trombotické centrum ÚLBD, VFN Praha – předseda

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc., Oddělení klinické hematologie FN Brno

prof. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D., IV. interní klinika, FN Hradec Králové

MUDr. Jaromír Gumulec, Klinika hematoonkologie, FN Ostrava

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., Trombotické centrum, VFN Praha

MUDr. Alena Buliková, Ph.D., Oddělení klinické hematologie, FN Brno

doc. MUDr. Jan Bláha, Ph.D., MBA, Klinika anesthesiologie,
resuscitace a intenzivní medicíny VFN Praha

doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D., Oddělení dětské hematologie a biochemie, FN Brno

doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc., Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

doc. MUDr. Tomáš Binder, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika, Krajská zdravotní, Ústí n/L

MUDr. Peter Salaj, Centrum pro trombózu a hemostázu,
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

RNDr. Ingrid Hrachovinová, Ph.D., Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

prof. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D., II. interní klinika, VFN Praha

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc., FN Hradec Králové

prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc., I. Chirurgická klinika, VFN Praha

doc. MUDr. Radovan Malý, Ph.D., I. Interní kardiologická klinika, FN Hradec Králové

Mgr. Ivana Malíková, Trombotické centrum ÚLBD, VFN Praha

MUDr. Eva Drbohlavová, Oddělení klinické hematologie Krajské nemocnice Liberec

Organizační výbor:

RNDr. Soňa Vytisková, Ph.D., Oddělení klinické hematologie FN Brno – předsedkyně

RNDr. Ingrid Hrachovinová, Ph.D., Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Eva Drbohlavová, Oddělení klinické hematologie Krajské nemocnice Liberec

Mgr. Marie Prudková, Oddělení klinické hematologie FN Brno

Mgr. Ivana Malíková, Trombotické centrum ÚLBD, VFN Praha

Bc. Lenka Weberová, administrátor ČSTH ČLS JEP

Pořadatel:

Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

Organizační zajištění kongresu:

Meritis s.r.o., Obrovského 644/5, 141 00 Praha 4

e-mail: csth2023@meritis.cz, tel.: 272 774 065, www.meritis.cz/csth2023

TEREZA HOFFMANNOVÁ

organizace kongresu

tel.: 737 287 518

e-mail: hoffmannova@meritis.cz

JAN BÍLEK

partneři, vystavovatelé

tel.: 737 287 508

e-mail: bilek@meritis.cz

PETRA JEHLIČKOVÁ

registrace, ubytování

tel.: 775 370 058

e-mail: jehllickova@meritis.cz

ÚVODNÍ SLOVO

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

předkládáme Vám program jubilejního X. národního kongresu České společnosti pro trombózu a hemostázu (ČSTH). Tento kongres by měl rovněž jako předchozí ročníky poskytnout možnost mezioborové prezentace témat s motivem poruch krevního srážení, které mohou vést k projevům trombózy a/nebo krvácení nebo jen budít diagnostické či terapeutické rozpaky. V případě rozvoje symptomatologie se nezdá jedná o závažné stavy s ohrožením života, či chronickými důsledky, a to u často mladých a předtím zdravých osob. Téma je multioborové a tak nepřekvapí, že je projednáváno i na konferencích řady klinických, ale i teoretických oborů. Program našeho kongresu je vytvořen tak, aby jednotlivé problémové celky měly komplexní charakter a byly diskutovány odborníky, kteří se daným zaměřením ve svém oboru zabývají. Tím také umožní navázání či prohloubení spolupráce s případným vytvořením společných projektů, studií či programů. Setkání je i příležitostí k dalšímu obeznámení s novými diagnostickými a léčebnými postupy, jejich propojením a rozšířením napříč různými obory.

Diskutovány tak budou např. trombotické mikroangiopatie v diagnostice a léčbě, trombocytopenické stavy, plicní embolie, diseminovaná intravaskulární koagulace v současném pojetí, farmakologické a další aspekty léčby, včetně lékových interakcí, dostupnosti a zajištění podání různých léků. Snahou je i prohloubení spolupráce s námi blízkou problematikou transfuzního lékařství, jehož produkty, ale i diagnostického zázemí a konzultaci u nemocných s poruchami krevního srážení využíváme.

Velmi významnou součástí kongresu je, jak tomu bylo i v dosavadních ročnících, samostatná část věnovaná laboratorní problematice v hematologii, která je organizována špičkovými odborníky zabývajícími se jednotlivými segmenty laboratorní hematologické diagnostiky. Toto jednání bude zaměřeno na hemofilie, von Willebrandovu chorobu, kontrolu a sledování antikoagulační léčby a testy rozhraní krvácivých a hyperkoagulačních stavů.

Některé prezentace budou probíhat formou ústních sdělení, některé formou posterů.

Vyvrcholením kongresu budou slavnostní Čepeláková přednáška, kterou přednese prof. Bátorová a Dyrova přednáška, jíž se ujme dr. Hrachovinová.

K prezentacím bude využito potřebných interaktivních možností a technického zázemí, aby Vás program dokázal upoutat a byl pro Vás přínosem.

Dovolujeme si Vás tedy pozvat k účasti na jubilejním X. národním kongresu České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP, který je tento rok pořádán v Hotelu International v Brně ve dnech 5. a 6. 10. 2023, týden před Mezinárodním dnem trombózy, který se připomíná vždy 13. října a připravované setkání je také jeho připomenutím.

Věříme, že Vás připravovaný program zaujme a těšíme se na setkání.

Za organizátory

M. Penka

VŠEOBECNÉ INFORMACE

Místo konání kongresu

Hotel International, Husova 16, Brno

Registrace:	foyer před jednacími sály
Jednací sály:	sál A (lékařská sekce)
	sál D (NLZP)
Posterová sekce:	foyer před jednacími sály
Firemní expozice:	sál B, C

Registrace

Po celou dobu konání kongresu je registrace umístěna ve foyer hotelu u jednacích sálů.

čtvrtek	5. 10. 2023	9.30 - 19.00 hodin
pátek	6. 10. 2023	8.00 - 18.00 hodin

Registrační poplatky na místě

členové ČSTH	1 800 Kč
nečlenové ČSTH	2 300 Kč
organizační výbor, výbor ČSTH	zdarma
studenti, lékaři do 35 let	1 400 Kč
jednodenní registrace	1 500 Kč
NLZP	1 500 Kč
reprezentant firmy	2 300 Kč

Veškeré platby na místě bude možné provést platební kartou nebo v hotovosti v CZK.

Registrační poplatek zahrnuje

- > vstup na odborný program během celého kongresu
- > kongresové materiály
- > volný vstup na výstavu firem (pro odbornou veřejnost)
- > občerstvení během přestávek a oběd

Vstupné na společenský večer není zahrnuto v registračním poplatku.

Jednodenní registrace zahrnuje

- > vstup na odborný program – 1 den
- > program kongresu
- > volný vstup na výstavu firem (pro odbornou veřejnost) - 1 den
- > občerstvení během přestávek a oběd – 1 den

Stravování

Snídaně jsou zajištěny v místě ubytování. Obědy a občerstvení během přednášek budou zajištěny v místě konání kongresu.

Obědy budou vydávány v restauraci Lucullus.

Certifikáty

Akreditovaná akce systému celoživotního vzdělávání je garantována ČLK a ohodnocena 12 kreditními body. Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Pro NLZP bude akce garantována ČAS.

Potvrzení o účasti a certifikáty budou zaslány elektronicky po skončení kongresu.

Jmenovky

Každý účastník kongresu včetně vystavovatelů obdrží při registraci jmenovku, která ho opravňuje ke vstupu do daných prostor.

Barvy jmenovek

	červená	celokongresová registrace (lékaři)
	hnědá	jednodenní registrace (s vyznačením konkrétního dne)
	modrá	celokongresová registrace NLZP, studenti
	zelená	vystavovatelé, partneři
	žlutá	organizační tým

Bez jmenovky nebude vstup povolen – při ztrátě bude vystavena kopie jmenovky proti úhradě 700 Kč.

INFORMACE K AKTIVNÍ ÚČASTI

Jednací jazyk

Jednacím jazykem kongresu bude čeština, slovenština a angličtina (bez simultánního překladu).

Informace pro přednášející

Přednášky prezentované přes PC (dataprojektor) je nezbytné předat na USB Flash.

PŘEDNÁŠKY MŮŽETE PŘEDÁVAT TECHNIKŮM V SÁLECH: OD ČTVRTKA 5. 10. 2023 OD 10.00 HODIN, NEJPOZDĚJI 45 MINUT PŘED ZAHÁJENÍM PROGRAMU VAŠEHO PŘEDNÁŠKOVÉHO BLOKU, JINAK NEMŮŽEME GARANTOVAT BEZPROBLÉMOVÝ PRŮBĚH VAŠÍ PREZENTACE.

Média si vyzvedněte po ukončení programového bloku vaší sekce.

Postery

Postery budou umístěny ve foyer před jednacími sály na panelech o rozměru 90 cm (šířka) × 200 cm (výška).

Posterová sdělení budou vystavena dne 5. 10. 2023 a 6. 10. 2023 po celou dobu konání odborného programu.

Pomůcky k instalaci budou k dispozici.

Dne 6. 10. 2023 v 16.10 hodin bude vyhlášení vítěze o nejlepší poster.

Žádáme autory sdělení, aby v tuto dobu byli přítomni v Kongresovém sále A.

SPOLEČENSKÝ PROGRAM

Čtvrtek 5. 10. 2023

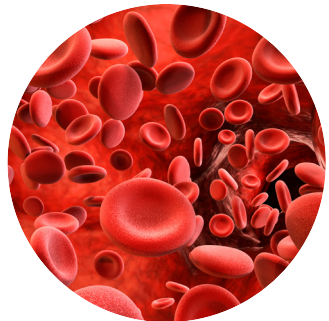
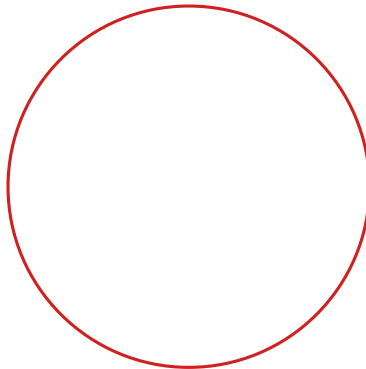
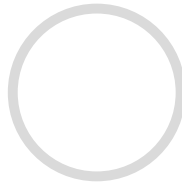
20:00 – 23.30 hodin

Společenský večer, Hotel International, Restaurace Lucullus

Cena vstupenky 650 Kč na osobu.

Vstupenky k zakoupení u registrace (pouze do naplnění maximální kapacity).

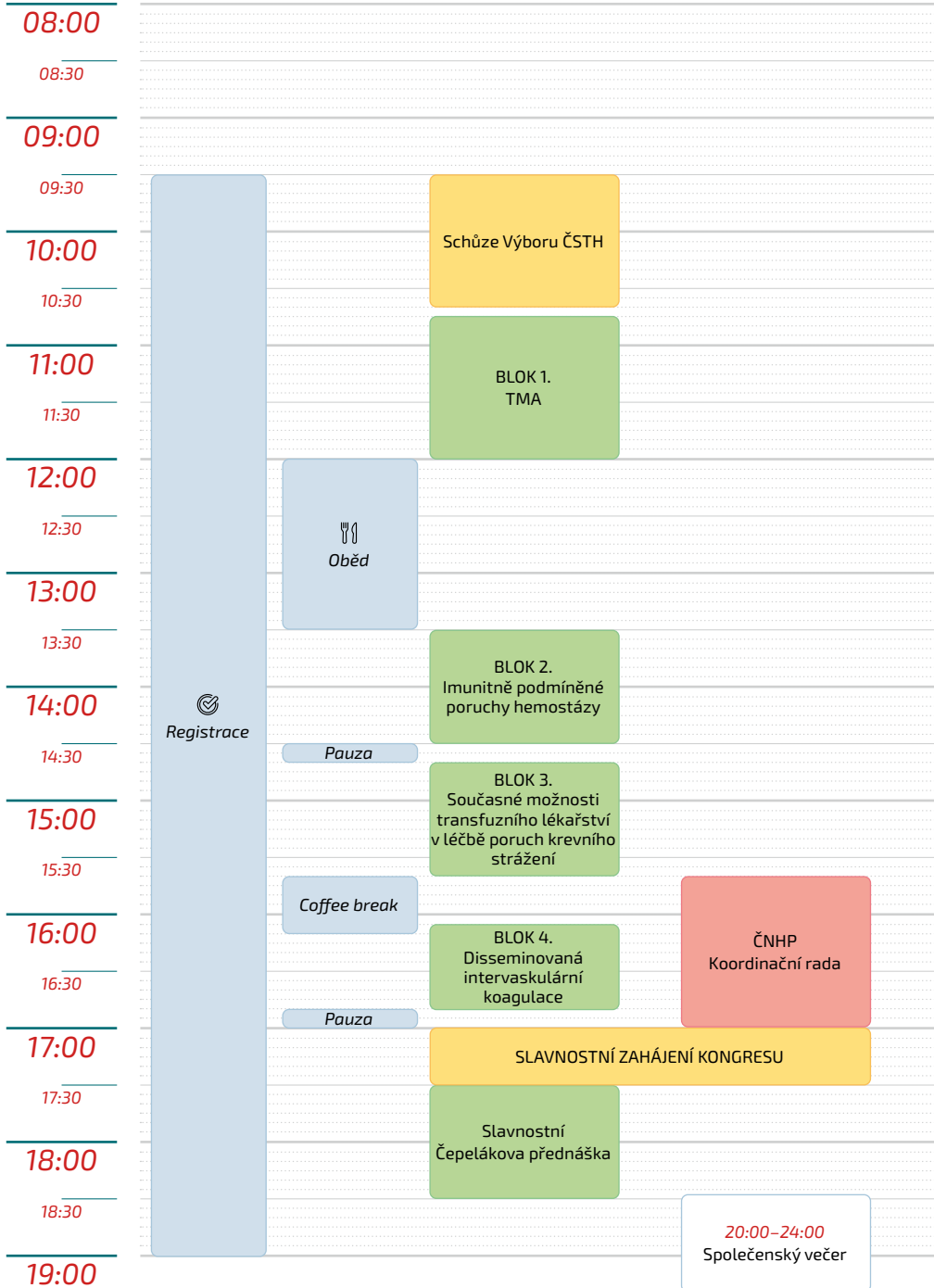
Cena vstupenky je 650 Kč na osobu. Počet vstupenek je limitován kapacitou prostor. Veškeré náklady na společenský večer budou hrazeny výhradně z finančních prostředků vybraných za vstupenky na společenský večer, nikoliv ze sponzorských příspěvků partnerů kongresu.



ČTVRTEK

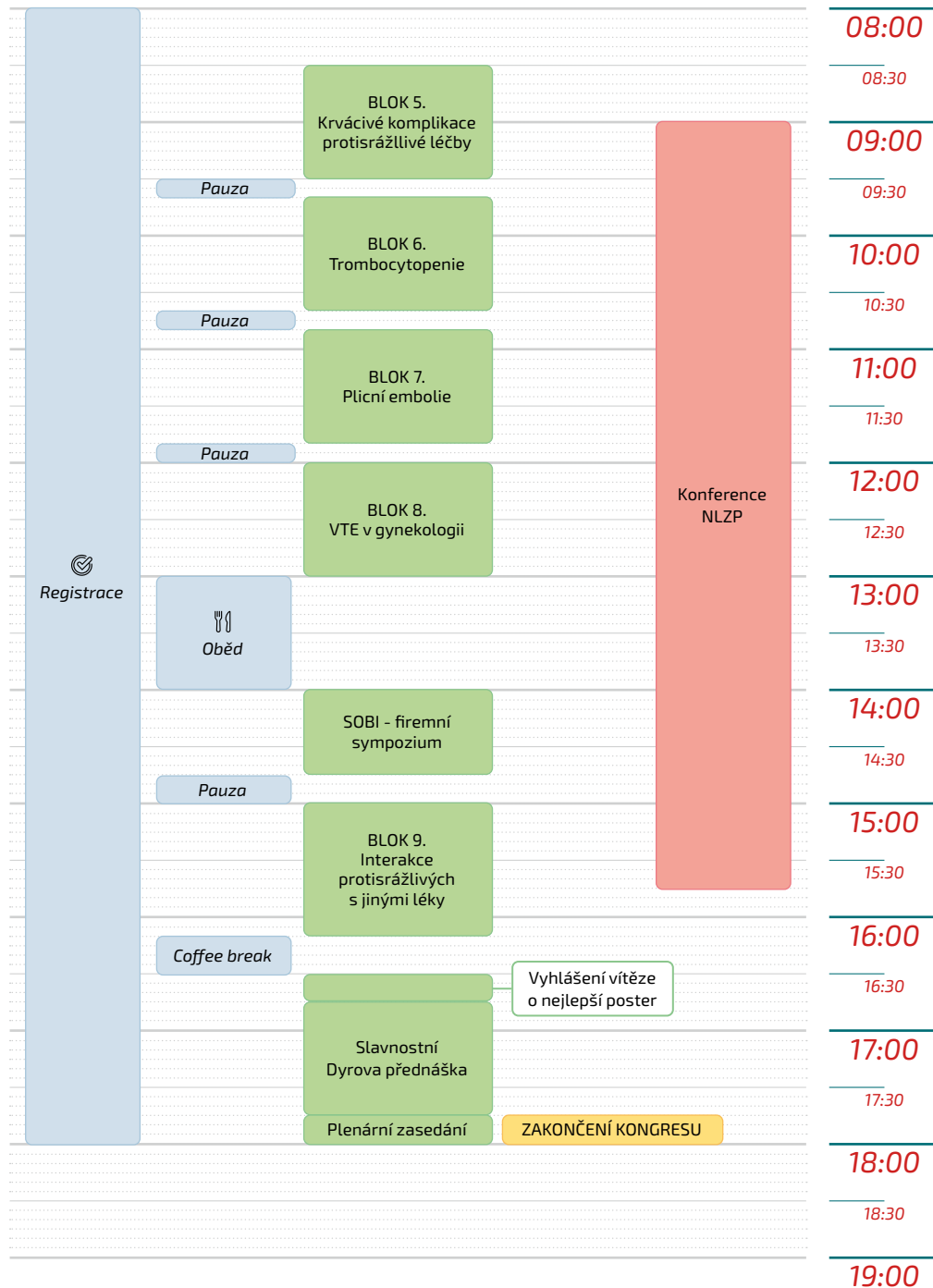
5. 10. 2023

SCHÉMA ODBORNÉHO PROGRAMU



● Kongresový sál A

● Kongresový sál D



ODBORNÝ PROGRAM

ČTVRTEK 5. 10. 2023

09.30 - 19.00 Registrace

9.30 - 10.40 Schůze výboru ČSTH

10.45 - 12.00 BLOK 1

TMA

Předsedající: J. Gumulec

Hemolýza a trombóza

› (P. Žák)

Komplement a trombóza

› (J. Gumulec)

Mikroangiopatie a trombózy velkých cév

› (J. Hirmerová)

Mikroangiopatie a ARDS

› (J. Máca)

12.00 - 13.30 Oběd

13.30 - 14.30 BLOK 2

Imunitně podmíněné poruchy hemostázy

Předsedající: A. Buliková

Trombotická trombocytopenická purpura

› (L. Semerád)

Získaný von Willebrandův syndrom

› (P. Smejkal)

Získané příčiny komplikací gravidity

› (A. Buliková)

14.30 - 14.40 Pauza

14:40 - 15.40 BLOK 3**Současné možnosti transfuzního lékařství v léčbě poruch krevního srážení**

Předsedající: H. Lejdarová, M. Bohoněk

Účelná hemoterapie v léčbě ŽOK

› (H. Lejdarová)

Plná krev a sušená plazma – znovuobjevené hemostatické transfuzní přípravky pro přednemocniční a urgentní péči

› (M. Bohoněk)

Indikace pro podání trombocytů

› (R. Procházková)

Kryokonzervované trombocyty - výroba, indikace a jejich využití v ČR

› (D. Kutáč)

15.40 - 16.05 Coffee break

16.05 - 16.50 BLOK 4**Disseminovaná intravaskulární koagulace**

Předsedající: M. Penka

DIC z dnešního pohledu

› (M. Penka)

DIC z pohledu chirurga

› (K. Šuta Kimle, S. Strohalmová, Z. Krška)

Panelová diskuse M. Penka, K. Šuta Kimle, J. Gumulec

15.40 - 17.00

Koordinační rada ČNH

16.50 - 17.00 Pauza

17.00 - 17.30 SLAVNOSTNÍ ZAHÁJENÍ KONGRESU

(M. Penka, P. Žák)

17.30 - 18.30 Slavnostní Čepeláková přednáška**Pokroky diagnostiky a cielenej liečby získanej trombotickej trombocytopenickej purpury - vplyv na zmenu paradigmy manažmentu choroby**

(A. Bátorová, Bratislava, SR)

20.00 - 24.00 Společenský večer

PÁTEK 6. 10. 2023

8.00 - 18.00 Registrace

8.30 - 9.30

BLOK 5

Krvácivé komplikace protisrážlivé léčby

Předsedající: T. Kvasnička

Monitorovanie účinnosti a bezpečnosti duálnej protidoštičkovej liečby (DAT) v klinickej praxi
› (J. Staško)

Význam monitorace antikoagulační terapie
› (Z. Kovářová Kudrnová)

Antidota při krvácivých komplikacích s DOAC
› (T. Kvasnička)

9.00 - 16.35
Konference
nelékařských povolání

9.30 - 9.40 Pauza

9.40 - 10.40

BLOK 6

Trombocytopenie

Předsedající: L. Červínek, S. Vokurka

Trombocytopenie – přehled
› (L. Červínek)

Trombocytopenie v onkologii solidních nádorů
› (S. Vokurka)

Trombocytopenie z pohledu chirurga
› (S. Strohalmová, K. Šuta Kimle, Z. Krška)

Panelová diskuse

10.40 - 10.50 Pauza

10.50 - 11.50

BLOK 7

Plicní embolie

Předsedající: P. Jansa, Z. Mořovská, R. Malý

Úvod a panelová diskuse

11.50 - 12.00 Pauza

- 12.00 - 13.00 BLOK 8**
VTE v gynekologii
 Předsedající: P. Dulíček
- Současné mezinárodní doporučené postupy TEN v porodnictví
 › (E. Drbohlavová)
- Modifikace doporučených postupů v ČR
 › (P. Dulíček) - sponzorovaná přednáška (Bayer)
- Panelová diskuse
 › P. Dulíček, A. Buliková, J. Gumulec, E. Drbohlavová

13.00 - 14.00 Oběd

- 14.00 - 14.45 SOBI Firemní sympozium**
Psychiatr a psycholog v hematologii
- Psychiatrické komorbidity a adherence
 › (M. Anders)
- Adherence - zvyk je železná košile
 › (T. Vašák)

14.45 - 15.00 Pauza

- 15.00 - 16.10 BLOK 9**
Interakce protisrážlivých s jinými léky
 Předsedající: J. Suchopár
- Riziko a význam lékových interakcí a duplicit u pojištěnců OZP
 › (J. Suchopár)
- Klinicky významné lékové interakce antiagregancí a perorálních antikoagulancií a databáze lékových interakcí nezbytný doplněk ochrany pacienta a lékaře
 › (J. Suchopár)
- Adherence k léčbě DOAC z perspektivy pacienta
 › (K. Malá a kol.)

16.10 - 16.30 Coffee break

- 16.30 - 16.45 Vyhlášení vítěze o nejlepší poster**
 (J. Gumulec, A. Buliková)
- 16.45 - 17.45 Slavnostní Dyrova přednáška**
Fibrinogen a fibrin: úloha ve zdraví i nemoci
 (I. Hrachovinová)
- 17.45 Zakončení kongresu**
 (M. Penka)
- 17:45 - 18.00 Plenární zasedání s vyhlášením výsledků voleb**

KONFERENCE NELÉKAŘSKÝCH POVOLÁNÍ

PÁTEK 6. 10. 2023

9.00 - 9.05 **Zahájení programu konference zdravotnických pracovníků
v nelékařských profesích**

Předsedající: I. Hrachovinová, I. Malíková

9.05 - 10.15 **BLOK NLZP 1**

Hemofilie, diagnostika, nové léky

Předsedající: I. Hrachovinová

Diagnostika hemofilie A

› (I. Hrachovinová)

Diskrepance při stanovení aktivity FVIII chromogenní a koagulační
jednofázovou metodou u pacientů s lehkou a středně těžkou hemofilií A

› (M. Haninová)

Nová léčba hemofilie a její laboratorní monitorování

› (J. Zavřelová)

Vyšetření aktivity FIX u pacientů léčených koncentráty
s prodlouženým biologickým poločasem

› (M. Prudková)

10.15 - 10.30 *Pauza*

10.30 - 11.35 **BLOK NLZP 2**

VWCH, vyšetřování VWF

Předsedající: P. Šigutová

Diagnostika von Willebrandovy choroby

› (P. Šigutová)

Důležitost multimerů von Willebrandova faktoru pro
diagnostiku von Willebrandovy choroby

› (F. Mareček)

Genetika von Willebrandovy choroby

› (D. Provazníková)

11.30 - 11.50 *Coffee break*

11.50 – 12.50 BLOK NLZP 3**Antikoagulační léčba a varia**

Předsedající: I. Malíková

Antikoagulační léčba (Post ISTH) – inhibitory faktoru XI a XII
 › (I. Malíková)

Zkušenosti s laboratorním stanovením DOAC v ÚVN PRAHA
 › (V. Mašková)

Význam průtokové cytometrie v diagnostice aHUS
 › (L. Říhová)

12.50 - 14.00

Oběd

14.00 - 15.30 BLOK NLZP 4**Laboratorní diagnostika na rozhraní krvácení a trombózy**

Předsedající: L. Slavík

Diferenciální diagnostika aPTT patologií
 › (L. Slavík)

Krvácivé komplikace v diagnostice patologicky prodlouženého
 aktivovaného parciálního tromboplastinového testu aPTT
 › (J. Úlehlová, Olomouc)

Trombotické komplikace v diagnostice patologicky prodlouženého
 aktivovaného parciálního tromboplastinového testu aPTT
 › (P. Bradáčová)

Vrozený i získaný deficit FXI a LA, case study
 › (T. Fenclová)

15.30 - 15.45 Zakončení programu

SEZNAM POSTERŮ 1 – 7

1. Bílková J., Syrůčková A., Bobčíková P., Plívová V., Říhová J., Jarošová M., Kvasnička T.
LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ ÚČINNOSTI ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY WARFARINEM

2. Hajek R., Zuscich O., Fluger I., Caletka P., Lonsky V., Santavy P., Slavík L., Ulehlova J.
**PLATELET FUNCTION DURING PLATELET-RICH PLASMA SEQUESTRATION
IN COMPLEX CARDIAC SURGICAL PROCEDURES**

3. Husáková M., Kohoutová S., Malíková I., Kvasnička T.
**EXTRÉMNĚ ZVÝŠENÁ GENERACE TROMBINU JAKO
VÝZNAMNÝ MARKER TROMBOFILIE, KAZUISTIKA**

4. Kohoutová S., Malíková I., Husáková M., Kvasnička J., Kvasnička T.
**ZVÝŠENÉ HLADINY VON WILLEBRANDOVA FAKTORU U PACIENTŮ
NA ECMO ASOCIOVANÝCH S ABO SYSTÉMEM**

5. Malíková I., Husáková M., Kettnerová K., Kvasnička J., Kvasnička T.
**HOMOZYGOTNÍ TYP II HBS DEFICITU ANTITROMBINU - FALEŠNÉ ZVÝŠENÍ
HLADINY ANTITROMBINU ZÁVISLÉ NA KONCENTRACI APIXABANU**

6. Malíková I., Husáková M., Kvasnička T., Malíková M.
VYUŽITÍ DOAC STOP TABLET U VYŠETŘENÍ FAKTORU VIII

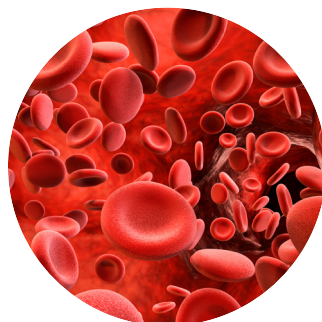
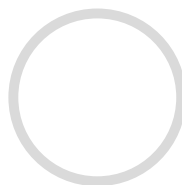
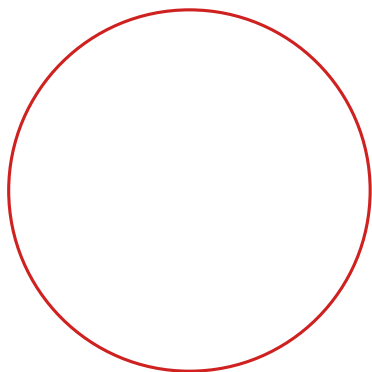
7. Říhová L., Machů M., Bezděková R., Penka M., Kissová J., Bulíková A.
**FLOW CYTOMETRY ASSESSMENT OF REGULATORY LYMPHOCYTES
IN MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS**

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

(Abstrakty řazeny abecedně dle příjmení autorů)



LÉKAŘSKÁ SEKCE - PŘEDNÁŠKY



POKROKY DIAGNOSTIKY A CIELENEJ LIEČBY ZÍSKANEJ TROMBOTICKEJ TROMBOCYTOPENICKEJ PURPURY – VPYLV NA ZMENU PARADIGMY MANAŽMENTU CHOROBY

Bátorová A.

Klinika hematológie a transfúziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Slovenskej Zdravotníckej Univerzity, Univerzitná nemocnica, Bratislava

Úvod. O rok si pripomenieme storočnicu od historicky prvého opisu trombotickej trombocytopenickej purpury (TT) Eli Moschcowitzom u 16 ročného dievčaťa, ktoré zomrelo po akútnej chorobe prezentujúcej sa pentádou príznakov (anémia, trombocytopenia, horúčka, hemiparéza a hematória). Postmortem vyšetrenie odhalilo diseminovaný výskyt trombocytových mikrotrombov v terminálnej cirkulácii viacerých orgánov. Až posledných 40 rokov však prinieslo objasnenie patogenézy tohto syndrómu, ktorého príčinou je prítomnosť extrémne veľkých multimérov von Willebrandoho faktora (MM vWF) v plazme z nedostatku vWF štiepiaceho enzýmu metaloproteinázy označovanej ako ADAMTS13. Veľké MM WF vedú k patologickej agregácii trombocytov (Tr), trombotickej mikroangiopatii a ischémii orgánov. Poznanie patogenézy vysvetľuje efekt plazmy a výmennej plazmaferézy (PEX) na radikálne zníženie extrémne vysokej mortality TTP (80%), ktorá však stále dosahuje 10-20%. Hoci výskum v 90-tych rokoch minulého storočia viedol k odhaleniu vrodenej a získanej formy TTP, v bežnej praxi neboli dostupné možnosti vyšetrenia ADAMTS13 a autoprotilátok proti ADAMTS13 ani molekulová diagnostika, ktoré ostávali doménou špecializovaných laboratórií. Výmenná plazmaferéza od jej zavedenia v r. 1991 bola spolu so steroidmi až donedávna prvou líniou liečby získanej TTP. Skúšajú sa ďalšie potenciálne imunosupresívne postupy (rituximab, bortezomib a ďalšie látky potláčajúce aktivitu B a T lymfocytov a plazmocytov) ale až dnes zaznamenávame revolučnú zmenu liečby TTP vďaka novej molekule – kaplacizumabu, registrovanému EMA pre liečbu získanej TTP v r. 2018. Ide o monoklonálnu protilátku namierenú proti doméne A1 vWF, ktorou sa vWF viaže na receptor GP1b na Tr, čím zasahuje do patogenetického mechanizmu TTP. Včasná aplikácia kaplacizumabu bráni agregácii Tr, progresii trombotickej mikroangiopatie a orgánovej ischémii. Táto zmena liečebného prístupu nesie so sebou naliehavú potrebu rýchlej dostupnosti vyšetrenia aktivity a inhibítora ADAMTS13 na rozlíšenie vrodenej a získanej formy TTP ako podmienky pre adekvátne rozhodovanie o liečbe.

Cieľ práce. Zhodnotiť manažment pacientov so získanou TTP pred érou kaplacizumabu.

Materiál a metódy. Retrospektívne sme vyhodnotili klinický priebeh, liečbu a jej výsledky u pacientov sledovaných na našom pracovisku v rokoch 2005-2023.

Výsledky. V sledovanom období sme liečili 27 pacientov so získanou TTP (M:11, Ž:16) s mediánom (rozptyl) veku 37 r. (21-65 r.) a počtom Tr $10.10^9/l$ ($5-45.10^9/l$). V čase diagnózy malo počet Tr $<30.10^9/l$ až 26/96% pacientov, horúčku 14/ 59%, mikroangiopatickú hemolytickú anémiu 27/100%, neurologické symptómy 21/78%, renálny syndróm 2/7% a krvácanie 15/56% pacientov. Z neurologických príznakov prevažovali poruchy vízu (8/30%) a dyzartria (8/30%), parestézie (26%), dezorientácia (22%) a 7 /26% pacientov

bolo v čase diagnózy v kóme. Testovanie ADAMTS13 sa vykonalo u 17 pacientov aktivitou 0,8% (0-10,0%) a titrom inhibítora 60 (19-99) U/ml. Terapia u 27 pacientov zahŕňala steroidy (100%), PEX (93%), rituximab (22%), splenektómiu (11%) a cyklosporín (7%). Jeden pacient (3,7%) bol liečený aj kaplacizumabom. U 26 /96% pacientov dosiahol počet Tr hodnotu $\geq 100 \cdot 10^9/l$ po 4 dňoch PEX (rozptyl 2-29 dní). U 6/7 pacientov s kómou došlo k úprave vedomia v rozpätí 6-8 dní, 40 ročná pacientka zomrela do 24 hodín po prijatí, pred začatím liečby. Až u 10/37% pacientov došlo k rekurencii trombocytopenie (do 30 dní) s mediánom 4 (rozptyl 2-5) dní po vynechaní PEX s potrebou opätovnej liečby. Klinickú remisiu dosiahlo 21/27 (78%) pacientov po celkovom trvaní liečby PEX 6 dní (rozptyl 3-50 dní), u 4/21 (19%) došlo k relapsu TTP do 1-2 rokov s opätovnou liečbou PEX. V r.2023 liečený 37 ročný pacient prijatý v kóme dostal ihneď kaplacizumab s prakticky okamžitým efektom na zlepšenie stavu vedomia. Liečba pokračovala v kombinácii s PEX a steroidmi s normalizáciou Tr na 4. deň. Dodatočne získaný výsledok ADAMTS13 potvrdil vstupnú aktivitu 0% a inhibítor 45 U/ml. Ďalšiu liečbu PEX sme riadili monitorovaním aktivity a inhibítora ADAMTS 13. V našom súbore 5 (19%) pacientov zomrelo do 1 roka od diagnózy, 2 pacienti sú sledovaní menej ako rok a u 20 pacientov je medián sledovania 9,5 rokov (IQR 5,5-1; rozptyl 2-21 rokov).

Záver: Dostupnosť kaplacizumabu v súčasnosti zásadne mení doterajšiu paradigmu liečby získanej TTP. Kaplacizumab, indikovaný pri prvom ataku a v relapse TTP zásahom do mechanizmu vzniku trombocytopenie má potenciál redukovať počet náročných PEX, skracovať dĺžku hospitalizácie a chrániť pacientov pred včasnou rekurenciou TTP. Nevyhnutnou podmienkou je však lepšia dostupnosť a možnosť rýchleho vyšetrenia aktivity a inhibítora ADAMTS13, ktorá umožní správne rozhodovanie o liečbe a jej monitorovanie.

PLNÁ KREV A SUŠENÁ PLAZMA - ZNOVUOBJEVENÉ HEMOSTATICKÉ TRANSFUZNÍ PŘÍPRAVKY PRO PŘEDNEMOCNIČNÍ A URGENTNÍ PÉČI

Bohoněk M.

| Oddělení hematologie a krevní transfuze, ÚVN – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Úvod: Masivní krvácení a s ním spojený hemoragický šok je 2. nejčastější příčinou úmrtí u polytraumat a hlavní příčinou úmrtí traumat u dětí a mladistvých, u válečných poranění a v globálním měřítku u poporodních komplikací. Z patofyziologických příčin dominuje kromě acidozy, hypotermie zejména koagulopatie a v případě neposkytnutí a adekvátní péče pacient (zraněný) velmi rychle umírá. Moderní terapeutické přístupy vychází z principů DCR (damage control resuscitation) v případě přednemocniční péče RDCR (Remote DCR). Nedílnou součástí DCR je tzv. hemostatická resuscitace, kterou je včasná, agresivní a komplexní transfuzní léčba a podání hemostatických přípravků, která u těchto pacientů významně přispívá ke korekci koagulopatie, zastavení krvácení, zlepšení stavu a přežití pacientů.

Plná krev:

Jedním ze stále více používaných přípravků hemostatické resuscitace je plná krev, ideálně s nízkým titrem antitrycytárních protilátek a deleukotizovaná. Přesto, že historie podávání transfuzí je spojena s plnou krví, tak tzv. „Plná krev deleukotizovaná k univerzálnímu použití“ je moderní transfuzní přípravek s komplexním hemostatickým účinkem a současně funkcí náhrady krevního volumu.

Sušená plazma:

Historie zahájení výroby a použití sušené plazmy, vyráběné lyofilizací nebo sprejovým sušením spadá do období 2.světové války, její použití bylo pak poměrně masivní ještě dalších vojenských konfliktech v Koreji a ve Vietnamu, nicméně vzhled k tehdy častému přenosu virové hepatits byla její výroba zastavena a nahrazena albuminem. Moderní diagnostické postupy u vyšetřování dárců krve a možnosti patogen redukce v posledních letech umožnily zatím pozvolný návrat tohoto přípravku, který vzhledem k možnosti dlouhé doby použitelnosti při skladování při pokojové teplotě a také nízké hmotnosti je velmi zajímavým hemostatickým přípravkem a současně „přirozeným“ volumexpanderem, zejména pro přednemocniční péči.

ZÍSKANÉ PŘÍČINY KOMPLIKACÍ GRAVIDITY

Buliková A.

Oddělení klinické hematologie, FN Brno

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU, Brno

Přítomnost antifosfolipidových protilátek (APA) či antifosfolipidový syndrom (APS) jsou nejčastější imunitně podmíněnou příčinou komplikací normálního průběhu gravidity. Patofyziologie působení APA na normální vznik těhotenství resp. na jeho normální průběh je komplikovaná a multifaktoriální. Procesy, které mohou být zasaženy, zahrnují již vlastní proces koncepce, mohou vést ke komplikacím ze strany matky jako je riziko žilního tromboembolizmu, trombocytopenie, preeklampsie či HELLP syndromu, popisován je i vznik katastrofického APS. Ze strany plodu jde pak možná časná či pozdní reprodukční ztráta, intrauterinní retardace a nezralost. APA mohou být příčinou i poporodních komplikací jako je ischemické postižení nejčastěji CNS u plodu, resp. i ovlivnění psychomotorického vývoje.

Ukazuje se, že k těmto komplikacím mohou vést nejen protilátky tzv. diagnostické, tj. protilátky proti kardiolipinu ve třídě IgG nebo IgM resp. protilátky proti beta2glykoproteinu I IgG, IgM, ale svůj význam mají i tzv. nediagnostické protilátky tj. třída IgA zmíněných autoprotilátek nebo jejich nízké titry, dále protilátky proti komplexu fosfatidylserin/protrombin, protilátky proti annexinu V, protilátky proti fosfaridyletanolaminu. V tzv. EUROAPS registru se průběh gravidit u žen, které diagnostická kritéria APS naplňovaly v porovnání s těmi, které jej nenaplnily, nijak nelišil. Podle PREGNATS studie hraje roli i počet laboratorních nálezů, kdy je rozdíl mezi single versus double versus triple pozitivitou.

Profylaxe resp. léčba působení APA v graviditě je řešena doporučením EULAR, které zvažuje postup dle individuálního posouzení konkrétní pacientky. Při selhání standardního postupu je zvažována léčba vyššími dávkami LMWH, kortikosteroidy, hydroxychlorochin, resp. následně i léčba experimentální – plazmaferézy, certolimumab nebo statiny. Každopádně péče o pacientku s APA/APS vyžaduje součinnost mezioborového týmu zahrnujícího hematologa, revmatologa, lékaře centra asistované reprodukce a porodníka se zaměřením na sledování rizikových gravidit.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

Kontaktní e-mail: Bulikova.Alena@fnbrno.cz

KRYOKONZERVOVANÉ TROMBOCYTY - VÝROBA, INDIKACE A JEJICH VYUŽITÍ V ČR

Kutáč D.¹, Bohoněk M.^{1,2}, Řeháček V.³, Lejdarová H.⁴, Bělochová J.⁵, Galuszková D.⁶, Blahutová Š.⁷, Šlechtová P.⁸

¹Oddělení hematologie a krevní transfuze, ÚVN-VoFN Praha

²Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT Praha

³Transfuzní oddělení, FN Hradec Králové

⁴Transfuzní a tkáňové oddělení, FN Brno

⁵Transfuzní oddělení, FNKV Praha

⁶Transfuzní oddělení, FN Olomouc

⁷Krevní centrum, FN Ostrava

⁸Transfuzní oddělení, FN Plzeň

Edukační sdělení

Běžné trombocytové přípravky skladované při teplotě 20–24 °C jsou zatíženy nevýhodou velmi krátké doby použitelnosti, která vylučuje tvorbu větších zásob a ztěžuje logistiku spojenou s jejich přípravou, distribucí a jejich použitím. Vhodnou alternativou jsou kryokonzervované trombocyty (TADK), které se s úspěchem používají v civilní i vojenské zdravotnické službě. TADK slouží zejména jako zásoba pro urgentní použití při masivních ztrátách, pokud na skladě není dostatečné množství čerstvých trombocytů. Trombocyty ke kryokonzervaci jsou získány aferézou nebo ze směsných trombocytů, krevní skupiny 0. Trombocyty se kryokonzervují v 5-6% DMSO s následným odstaněním supernatantu před zamražením při -80 °C. TADK mohou být skladovány nejdéle 2 roky a poté rekonstituovány v rozmražené plazmě krevní skupiny AB nebo v aditivním roztoku. Vzhledem k relativně jednoduché přípravě, cena TADK není vysoká (vyšší jen o jednotky tisíc korun) a potřeba skladování v malém příručném hlubokomrazícím boxu nepřináší významné investiční náklady. Kryokonzervované trombocyty jsou dle provedených studií bezpečné a efektivní. Proces rozmrazení a rekonstituce TADK je jednoduchý, rychlý a umožňuje mít rychle k dispozici kvalitní trombocytární přípravek pro urgentní léčbu masivního krvácení. V ČR bylo od roku 2014 do konce roku 2022 v ÚVN a dalších 6 fakultních nemocnicích vyrobeno 1733 TD TADK a z toho podáno 1159 TD TADK nejméně 363 pacientům.

Kontaktní e-mail: Dominik.kutac@uvn.cz

ANTIDOTA PŘI KRVÁČIVÝCH KOMPLIKACÍCH S DOAC

Kvasnička T.

| Trombotické centrum, ÚLBLD, VFN Praha

Cíle: Dostupná antidota DOAC jsou specifické přípravky k reverzi účinku gatranu (dabigatran) a xabanů (rivaroxaban, apixaban) a jsou indikovány u dospělých pacientů léčených jmenovanými DOAC v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky.

Metody: Praxbind (idarucizumab) je specifický přípravek k reverzi účinku dabigatranu. Jedná se o fragment humanizované monoklonální protilátky. Je indikován u dospělých pacientů léčených Pradaxou v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky: 1/ při neodkladných chirurgických/urgentních výkonech a za 2/ při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení. Doporučená základní dávka je 5g. Podání druhé 5g dávky idarucizumabu lze zvážit v těchto situacích: rekurence klinicky významného krvácení spolu s prodloužením doby srážení krve nebo pokud by potenciální obnovení krvácení bylo život ohrožující a zjistí se prodloužená doba srážení krve anebo pokud pacienti vyžadují další neodkladný chirurgický/urgentní výkon a vykazují prodlouženou dobu srážení krve. Ondexxya (andexanet alfa) je rekombinantní formou lidského FXa proteinu, který byl upraven tím, že mu chybí enzymatická aktivita FXa. Maximálního zvrácení anti-FXa aktivity bylo dosaženo během dvou minut od dokončení podání bolusu. Je určen pro dospělé pacienty léčené přímo působícím inhibitorem faktoru Xa (FXa) (apixabanem nebo rivaroxabanem), když je zapotřebí zvrátit antikoagulaci kvůli život ohrožujícímu či nekontrolovanému krvácení. Podává se jako i.v., následováno podáním kontinuální infuze 4 mg/min (nízká dávka) nebo 8 mg/min (vysoká dávka) po 120 minut.

Závěr: Využití Praxbind v ČR je již několik let prakticky rutinní. Idarucizumab je v ČR použit u cca 170 pacientů ročně. V 60 % z důvodů neodkladné operace / invazivního výkonu a ve 40 % z důvodu krvácivé komplikace při léčbě s Pradaxou. Ondexxya je určena pro dospělé pacienty léčených apixabanem nebo rivaroxabanem, když je zapotřebí zvrátit antikoagulaci kvůli život ohrožujícímu či nekontrolovanému krvácení. V ČR je od roku 2022, zatím bez zásadnější klinické zkušenosti a to i vzhledem k enormní nákladovosti léčby.

Práce byla podpořena projektem RVO-VFN64165.

Kontaktní e-mail: tomas.kvasnicka@vfn.cz

ÚČELNÁ HEMOTERAPIE V LÉČBĚ ŽOK

Lejdarová H.

| *Transfuzní a tkáňové oddělení FN Brno*

Léčba život ohrožujícího krvácení (ŽOK) je neodmyslitelně spojena s aplikací transfuzních přípravků. S ohledem na známá rizika krevní transfuze je nutné podávat tyto léčivé přípravky uvážlivě a v případech, kde je to možné, je nahrazovat bezpečnějšími alternativami.

V iniciační fázi hemostatické resuscitace lze v souladu s aktuálními doporučeními volit mezi podáváním plazmy s erytrocyty v poměru 1:2 a aplikací fibrinogenu s erytrocyty. Zmíněné doporučené postupy nezávážně ani jeden z přístupů, evidence u obou je přibližně srovnatelná. Z hlediska zásad účelné hemoterapie, která klade důraz na bezpečnost použité léčby, by měl však mít fibrinogen přednost před použitím plazmy. Data z posledních let správnost tohoto postupu dokládají.

V situacích, kdy je v léčbě pacientů využívána čerstvá zmražená plazma je ke zvážení náhrada bezpečnějším ekvivalentem, a to směsnou hromadně vyráběnou plazmou ošetřenou patogenredukční technologií, která snižuje, až eliminuje infekční a imunologická rizika aplikované léčby.

Co se týká využití trombocytů při léčbě ŽOK, vedle běžných nativních přípravků jsou v České republice dostupné i tzv. kryokonzervované trombocyty, které mají ve srovnání s běžnými krevními destičkami signifikantně vyšší prokoagulační účinnost. Ve Fakultní nemocnici Brno jsou k dispozici směsné kryokonzervované trombocyty resuspendované v náhradním roztoku. Vedle příznivé ceny je jejich výhodou vysoká rychlost rekonstituce (7-10 minut) a zanedbatelný obsah plazmy, který umožňuje použití i v indikacích pro promyté transfuzní přípravky.

Kontaktní e-mail: lejdarova.hana@fnbrno.cz

ADHERENCE K LÉČBĚ DOAC Z PERSPEKTIVY PACIENTA

Malá K.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Non-adherence k léčbě je všeobecným lékovým problémem u řady akutních a chronických onemocnění s prokázanými zdravotními i socio-ekonomickými dopady. Prevalence non-adherence se může pohybovat od 1 % do 95 %. Toto široké rozpětí je způsobeno mimo jiné nekonzistentním používáním terminologie napříč publikovanými studiemi, nestejnou interpretací dosažených výsledků nebo použitím různých metod pro hodnocení non-adherence. Na výskytu non-adherence k léčbě se podílí řada faktorů, které jsou závislé na postojích a vnímání léčby samotnými pacienty, které vznikají na úrovni zdravotnických zařízení poskytujících péči o tyto pacienty, a které vyplývají z fungování celého zdravotního systému. Závažnost problému tak souvisí nejen se složitostí non-adherenci změřit, ale i s nutností vytvořit dostatečně účinné a udržitelné intervence směřujících k podpoře adherence.

Na příkladu prospektivní studie ambulantních pacientů s fibrilací síní užívajících přímá perorální antikoagulancia (DOAC) bude představena problematika sledování adherence k léčbě pomocí elektronického monitorování a výpovědi pacienta. Jedná se dvě zásadní metody využívané ke kvantitativnímu zhodnocení užívaných léčiv a k identifikaci fází a rizikových faktorů spojených s non-adherencí k DOAC. Z pohledu pacienta byl v hodnocení adherence k DOAC kladen důraz zejména na dávkování a dávkové režimy, užívání ve vztahu k potravě, uchovávání léčiv a vnímání potřeb léčby a obav z léčby.

DISSEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNÍ KOAGULACE – ÚVOD

Penka M., Novotný J.

| Oddělení klinické hematologie, FN Brno

DIC je stav nepřiměřené aktivity a aktivity krevního srážení, které vedou k tvorbě nitrocévních trombů s následkem poruchy prokrvení dané oblasti, se vznikem fokální nekrózy a poškození tkání (orgánů) a selháváním jejich funkce.

Na vzniku DIC se podílejí zánětlivá, infekční či septická onemocnění, gynekologicko-porodnické příčiny, traumata, maligní onemocnění a v etiopatogeneze hrají významnou roli interakce mezi systémy koagulace, komplementu, cytokinů a nemalou úlohu mají i buněčné elementy.

Klinický obraz bývá pestrý a záleží na příčině a klinické tíži vyvolávajícího onemocnění, na fázi pokročilosti rozvoje DIC. Významnou skutečností je kombinace trombotických a krvácivých projevů – trombohemoragický syndrom.

K diagnostice slouží především klinické okolnosti vč. anamnestických údajů, a laboratorní nález odrážející jednak stav krevního srážení, stav postižení orgánů a dynamiku změn nálezu. Ukazatele se hodnotí v rámci skórovacích systémů, které odpovídají pravděpodobnosti přítomnosti DIC.

V diferenciální diagnostice rozlišujeme podobné syndromy, zejm. s kolísáním počtu trombocytů a patologickým koagulogramem, někdy však dochází i rámci těchto onemocnění k rozvoji samotné DIC a obraz se pak překrývá. Současné možnosti však umožňují stále lépe diagnostiku zlepšovat.

Léčba není jednoduchá, opírá se o zásady prvotní péče o vyvolávající onemocnění, dále monitoring nemocného s dynamickým odrazem jeho změn v komplexní péči o nemocné – v těžších případech na jednotkách intenzivní péče. Dominantní složkou jsou stále krevní deriváty a plazmatické přípravky a nejvýznamnějším opatřením je především prevence u pacientů, u nichž je nebezpečí vzniku DIC.

INDIKACE PRO PODÁNÍ TROMBOCYTŮ

Procházková R.

Transfuzní oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Fakulta zdravotnických studií TUL v Liberci

Transfuze trombocytů jsou nezbytnou složkou při léčbě vybraných pacientů s trombocytopenií/patí.

Trombocytové přípravky (PLT) je nutné jsprávně indikovat, protože zdroje jsou omezené a jejich aplikace nejsou bez rizika. *Indikace PLT je individuální*, závisí na příčině trombocytopenie, na počtu trombocytů a jejich funkci, na rozsahu krvácení (WHO klasifikace, stupeň 1-4), na přítomnosti rizikových faktorů krvácení, medikaci či přítomnosti přidružených chorob. Podání může být profylaktické nebo terapeutické, optimální je postupovat dle dostupných guidelines, např. AABB nebo British Society for Hematology či dalších, která uvádějí kvalitu důkazu a sílu doporučení.

U profylaktické indikace u trombocytopenie způsobené reversibilním selháním kostní dřeně je cílem udržet hodnotu $PLT \geq 10 \times 10^9/L$, platí pravidlo profylakticky podávat 1 TD, u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení docílit hodnotu $PLT 10-20 \times 10^9/L$.

Pro prevenci krvácení u operací/invazivní léčby se obvykle doporučuje docílit hodnoty $PLT 20 \times 10^9/L$ před drobnými operačními výkony, bronchoskopií, endoskopií GIT bez biopsie, před katetrizací

před zavedením CVK, $40 \times 10^9/L$ před lumbální punkcí, spinální anestezí (u pacientů bez koagulační poruchy a/nebo dysfunkce trombocytů, $50 \times 10^9/L$ před velkou operací či perkutánní jaterní biopsií, $80 \times 10^9/L$ před zavedením/odstraněním epidurálního katétru, $100 \times 10^9/L$ před neurochirurgickou operací nebo oční operací v zadním segmentu oka.

Aplikace PLT se naopak rutinně nedoporučuje např. u aspirace kostní dřeně, trepanobiopsie či operací katarakty. *Terapeuticky se snažíme o udržení hladiny $PLT > 50 \times 10^9/L$ v případě masivního krvácení z jakékoliv příčiny, $> 100 \times 10^9/L$ v případě polytraumat, traumatického postižení mozku, spontánního intrakraniálního krvácení, očního poranění.*

Před operací/invazivním zákrokem u pacientů na antiagregační terapii se nedoporučuje rutinně aplikovat trombocytové přípravky.

Složitější je situace u imunních trombocytopenií (ITP, HIT, PTP), kdy profylaktické podání trombocytů není indikováno, je doporučeno v případě nutnosti invazivního výkonu/operace, či ohrožení života.

Obtížné je zajištění pacientů refrakterních k terapii trombocytů.

TROMBOTICKÁ TROMBOCYTOPENICKÁ PURPURA

Semerád L., Boichuk I.

| Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno

Získaná trombotická trombocytopenická purpura (aTTP) je závažné onemocnění, které patří do skupiny trombotických mikroangiopatických anémií (TMA). Tato onemocnění jsou charakterizována akutním nástupem příznaků a závažným průběhem. Typická pro aTTP je hemolytická anémie s přítomností schistocytů, závažná trombocytopenie a orgánové postižení různého rozsahu. Klinicky se aTTP často projevuje neurologickými příznaky imitující ischemickou mozkovou příhodu, dále se objevují kožní a slizniční krvácivé projevy, horečka, méně často projevy ischemického postižení myokardu a renální insuficience. aTTP je autoimunitní onemocnění vznikající v důsledku kritického nedostatku aktivity metaloproteinázy ADAMTS-13, jejíž fyziologickou funkcí je štěpení multimerů von Willebrandova faktoru (vWF). Nízká aktivita ADAMTS-13 je způsobena u aTTP autoprotilátkou (inhibitorem). Existuje také vzácná vrozená forma TTP, tzv. Upshaw-Schülmanův syndrom, způsobená mutacemi v genu ADAMTS-13. Hromadění multimerů vWF vede ke spontánní tvorbě trombů v mikrocirkulaci. Spouštěčem aTTP může být akutní infekční onemocnění, popřípadě je aTTP prvním projevem maligního či jiného systémového autoimunitního onemocnění. Spouštěcím faktorem onemocnění může být také těhotenství. Pro potvrzení diagnózy aTTP je zásadní stanovení nízké aktivity ADAMTS-13 (aktivita pod 10–20 %) a průkaz inhibitoru. Léčba aTTP musí být zahájena co nejdříve, a to již při pouhém podezření na toto onemocnění. Základem léčby je výměnná plazmaferéza (TPEX), imunosupresivní terapie a kaplacizumab. TPEX umožňuje v akutní fázi onemocnění k odstranění multimerů vWF/inhibitoru a substituci funkčního ADAMTS-13. Současně s TPEX je zahajováno podávání kortikosteroidů, popřípadě rituximabu. V současné době je stále silněji doporučováno podání rituximabu již při první atace onemocnění, a to s cílem snížit riziko relapsu onemocnění. Jasnou indikaci má rituximab v případě refrakterního onemocnění nebo u relapsů. Kaplacizumab na humanizovaná nanočástice, která blokuje vazbu destičkového receptoru GPIIb na doménu A1 vWF, čímž brání tvorbě mikrotrombů. Kaplacizumab má své místo v léčbě akutních epizod aTTP, protože zkracuje dobu do normalizace počtu trombocytů a snižuje riziko exacerbace onemocnění. Po dosažení remise onemocnění je zásadní pravidelný monitoring aktivity ADAMTS-13.

Kontaktní e-mail: Semerad.Lukas@fnbrno.cz

ZÍSKANÝ VON WILLEBRANDŮV SYNDROM U MONOKLONÁLNÍCH GAMAPATIÍ

Smejkal P.^{1,2}, Kamelander J.^{1,2}, Romanová G.^{1,2}, Zavřelová J.^{1,2}, Pour L.³, Štork M.³, Buliková A.^{1,3}

¹ Oddělení klinické hematologie, FN Brno

² Katedra laboratorních metod, LF MU Brno

³ Interní hematologická a onkologická klinika, FN a LF MU Brno

Cíl: Retrospektivně jsme na našem pracovišti v průběhu posledních 15 let zmonitorovali pacienty se získaným von Willebrandovým syndromem (ZVWS) při monoklonální gamapatii.

Metody: Pacienti byli cíleně vyšetřeni na základě krvácení po invazivních výkonech a/ nebo prodloužení aPTT, které bylo prodlouženo u všech diagnostikovaných pacientů. Byla stanovena funkční aktivita von Willebrandova faktoru (VWF:Ac), antigen (VWF:Ag), vazba na kolagen (VWF:CB) a propeptid (VWFpp), aktivita faktoru VIII (FVIII:C).

Výsledky: ZVWS byl diagnostikován u šesti pacientů s monoklonální gamapatii nejasného významu (MGUS) s paraproteinem IgG kappa v séru 2,7–11,1 g/l a u jedné pacientky s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM) s paraproteinem v séru 49 g/l. VWF:Ac byla u všech pacientů $\leq 15\%$, FVIII:C byla 8–27%. U žádného pacienta jsme in vitro neprokázali inhibitor VWF:Ac ani FVIII:C. Po aplikaci koncentrátu VWF/FVIII bylo recovery VWF:Ac $< 50\%$ s návratem k původní hladině do čtyř hodin od aplikace, obdobný nálezn byl u dvou pacientů i pro FVIII:C. Poměr VWFpp/VWF:Ag byl v širokém rozmezí 2–47 (median 12).

Léčbu pacienti vyžadovali jen na invazivní výkony. U dvou byla použita na zubní extrakce vyšší dávka koncentrátu VWF/FVIII, u tří pacientů s paraproteinem IgG na různé malé i velké invazivní výkony byly celkem 9x použity vysokodávkované imunoglobuliny 2 x 1 g/kg: u dvou pacientů došlo 5x k normalizaci hladiny VWF:Ac a FVIII:C na dobu 2–4 týdnů; u pacienta s vysokým poměrem VWFpp/VWF:Ag = 47 došlo 4x k normalizaci VWF:Ac na 4–6 dnů a FVIII:C na 6–8 dnů. Pacientka s WM byla na trepanobiopsii připravena aplikací koncentrátu VWF/FVIII s následnou plazmaferézou, aniž pak došlo k poklesu hladiny VWF:Ac či FVIII pod 50%. Po 8 cyklech chemoterapie R-CHOP paraprotein poklesl na 12 g/l a VWF:Ac i FVIII:C byly v normě.

Závěr: ZVWS může být provázen nenápadnými krvácivými projevy a měl by proto být u monoklonálních gamapatií vyloučen před invazivními výkony.

Podpořeno: Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

Kontaktní e-mail: smejkal.petr@fnbrno.cz

MONITOROVANIE ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI DUÁLNEJ PROTIDOŠTIČKOVEJ LIEČBY (DAPT) V KLINICKEJ PRAXI

Staško J.¹, Samoš M.², Bolek T.², Škorňová I.¹, Šimonová R.¹, Mokáň M.², Sokol J.¹

¹Národné centrum hemostázy a trombózy (NCHT), Klinika hematológie a transfúziológie
JLF UK a UNM, Martin

²Interná klinika JLF UK a UNM, Martin

Úvod: Laboratórne monitorovanie účinku duálnej protidoštičkovej liečby (DAPT) (kombinácia kys.acetylsalicylovej (ASA) a antagonistu P2Y₁₂) má v klinickej praxi význam najmä u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS – infarkt myokardu s alebo bez elevácie ST segmentu), ktorí podstupujú perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI). Je dokázané, že vysoká reaktivita trombocytov počas DAPT (vrátane nových antagonistov P2Y₁₂) je spojená s rizikom akútnej a subakútnej trombózy koronárneho stentu a iných trombotických komplikácií.

Ciele a metodika: Sumarizovať dostupné poznatky o problematike rezistencie na nové antagonisty P2Y₁₂ a v druhej časti poukázať na naše skúsenosti s využitím merania fosforylácie VASP (VASP-P) pri detekcii nedostatočnej odpovede na nové antagonisty P2Y₁₂.

Výsledky a záver: Doposiaľ publikované práce poukazujú na skutočnosť, že nedostatočná odpoveď na liečbu novými antagonistami P2Y₁₂ existuje a je, podobne ako nedostatočná odpoveď na liečbu klopido-grelom, spojená s vyšším rizikom vzniku nežiaducich príhod vrátane trombózy stentu a potreby opakovanej revaskularizácie myokardu. Túto skutočnosť potvrdili aj výsledky našej pilotnej štúdie, v ktorej bol identifikovaný výskyt nedostatočnej odpovede na liečbu novými antagonistami P2Y₁₂ u 11,4% pacientov. Rezistencia na liečbu prasugrelom sa zdá byť častejšia ako rezistencia na liečbu tikagrelorom. Nie je celkom jasné, aký je mechanizmus tejto rezistencie, aký test a v akom časovom intervale je najvhodnejší na jej detekciu a akým spôsobom je možné túto rezistenciu ovplyvniť. Nedostatočná odpoveď na liečbu novými antagonistami P2Y₁₂ teda existuje, zdá sa klinicky významná, avšak je stále otvorená pre ďalší klinický výskum.

Podakovanie: Práca bola podporená projektom APVV 16-0020 a projektom Vega 1/0479/21.

Kontaktný e-mail: jan.stasko@uniba.sk

TROMBOCYTOPENIE Z POHLEDU CHIRURGA

Strohalmová S., Šuta Kimle K., Krška Z..

| I. Chirurgická klinika hrudní, břišní a úrazové chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

V naší přednášce se chceme věnovat zejména předoperační přípravě pacientů s trombocytopenií, možným rizikům a komplikacím chir. výkonu a chirurgické léčbě trombocytopenie.

Trombocytopenie je snížený počet krevních destiček v krvi (normální hladina trombocytů je $150-450 \times 10^9 /l$). Trombocyty jsou bezjaderné krevní elementy, které se významně podílejí na hemostáze, kdy při poranění dochází k adhezi destiček na subendoteliální kolagen, k jejich agregaci a konstrikci a vytvoří se tzv. destičkový (bílý) trombus.

Příčiny trombocytopenie mohou tkvět ve snížené tvorbě (hematolog. malignity, aplastická anémie, vrozené trombocytopenie, CHT, RT), infekce, např. HIV, alkoholismus, deficit vitamínu B12), či ve zvýšeném zániku elementů (autoimunitní onem., polékové trombocytopenie, ITP, DIC, HUS, TTP, splenomegalie).

Trombocytopenie se projevuje kožně slizničním typem krvácení, a to zpravidla až u těžké formy trombocytopenie či u přítomnosti přidružených onemocnění (malignity) či medikace (Anopyrin, NSAID. Klinickými projevy mohou být např. petechie, sufúze, ekchymózy, hematomy, epistaxe, neúměrné krvácení po drobných poraněních či zesílené menstruační krvácení či krvácení do GIT či močového traktu.

Léčba trombocytopenie je v kompetenci hematologa a je odvislá od příčiny stavu a tíže onemocnění. Chirurgickou léčbou trombocytopenie je vybraných indikacích splenektomie po nezbytné přípravě pacienta, s velkou výhodou včetně kompletního očkování.

Z hlediska chirurga je pacient schopen jakékoli velké operace bez výraznějšího omezení při hodnotě trombocytů nad $80-100 \times 10^9 /l$ bez krvácivých projevů. U pacienta se známou etiologií trombocytopenie bez krvácivých projevů, normálním Rotemu a doporučení hematologa je možno operovat i při hodnotách od $50 \times 10^9 /l$. Hodnota pod $50 \times 10^9 /l$ je pouze k individuálnímu posouzení při život ohrožujících stavech či při malých výkonech. Zásadní je mezioborová spolupráce chirurg – hematolog – anesteziolog/intenzivista. U akutních pacientů je stěžejní podání trombocytů 30 min. před výkonem, pooperačně kontrola známek krvácení a denní monitorace hladiny trombocytů. Trombocytopenie významně zvyšuje pooperační riziko vzniku komplikací.

DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNÍ KOAGULOPATIE Z POHLEDU CHIRURGA

Šuta Kimle K, MUDr. Strohalmová S., Krška Z.

| *Chirurgická klinika hrudní břišní a úrazové chirurgie 1 LF UK a VFN v Praze*

Diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC) je klinickopatologický syndrom, který komplikuje širokou škálu onemocnění. Příčinou může být sepse, malignita, pooperační stavy, masivní tkáňová nekróza, velká krevní ztráta při traumatu či operaci, či onemocnění jater. DIC se nikdy neobjeví izolovaně a rozpoznání nemoci, která vedla k rozvoji DIC, je klíčová pro diagnostiku a léčbu.

Elektivní gastrointestinální operace pro malignity obvykle vedou k systémové zánětlivé odpovědi organismu a mohou být prováděny závažnými pooperačními komplikacemi jako intraabdominální absces, leak z anastomózy, pneumonie či ARDS. Tyto stavy mohou být asociovány s rozvojem DIC. Akutní gastrointestinální operace pro abdominální trauma, perforaci GIT, divertikulitidu či malignity jsou asociované s vysokou morbiditou a mortalitou, pooperačním rozvojem sepse a u těchto pacientů se s rozvojem DIC můžeme setkat častěji. Jsou to ale operace, které jsou pro léčbu pacienta nezbytné.

Recentně publikované guidelines pro léčbu DIC doporučovaly kategorizaci DIC na několik typů a následně léčit v konsenzu s typem poruchy. Avšak DIC asociovaný s operací rozlišen nebyl. V současné době Pooperační DIC spadá pravděpodobně do kategorie DIC spojených s orgánovou dysfunkcí. U pacientů s operací asociovaným DIC může být odpověď na léčbu odlišná než u pacientů s jinou příčinou DIC.

Rozvoj DIC asociovaného s operací je vzácný, nejčastěji se vyskytující po kardiovaskulárních a hrudních operacích, vyskytnou se může i u pacientů po rozsáhlých břišních operacích. Jejím vliv na další pooperační průběh není zatím dostatečně objasněn. DIC asociovaný s chirurgickým výkonem může vyústit v systémovou protizánětlivou odpověď organismu a infekci po rozsáhlých gastrointestinálních operacích. Navíc, koagulace a fibrinolýza vedou k systémové aktivaci trombinu a plazminu v cévách u pacientů s probíhající pooperační DIC. Z toho plyne zvýšená spotřeba čerstvé mražené plazmy a erymas s cílem pozitivně ovlivnit koagulaci. Pooperační DIC musí být léčen promptně. Je známo, že je přítomnost koagulopatie v pooperačním období zvyšuje riziko pooperačních komplikací po velkých hepatobiliárních operacích. V některých případech nelze zvládnout poruchu koagulace s probíhajícím krvácením konzervativně a je nutná chirurgická intervence. U pacientů s probíhajícím již diagnostikovaným či rozvíjejícím DIC je stavění krvácení obtížné a zdlouhavé a může vyžadovat použití tamponády či hemostyptik. Při léčbě a diagnostice je stěžejní mezioborová spolupráce jak na jednotce intenzivní péče, tak na sále. V naší přednášce se na syndrom diseminované intravaskulární koagulace podíváme ze strany chirurga a budeme prezentovat řešení krvácení u pacientky s rozvinutým DIC při trombocytopenii po selhání konzervativní léčby.

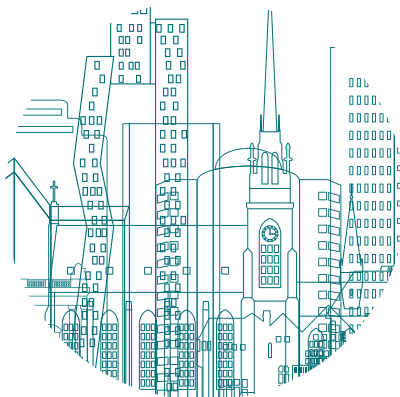
TROMBOCYTOPÉNIE V ONKOLOGII SOLIDNÍCH NÁDORŮ

Vokurka S.

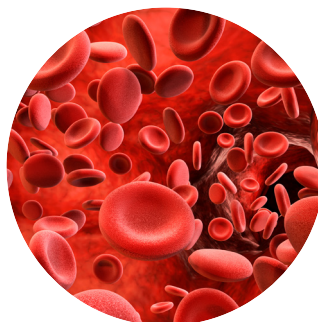
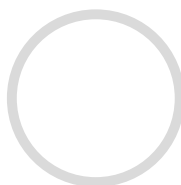
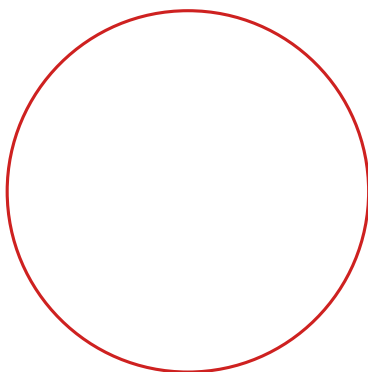
| *Onkologická a radioterapeutická klinika, LF UK a FN Plzeň*

Trombocytopenie u onkologických pacientů představuje významnou komplikaci, která i přes často poměrně bezpečné hodnoty trombocytů může vést ke snižování intenzity onkologické léčby a následně k celkově horším výsledkům. Zvyšuje riziko krvácení a nepříznivého průběhu onkologického onemocnění. Trombocytopenie rozličné patogeneze může být podmíněna samotnou přítomností malignity, onkologickou léčbou, ale může jít také o jinou její příčinu. Mechanismem vzniku může být akutní poškození s apoptózou rychle proliferujících progenitorových buněk krvetvorby s rychlou možností zotavení, dále pak dlouhodobé poškození se snížením sebeobnovy kmenových buněk při zvýšení obsahu kyslíkových radikálů (ROS), dále poškození mikroprostředí kostní dřeně nebo imunitně navozený mechanismus (Mauch P, 1995; Shao L, 2011; Avicilla ST, 2004). Nejběžnější situací s trombocytopenií v onkologické praxi je chemoterapií indukovaná trombocytopenie (CIT). Klinicky existují dva hlavní podtypy CIT - s dosažením nadír (obvykle $<50 \times 10^9/l$) uprostřed cyklu chemoterapie s normalizací na začátku dalšího, a přetrvávající CIT s trombocytopenií neustupující po ukončení chemoterapie k datu expirace (Al-Samkari H, 2021). Nedávná retrospektivní kohortová studie z USA u pacientů léčených chemoterapií pro solidní malignity udává výskyt trombocytopenie ($<100 \times 10^9/l$) 13% s prevalencí 8% při léčbě taxány, 17% antracyklíny, 31% platinovými deriváty a 37% u gemcitabinu (Shaw JL, 2021). Kromě CIT se možnost trombocytopenie stává problémem i při moderní terapii, typicky např. při využití multikinázového inhibitoru sunitinibu, inhibitorů mTOR, CDK, nebo PARP. Nelze ani vyloučit autoimunitní rozvoj při imunoterapii s anti-PD1/L1. S trombocytopenií se můžeme setkat také při radioterapii, je třeba myslet také na rozvoj myelodysplastického syndromu, resp. hematologické malignity. V léčebném přístupu zůstává standardem indikace transfuze krevních destiček (indikace $<10 \times 10^9/l$ nebo u vyšší hladiny při přítomnosti rizikového faktoru, krvácení, či komplikaci), agonisté trombopoetinového receptoru nejsou zavedeny. Případy s nezvyklým průběhem trombocytopenie a komplikacemi vždy vyžadují konzultaci hematologa.

Kontaktní email: vokurka@fnplzen.cz



LÉKAŘSKÁ SEKCE - POSTERY



PLATELET FUNCTION DURING PLATELET-RICH PLASMA SEQUESTRATION IN COMPLEX CARDIAC SURGICAL PROCEDURES

Hajek R.¹, Zuscich O.¹, Fluger I.¹, Caletka P.¹, Lonsky V.¹, Santavy P.¹, Slavík L.², Ulehlova J.²

¹ Department of Cardiac Surgery, University Hospital, Olomouc, Czech Republic

² Department of Hemato – Oncology, University Hospital, Olomouc, Czech Republic

Objectives: Contemporary cell-salvage technology can preserve platelets in platelet-rich plasma (PRP) sequestration. We tested the preservation of platelet functions during and after PRP sequestration.

Methods: Written informed consent, local ethic committee approval. Elective surgery estimated CPB > 2 hours. Antiplatelet medication withdrawn according to ESA/ESC guidelines. Initial hematocrit > 0,35 (800 ml of whole blood processed). RBC+PRP sequestration simultaneously, PRP retransfused immediately after the CPB. CPB: X-coating, centrifugal pump, UFH: ACT > 400s, TXA 30 mg/kg + 15 mg/kg in CPB. Cell saver: CPD-A bags, EDTA vacutainer, manufacturer protocol. Platelet count flow cytometry. Optical aggregometry: collagen, ADP, ristocetin and epinephrin induced aggregation. Whole blood sample before surgery, from processed PRP, after retransfusion, after surgery. Thromboelastography before/after surgery.

Results: Sequestration group: 21 patients (94% male), control 12 patients (80% M). Both groups comparable by age (67 both), EuroSCORE (3,37 vs 3,62%), aortic (61 vs 49%), redo surgery (22 vs 14%). No difference in perioperative (605 vs 564 ml) postoperative (711 vs 652 ml) blood loss, transfusion of RBC (1,6 vs 2,4 TU), FFP (1,7 vs 1,7 TU), PLT (1 vs 0 TU), fibrinogen, PCC, additional TXA dose (18 vs 14%), reexploration because of bleeding (16 vs 14%), ICULOS (4 vs 3,5 days), HLOS (11,5 vs 10,5 days), 30-day mortality (1 vs 0) and major adverse clinical events (myocardial ischemia, stroke, AKI, ALI, new onset of atrial fibrillation). Platelet count decreased (185 to 136 vs 230 to 136). Platelet count after CPB was lower in PRP (105 vs 196 $p=0,001$) but not at the end (136 both). Significant decrease of collagen, ADP and epinephrin mediated aggregation but preserved values of ristocetin mediated aggregation recorded.

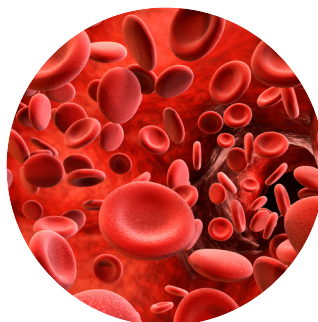
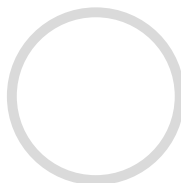
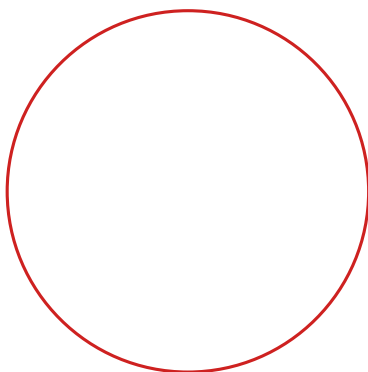
Conclusions: The using of PRP sequestration have no impact on bleeding, transfusion therapy and clinical outcome in complex cardiac surgery. It preserves platelet count and ristocetin, but no other receptor mediated aggregation.

Acknowledgment: Supported by institutional grant FN Olomouc 87-72.

Roman.hajek@fnol.cz



NLZP SEKCE - PŘEDNÁŠKY



TROMBOTICKÉ KOMPLIKACE V DIAGNOSTICE PATOLOGICKY PRODLOUŽENÉHO AKTIVOVANÉHO PARCIÁLNÍHO TROMBOPLASTINOVÉHO TESTU APTT

Bradáčová P.^{1,2}, Slavík L.³, Úlehlová J.², Ullrychová J.¹

¹ Oddělení klinické hematologie, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a.s., Česká republika

² Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a ³ Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc, Česká republika

Cíl: Stanovit příčinu patologicky prodlouženého aPTT u tří pacientů s trombotickými komplikacemi.

Úvod: Mezi jednu z nejčastějších příčin patologicky prodlouženého aPTT patří antifosfolipidové protilátky (aPL) typu lupus antikoagulant (LA), anti-cardiolipin (aCL), anti-B2GPI a jiné. Patofyziologicky aPL mohou působit na systém aktivovaného proteinu C (APC) a při jeho eliminaci způsobovat opakované trombotické nebo porodnické komplikace, nicméně laboratorně nám prodlužují aPTT stanovení. **Metody:** U 3 pacientů s trombotickými komplikacemi jsme pátrali po příčině patologicky prodlouženého aPTT, kdy jsme vyšetřili lupus antikoagulant koagulačními metodami a chemiluminiscenční metodou aCL, anti-B2GPI a anti-B2GPI Domain I.

Výsledky: Kazuistika 1 muž 19 let, přichází pro bolest v lýtku. Výsledky aPTT R 1,46, LA silně pozitivní, anti-B2GPI IgG 50,7 U/mL, zjištěna akutní hluboká žilní trombóza dolní končetiny.

Kazuistika 2 žena 64 let, přichází k dovyšetření příčiny prodělané cévní mozkové příhody a opakovaných flebotrombóz. Výsledky aPTT R 2,21, LA silně pozitivní, aCL IgG 234,9 U/mL, anti-B2GPI IgG 1 480,8 U/mL.

Kazuistika 3 žena 50 let, přichází k dovyšetření příčiny plicní embolie a opakovaných flebotrombóz. Výsledky aPTT R 2,14, LA silně pozitivní, anti-B2GPI IgG 57,2. U/mL, anti-B2GPI Domain I 50,6. CU.

U všech tří pacientů demonstrujeme typické příklady klinických i laboratorních projevů antifosfolipidového syndromu.

Závěr: U patologicky prodlouženého aPTT je nutné vždy provést pečlivou diagnostiku a odlišit krvácivý stav od trombotického, aby mohla být následně zahájena účinná antitrombotická léčba jako prevence rekurentních trombóz.

Kontaktní e-mail: pavla.bradacova@kzcr.eu

DISKREPANCE PŘI STANOVENÍ AKTIVITY FVIII CHROMOGENNÍ A KOAGULAČNÍ JEDNOFÁZOVOU METODOU U PACIENTŮ S LEHKOU A STŘEDNĚ TĚŽKOU HEMOFILIÍ A

Haninová M.^{1,2}, Smejkal P.^{2,3}, Prudková M.^{2,3,4}, Hrachovinová I.⁵, Valášková I.⁶, Buliková A.^{2,4}

U pacientů s lehkou a středně těžkou hemofilií A je v 10–30 % případů udávána významná diskrepance mezi stanovením koagulační aktivity faktoru (F) VIII metodou koagulační jednofázovou a chromogenní

¹ Ústav biochemie, PŘF MU Brno

² Oddělení klinické hematologie, FN Brno

³ Katedra laboratorních metod, LF MU Brno

⁴ Interní hematologická a onkologická klinika, FN a LF MU Brno

⁵ Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁶ Centrum molekulární biologie a genetiky, IHOK, FN a LF MU Brno

Cíl: Oddělení klinické hematologie FN Brno má v péči 108 hemofiliků s jinou než těžkou hemofilií A. Cílem bylo mezi nimi identifikovat hemofiliky s diskrepancí při stanovení aktivity FVIII oběma metodami a následně výsledky korelovat s krvácivým fenotypem a kauzální mutací.

Metody: Diskrepance byla definována jako poměr mezi výsledky obou metod menší nebo roven 0,6; větší nebo roven 1,67 či absolutní rozdíl 10 % a vyšší. Vzorky byly vyšetřeny ve stejný den oběma metodami. Byli zahrnuti pacienti s lehkou a středně těžkou hemofilií A, kteří alespoň jednou z metod měli FVIII pod 40 %. Roční míra krvácení byla korelována s krvácením u pacientů se středně těžkou a lehkou hemofilií A bez diskrepance mezi oběma metodami stanovení FVIII. Kauzální mutace byla stanovena v ÚHKT v Praze a recentně pak na CMBG IHOK FN Brno.

Výsledky: Ze 78 hemofiliků mělo diskrepantní výsledky celkem 25 (32,05 %), z nichž 24 mělo standardní diskrepanci (vyšší výsledky jednofázovou metodou) a jeden diskrepanci reverzní (vyšší výsledky chromogenní metodou). Celkem 8 hemofiliků by na základě výsledků jedné nebo druhé metody nebylo diagnostikováno a u 7 hemofiliků byla tíže hemofilie překlasifikována dle chromogenní metody z lehké na středně těžkou, čemuž odpovídal i krvácivý fenotyp. Při porovnání krvácivosti pacientů pomocí hodnoty roční míry krvácení bylo zjištěno, že vyšetření aktivity FVIII chromogenní metodou pravděpodobně lépe odpovídá fenotypu. Rozmístění kauzálních mutací v rámci genu odpovídalo literárním údajům. Byly však diagnostikovány i dosud nepopsané mutace kauzální pro hemofilii, včetně pacientů s diskrepantními výsledky.

Závěr: Diagnostikovat lehkou a středně těžkou hemofilii A pouze na základě výsledků koagulační jednofázové metody je nedostatečné a může dojít k přehlédnutí diagnózy.

Podpořeno: Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

Kontaktní e-mail: marketahaninova@gmail.com

ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA – INHIBITORY FAKTORU XI A XII (POST ISTH)

Malíková I., Kvasnička T.

| ÚLBDL Centrální hematologické laboratoře a Trombotické centrum VFN, Praha 2

Úvod: Antikoagulační léčba hraje velmi důležitou úlohu v procesu krevního srážení. Při vyvíjení nových antikoagulačních preparátů je dlouhodobě směřováno k „ideálnímu antitrombotiku“, a tedy k účinné a bezpečné antitrombotické léčbě. Každé nové antitrombotikum by mělo doprovázet doporučení pro klinickou praxi, včetně možnosti laboratorního hodnocení a řešení urgentních situací.

Cíl práce: Upozornit na nová antikoagulantia a jejich cílový účinek a nastínit, jakou měrou by mohla ovlivnit koagulační vyšetření.

Princip účinku: Působí buď přímo na faktor v neaktivní formě nebo na jeho aktivovanou formu, ev. na obě formy současně.

Abelacimab (MAA868) je lidská monoklonální protilátka, která se váže na katalytickou doménu faktoru XI a blokuje ji v konformaci zymogenu, čímž brání její aktivaci faktorem XIIa nebo trombinem.

Milvexian je selektivní inhibitor faktoru XIa, který se po perorálním podání rychle vstřebává a má poločas přibližně 12 hodin.

Garadacimab je lidská monoklonální protilátka, která specificky inhibuje aktivovaný faktor XII a vykazuje protizánětlivé účinky. Zabraňuje tvorbě bradykinu a produkci zánětlivých cytokinů.

Výsledky: Uvedené typy léčby prodlužují aktivovaný parciální tromboplastinový test, ale neovlivňují protrombinový test. Užívání uvedených preparátů způsobí stejné prodloužení koagulačních testů jako při deficitu faktorů.

Závěr: Léčba Abelacimabem a Milvexianem cílí na koagulační faktor XI, který je součástí vnitřní cesty, a může nabídnout potenciál pro účinnou antikoagulaci, která neinhibuje hlavní enzymy hemostázy, a tak přináší nižší riziko krvácení. Léčba Garadacimabem, který blokuje faktor XIIa, může nabídnout nový terapeutický přístup především u zánětlivých poruch, plicní záněty nevyjímaje.

Kontaktní e-mail: malikova.ivana@vfn.cz

ZKUŠENOSTI S LABORATORNÍM STANOVENÍM DOAC V ÚVN PRAHA

Mašková V.

| ÚVN - Vojenská fakulní nemocnice Praha, Oddělení hematologie a krevní transfuze

Cíle: Přímá orální antikoagulancia – Direct Oral Anticoagulants (DOAC, dříve NOAC)

jsou antitrombotika, které byla po roce 2009 celosvětově zaváděna do klinické praxe s cílem postupné náhrady kumarinových antikoagulancií - warfarinu. Hlavním přínosem má být jejich vysoká a bezpečná účinnost s rychlým antikoagulačním nástupem, příp. rychlým odezněním po vysazení. Byla definována nová antikoagulace (NOAC) bez nutnosti pravidelné monitorace pro ovlivnění dalšími léky, stravou bohatou na zeleninu (vitamin K), výkyvy v naředění krve souvisejícími se změnami vnitřního prostředí pacienta. Tímto odpadly i nároky na změny v dávkování na základě nevyhovujícího výsledku měření PT-INR, jak tomu bylo často u warfarinizovaných pacientů.

Více než devítiletá praxe laboratorních měření DOAC v ÚVN ukázala, že v některých případech je stanovení plazmatických koncentrací jednotlivých inhibitorů nutné, zvláště pak u starších pacientů. Jsou to např. krvácivé komplikace při léčbě, nutnost urgentních operačních nebo plánovaných výkonů, při iktových stavech a zvážení provedení trombolýzy, podezření na non-compliance aj. Též odeznívání účinku po vysazení jednotlivých DOAC je u pacientů různě dlouhé a mimo renální a hepatální hledisko patrně i geneticky podmíněné.

Metody: Dle svého působení se DOAC rozdělují na dva typy: přímé inhibitory trombinu (dabigatran) a přímé inhibitory faktoru Xa (xabany: rivaroxaban, apixaban, edoxaban a nastupující betrixaban). Jejich klinické indikace jsou prevence žilní trombembolické nemoci u elektivních ortopedických výkonů (TEP), prevence cévní mozkové příhody (CMP) u nevalvulární fibrilace síní (FIS), při akutním koronárním syndromu (AKS), léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie (DVT a PE).

Zlatým standardem pro měření plazmatických koncentrací DOAC a návaznosti jednotlivých kalibrátorů je tandemová hmotnostní chromatografie HPLC-MS/MS. V laboratorní praxi se primárně vycházelo z nepřímých metod, jako je dilutovaný trombinový test (DTT) pro inhibitory trombinu a chromogenní stanovení anti-Xa pro inhibitory faktoru Xa. S použitím příslušných kalibrátorů a komerčně vyráběných testů jsou dnes běžně dostupná laboratorní měření plazmatických koncentrací dabigatranu i xabanů na automatických hemokoagulačních analyzátoch.

Výsledky: Pacienti s DOAC mají individuálně ovlivněné základní parametry screeningových koagulačních testů a proto by měli být alespoň na začátku léčby a poté dle potřeby sledováni při léčbě xabany podle laboratorně dostupné aktivity anti-Xa, ideálně kalibrované na koncentrace jednotlivých xabanů.

U léčby Pradaxou je velmi vhodné, zejména u starších pacientů nad 80 let (často již snížená renální funkce a vyšší riziko krvácení), orientační měření aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT) a nespecifického trombinového testu (TT), pokud není ihned možnost přímého změření plazmatické koncentrace dabigatranu.

Závěr: Laboratorní pracovníci by měli být schopni interpretovat hlášené kritické výsledky měření základního koagulačního screeningu ve smyslu podezření na možné předávkování pacienta s následným doměřením přesné koncentrace DOAC, není-li primárně požadována.

Kontaktní e-mail: vaclava.maskova@uvn.cz

VYŠETŘENÍ AKTIVITY FIX U PACIENTŮ LÉČENÝCH KONCENTRÁTY S PRODLOUŽENÝM BIOLOGICKÝM POLOČASEM

Prudková M.^{1,2,3}, Chytrá D.^{1,3}, Smejkal P.^{1,3}, Zavřelová J.^{1,3}, Buliková A.^{1,2}

¹ Oddělení klinické hematologie, FN Brno

² Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU, Brno

³ Katedra laboratorních metod LF MU Brno

Úvod: Pro adekvátní terapii hemofilie B je důležité provádět laboratorní monitorování substituovaného faktoru IX (FIX), pro které jsou v současné době dostupné dvě komerční metody – jednofázová koagulační metoda (OSA) a metoda s chromogenními substráty (CSA). Modifikací molekuly rekombinantních faktorů za účelem prodloužení biologického poločasu však dochází k problémům při stanovení jejich aktivity.

Cíl: Vybranými komerčně dostupnými metodami ověřit správnost stanovení aktivity FIX (FIX:C) při léčbě koncentráty Refixia[®] a Alprolix[®].

Metody: Vzorky FIX-deficitní plazmy obohacené o Refixii[®] a Alprolix[®] byly vyšetřeny CSA (Biophen FIX[®]) a OSA s reagensiemi Cephascreen[®], C.K. Prest[®], Pathromtin SL[®], Actin FS[®] a Actin FSL[®]. Z naměřených a cílových hodnot FIX:C bylo vyhodnoceno recovery (%).

Výsledek: U Refixie[®] dosahuje nejlepšího recovery (≈106%) CSA Biophen FIX[®]. Výsledky blíží se cílové hodnotě byly i u OSA s reagensí C.K. Prest[®] (recovery ≈85% u FIX:C > 7,6% a ≈105% u FIX:C < 3,8 %). Naopak nejhorší recovery (≈1654 %) jsme zaznamenali u reagentie Pathromtin SL[®] (výsledky nadhodnoceny v průměru 17x). K významnému podhodnocení docházelo u reagensí Actin FS[®] a Actin FSL[®] (recovery ≈36% a 52 %). Podhodnoceny byly výsledky i u reagentie Cephascreen[®] u FIX:C > 30% (recovery ≈74 %), ne však u FIX:C < 30% (recovery ≈97 %).

U Alprolixu[®] dosahuje nejlepšího recovery (≈102%) rovněž CSA Biophen FIX[®]. K nadhodnocení FIX:C dochází u OSA s reagensí Actin FS[®] (recovery ≈124 %), k podhodnocení naopak s reagensí C.K. Prest[®] (recovery ≈73 %). Relativně dobrých výsledků dosahuje reagentie Actin FSL[®] (recovery ≈115%) a Pathromtin SL[®] (recovery ≈87 %). U reagentie Cephascreen[®] byly výsledky FIX:C > 27% lehce podhodnoceny (recovery ≈80 %), výsledky FIX:C < 7% naopak nadhodnoceny (recovery ≈125 %).

Závěr: Dle našich výsledků je pro monitorování léčby koncentráty Refixia[®] a Alprolix[®] nevhodnější CSA Biophen FIX[®]. Z reagensí pro OSA pak C.K. Prest[®] pro Refixii[®] a Actin FSL[®] a Pathromtin SL[®] pro Alprolix[®].

Literatura:

GRAY, Elaine, Steve KITCHEN, Annette BOWYER, et al. Laboratory measurement of factor replacement therapies in the treatment of congenital haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. Haemophilia. 2020, **26**(1), 6-16. ISSN 1351-8216. Dostupné z: doi:10.1111/hae.13907
JEANPIERRE, Emmanuelle, Claire POUPLARD, Dominique LASNE, et al. Factor VIII and IX assays for post-infusion monitoring in hemophilia patients: Guidelines from the French BIMHO group (GFHT). European Journal of Haematology. 2020, **105**(2), 103-115. ISSN 0902-4441. Dostupné z: doi:10.1111/ejh.13423
NEDERLOF, Angelique, Steve KITCHEN, Piet MEIJER, et al. Performance of factor IX extended half-life product measurements in external quality control assessment programs. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020, **18**(8), 1874-1883. ISSN 15387836. Dostupné z: doi:10.1111/jth.14847

Podpora projektu:

Podpořeno MZ ČR –RVO (FNBr, 65269705)

Kontaktní e-mail: Prudkova.Marie@fnbrno.cz

VÝZNAM PRŮTOKOVÉ CYTOMETRIE V DIAGNOSTICE AHUS

Říhová L., Bezděková R., Suská R., Penka M., Kissová J., Buliková A.

| Oddělení klinické hematologie, FN Brno

Úvod: Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) je vzácné onemocnění patřící mezi trombotické mikroangiopatie a charakterizované hemolytickou anémií, trombocytopenií a selháváním ledvin. Onemocnění se pojí s deregulací alternativní cesty komplementu na mikrovaskulárním endotelu. Ačkoliv chybění membránového kofaktorového proteinu (MCP) CD46 není dostatečné pro vznik aHUS, mutace v CD46 jsou přítomny u 5-9 % primárních aHUS. Zdá se tedy, že průtoková cytometrie (FC) může sloužit jako užitečná a rychlá metoda k detekci těchto mutací a potvrzení aHUS.

Cíl: Analýza exprese CD46 pomocí FC na leukocytech zdravých kontrol rozličného věku, vytvoření normálních rozmezí exprese CD46 pro různé věkové skupiny a jejich srovnání s pacienty s podezřením na aHUS.

Materiál a metody: Periferní krev zdravých kontrol (n=60) a pacientů s podezřením na aHUS (n= 10) byla inkubována s kombinací MoAb CD16/CD45/CD46. Byly využity 3 klony CD46 (E4.3, 8E2 a MEM258). Opakovaně byla analyzována také pozitivní kontrola s prokázaným aHUS. Po lýze a promytí byly vzorky analyzovány na průtokových cytometrech BD FACSCanto II (BD Biosciences) a Omnicyt (Cytognos). Byl detekován jak medián intenzity fluorescence (MFI) CD46 na neutrofilech monocytech a lymfocytech tak stanoven normalizovaný MFI (nMFI).

Výsledky: Zdravé kontroly byly rozděleny do 9 skupin dle věku a MFI/nMFI (mean±2SD) byl analyzován pro každou skupinu zvlášť. Pro vybrané skupiny bylo obtížné nasbírat dostatečný počet kontrol. Pacienti s aHUS by měli vykazovat nižší expresi CD46, a to MFI kontrolní skupiny-2SD. Byl analyzován také poměr MFI CD46 pacienta a zdravé kontroly, který by měl být <0,8.

Závěr: Dle předběžných výsledků se jeví, že samotné zdravé osoby vykazují vysokou variabilitu exprese CD46, což omezuje jednoznačné potvrzení snížení exprese CD46 u pacientů s podezřením na aHUS.

Podpořeno MZ ČR, RVO (FNBr, 65269705).

Kontaktní e-mail: rihova.lucie@fnbrno.cz

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA APTT PATOLOGÍÍ

Slavík L., Úlehlová J.

¹ Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice a 2 Lékařské Fakulty Univerzity Palackého Olomouc

Cíle: Cílem diaferenciální diagnostiky aPTT patologií je odlišení krvácivých a trombotických stavů, což je klíčové pro další léčbu pacientů.

Metody a výsledky: Diferenciální diagnostika aPTT sestává z vyloučení preanalytických artefaktů souvisejících s odběrem vzorku, jako jsou nesprávné objemy vzorku, kontaminace heparinem, těžká flebotomie, dlouhodobé skladování a vysoký hematokrit. Z tohoto důvodu je doporučeno přistupovat k dalším vyšetřením až z druhého patologického výsledku u pacienta. Vzorky plazmy s prodlouženým APTT v první fázi vyšetřujeme směsným testem, který spočívá v měření aPTT směsí (1:1; 50:50) normální kontrolní plazmy a plazmy pacienta (nepoužívat jako kontrolu patientskou plazmu). Směsný vzorek plazmy se inkubuje 3 min a resp. 1-2 hod. pro odlišení časově závislých inhibitorů proti koagulačním faktorům od inhibitorů fosfolipidů. Pokud se APTT koriguje tímto testem u obou inkubačních znamená to, že v plazmě pacienta je deficit alespoň jednoho z faktorů FVIII, FIX, FXI a FXII; (normální plazma, přidaná do reakce způsobila korekci a výsledkem jsou normální hodnoty) případně některého z faktorů kontaktní fáze.

Pokud směsný test nedosáhne korekce, musí se zohlednit přítomnost inhibitoru. Inhibitory typu lupus antikoagulans (LA), se mohou odhalit nejčastěji pomocí dRVVT (diluovaného času jedu Russellovy zmiže) jako přímého aktivátoru koagulace. Jed obsahuje enzymy, které aktivují FV a FX přeměňující protrombin na trombin.

Přítomnost inhibitorů koagulačních faktorů se provádí stanovením aktivity jednotlivého faktoru (nejčastěji FVIII příp. FIX) po 1-2 hod. inkubací Nijmegen resp. Besthesda metodou.

Závěr: Diferenciální diagnostika je zásadní pro posouzení rizika krvácení u vyšetřovaných pacientů, jelikož pouze deficity F VIII, F IX, F XI včetně jejich inhibitorů představují riziko krvácení na rozdíl od ostatních nálezů, kdy může i převažovat riziko trombofilie.

KRVÁČIVÍ KOMPLIKACE V DIAGNOSTICE PATOLOGICKY PRODLOUŽENÉHO AKTIVOVANÉHO PARCIÁLNÍHO TROMBOPLASTINOVÉHO TESTU APTT

Úlehlová J.¹, Bradáčová P.^{1,3}, Slavík L.²

¹ Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a ² Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc, Česká republika

³ Oddělení klinické hematologie, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a.s., Česká republika

Cíl: Stanovit příčinu patologicky prodlouženého aPTT u tří pacientů s krvácivými komplikacemi.

Úvod: Cílem diferenciální diagnostiky aPTT patologií je odlišení krvácivých a trombogenních stavů, což je klíčové pro další léčbu pacientů. Mezi jednu z nejčastějších příčin patologicky prodlouženého aPTT patří deficity faktorů F VIII, F IX, F XI F XII, ale také deficity faktorů kontaktní fáze. Může se jednat o stavy vrozené, avšak ty méně očekávané deficity bývají u stavů získaných. V těchto případech do dobré provést směsné testy či stanovení přítomnosti konkrétních inhibitorů proti jednotlivým koagulačním faktorům (Nijmegen resp. Besthesda metodou). U prodlouženého aPTT testu je dobré nezapomínat také na vliv antikoagulační léčby a riziko předávkování pacienta ať již warfarinem či přímými orálními antikoagulancii.

Metody: U 3 pacientů s krvácivými komplikacemi jsme pátrali po příčině patologicky prodlouženého aPTT, kdy jsme základní koagulaci a řadu specifických koagulačních testů dle řádně odebrané osobní anamnézy.

Výsledky:

Kazuistika 1 muž 61 let, těžký hemofilik A na on demand léčbě přichází s krvácením do levé ho kyčelního kloubu. Výsledky aPTT R 3,64; 0,91 INR, DDIMHS 3172 ng/ml; F VIII 0,5%; I8 5,9 B.U. postupná eradikace inhibitoru F VIII.

Kazuistika 2 žena 29 let, přichází k vyšetření masivního hematomu v šestinedělí. Výsledky aPTT R 4,39, DDIMHS 15 358 ng/ml, FDP 32,03 ug/ml, F VIII 1,8%, I8 2,3 B.U.

Kazuistika 3 žena 91 let, přichází k vyšetření příčiny prodlouženého aPTT. Výsledky aPTT R 5,21; 5,02 INR, hladina dabigatranu 1353 ng/ml, AT 53%, Q.F.A. 2,10 g/L.

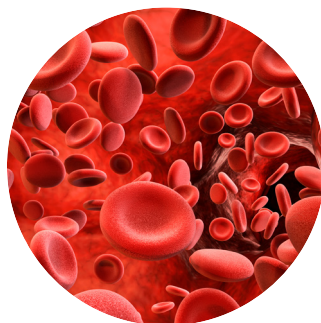
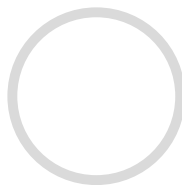
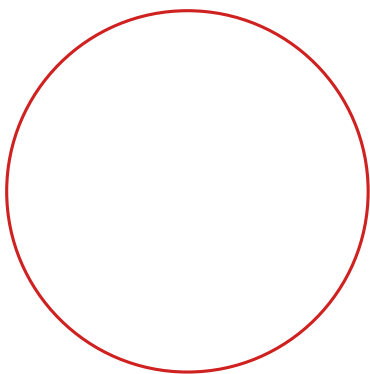
U všech tří pacientů demonstrujeme typické příklady klinických i laboratorních projevů krvácivých stavů s prodlouženým aPTT.

Závěr: U patologicky prodlouženého aPTT je nutné vždy provést pečlivou diagnostiku a odlišit krvácivý stav od trombotického, aby mohla být následně zahájena účinná léčba.

Kontaktní e-mail: jana.ulehlova@fnol.cz



NLZP SEKCE – POSTERY



LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ ÚČINNOSTI ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY WARFARINEM

Bílková J., Syrůčková A., Bobčíková P., Plívová V., Říhová J., Jarošová M., Kvasnička T.

| Trombotické centrum ÚLBDL, VFN Praha

Úvod: Warfarin je významné antikoagulační léčivo. U pacientů, jimž se podává Warfarin, se monitoruje hodnota PT-INR pro kontrolu účinnosti léčby. Citlivost na Warfarin je podmíněna geneticky. Je možné ji stanovit vyšetřením polymorfismů *CYP2C9* a *VKORC1* metodou *Real-Time PCR* a na základě toho upravit dávku Warfarinu.

Cíl: Cílem této práce bylo určit genetickou predispozici citlivosti k léčbě Warfarinem pomocí vyšetření polymorfismů *CYP2C9* a *VKORC1*, stanovit hodnotu INR ve zvoleném souboru pacientů a následně vyhodnotit efektivitu této léčby. Bylo vyšetřeno 72 pacientů, z nichž 50 užívalo Warfarin (soubor 1). 22 pacientů (soubor 2) bylo v době vyšetření už převedeno na jinou antikoagulační léčbu, např. Eliquis.

Metody: Pro stanovení INR byl použit analyzátor BCS XP (Siemens). Izolace DNA byla provedena na automatickém izolátoru MagCore Super (RBC Bioscience), který pracuje na principu paramagnetických kuliček. Používají se fluorescenčně značené sondy. Detekce probíhala pomocí Light Cycleru 2.0 (Roche).

Vyhodnocení: Velmi vysoké citlivosti k Warfarinu dosahují pacienti s polymorfismem *CYP2C9* obsahujícím alelu *3 s *VKORC1* homozygotní variantou. Zastoupení této skupiny v sledovaném souboru 72 pacientů bylo 2,8%. Zde je vhodné častěji monitorovat INR a snížit dávku Warfarinu. Na druhou stranu skupina pacientů *CYP2C9* *1 a *VKORC1* negativní (20,8 %) má citlivost sníženou, zde se doporučuje dávku Warfarinu navýšit.

Závěr: Pokud je pacient léčen Warfarinem, vyšší i nižší INR může souviset s jednotlivými variantami polymorfismů. Na základě molekulárně genetického vyšetření společně s vyšetřením INR lze určit, zda pacient potřebuje snížit či zvýšit stávající dávku. Polymorfismy *CYP2C9* a *VKORC1* jsou důležitým parametrem upozorňujícím na citlivost pacientů k léčbě Warfarinem. Je také vhodné přihlídnout k diagnóze pacienta.

Podpora projektu: Studie byla podpořena RVO-VFN64165/2023.

EXTRÉMNĚ ZVÝŠENÁ GENERACE TROMBINU JAKO VÝZNAMNÝ MARKER TROMBOFILIE, KAZUISTIKA

Husáková M., Kohoutová S., Malíková I., Kvasnička T.

| ULBLD Centrální hematologické laboratoře a Trombotické centrum VFN, Praha 2

Zvýšená generace trombinu (GT) představuje závažné trombofilní riziko, zvláště pak tehdy, když dochází ke kombinaci s dalšími prokoagulačními stavy. Pokud dojde k takovému stavu u dětí, je řešení nastalé situace ještě závažnější, protože nelze použít standardní léčebné protokoly.

Cílem práce bylo zjistit laboratorně dispozice k opakované trombotizaci u dětského pacienta se základními diagnózami: M 308 Jiné stavy příbuzné polyarteritis nodosa a L989 Onemocnění kůže a podkožního vaziva NS

Metodika: Pro stanovení hladiny faktoru VIII jsme použili faktor VIII deficitní plasmu a reagensii Actin FSL, faktoru XIII kit Berichrom F XIII, von Willebrandova faktoru BC von Willebrand Reagent Siemens, analyzátor BCS XP (Siemens). Antikoagulační léčba LMWH byla sledována pomocí stanovení jednotek anti Xa, kit Biophen Heparin, Hyphen. Sledování generace trombinu bylo provedeno pomocí kitu TECHNOTROMBIN TGA reagents for Ceveron, analyzátor CEVERON, (Technoclone, Rakousko).

Výsledky: Hladiny faktorů VIII i XIII byly výrazně zvýšeny proti normálnímu rozmezí pro tuto věkovou skupinu. Parametry generace trombinu byly opakovaně stanoveny u dětské pacientky v době podávání LMWH. U dospělých jedinců dochází při podávání léčebné dávky LMWH (aXa 0,67 IU/ml) ke snížení generace o 28% proti normálu. U sledované pacientky byly hodnoty generace trombinu dvojnásobně vyšší, což ukazovalo na neúčinnou hladinu podávaného preparátu.

Závěry: Hodnoty AUC, které vyjadřují endogenní trombinový potenciál, a hodnoty peaku trombinu byly extrémně zvýšeny navzdory podávané antikoagulační léčbě, takže se nezabránilo opakované trombotizaci. Po dalším navýšení dávky antikoagulační léčby došlo ke snížení generace trombinu, kterou se ale nepodařilo snížit na úroveň běžně léčených pacientů. Měření generace trombinu nám pomáhá při sledování trombofilního stavu, ve kterém se odráží více negativních vlivů.

Klíčová slova: generace trombinu, přímé inhibitory, antikoagulační léčba

Studie byla podpořena RVO-VFN64165/2022

ZVÝŠENÉ HLADINY VON WILLEBRANDOVA FAKTORU U PACIENTŮ NA ECMO ASOCIOVANÝCH S ABO SYSTÉMEM

Kohoutová S., Malíková I., Husáková M., Kvasnička J., Kvasnička T.

| ÚLBLD Centrální hematologické laboratoře a Trombotické centrum VFN, Praha

Úvod: Onemocnění COVID-19 významným způsobem ovlivnilo počty hospitalizovaných pacientů, u kterých bylo indikováno připojení na mimotělní membránovou oxygenaci (ECMO). Všichni pacienti připojení na ECMO byli soustavně monitorováni a kromě běžných vyšetření se u kritických pacientů sledovala i aktivita faktoru VIII (FVIII) a von Willebrandova faktoru (vWf).

Cíl práce: Na skupině 50 pacientů s onemocněním COVID-19 s těžším průběhem jsme chtěli ověřit, zda má ABO systém vliv na hladiny vWf, event. ostatních koagulačních parametrů.

Metodika: Pro vyšetření aPTT jsme využili Pathromtin SL, Siemens, pro stanovení hladiny faktoru VIII jsme použili faktor VIII deficitní plazmu a reagensii Actin FSL, pro stanovení vWf Ristocetin kofaktor aktivity kit BC von Willebrand Reagent, Siemens, analyzátor BCS XP (Siemens).

Výsledek: Pacienti s krevní skupinou A,B, AB (n = 37) vs. 0 (n = 13) měli významně odlišné hodnoty aktivovaného parciálního tromboplastinového času a sledovaných faktorů, von Willebrandův faktor a faktor VIII ($p < 0,05$).

Závěr: Výsledky našeho malého souboru naznačují, že koagulopatie spojená s Covid-19 by mohla mít souvislost s ABO systémem, resp. non-0 a 0. Společně se sledováním ostatních koagulačních parametrů souvisejících se zánětlivým procesem by mohlo být důsledné monitorování pacientů na ECMO významným prognostickým markerem.

Studie byla podpořena RVO-VFN64165/2022

Kontaktní e-mail: simona.kohoutova@vfn.cz

HOMOZYGOTNÍ TYP II HBS DEFICITU ANTITROMBINU - FALEŠNÉ ZVÝŠENÍ HLADINY ANTITROMBINU ZÁVISLÉ NA KONCENTRACI APIXABANU

Malíková I., Husáková M, Kettnerová K., Kvasnička J., Kvasnička T.

| ULBLD Centrální hematologické laboratoře a Trombotické centrum VFN, Praha 2

Úvod: U pacientů s deficitem antitrombinu typu IIB dochází k poškození vazebného místa pro heparin, proto je nutné použít jiný typ antikoagulační léčby, např. Apixaban. Přímé inhibitory faktoru Xa (FXa) však způsobují falešné zvýšení hladiny antitrombinu in vitro při použití diagnostik s aktivovaným faktorem X.

Cíl práce: Posoudit míru ovlivnění hladiny antitrombinu v závislosti na hladině užívaného léku u pacientky s prokázaným deficitem antitrombinu a opakovaným žilním tromboembolismem.

Metodika: Pro stanovení antitrombinu jsme použili diagnostické soupravy INNOVANCE Antithrombin (Xa), Siemens a Berichrom Antitrombin (IIa), Siemens. Pro stanovení hladiny Apixabanu jsme použili kit Biophen Heparin, Hyphen, analyzátor BCS XP, Siemens. Stanovení antigenu antitrombinu jsme prováděli pomocí kitu N Antiserum to Human Antithrombin III, Siemens na analyzátoru BN ProSpec, Siemens.

Výsledky: Časové rozmezí prosinec 2021 – prosinec 2022. Vstupní hodnoty bez antikoagulační léčby byly: AT (Xa) = 19%, AT (IIa) = 52%, normál 75 – 125 % , AT (Ag) = 0,16 g/L, %, normál 0,19 – 0,31 g/L. Minimální hodnota byla 24% při hladině Apixabanu 60 ng/ml a maximální hodnota 78% při hladině 398 ng/ml. Koeficient významnosti závislosti zvýšení antitrombinu na hladině apixabanu byl vypočten < 0,001. Hladiny AT (IIa) se pohybovaly v rozmezí 52 – 67%, u antigenu antitrombinu byly naměřeny hodnoty v rozmezí 0,16 – 0,19 g/L. U těchto parametrů nebylo zjištěno významné ovlivnění léčbou.

Závěr: Léčba Apixabanem významně ovlivňuje stanovení antitrombinu metodou AT (Xa). Při vyšších hladinách léku se může stanovená hladina AT dostat až do normálního rozmezí a tím může dojít k podhodnocení trombofilního stavu. Pokud je pacient s uvedeným deficitem léčen Apixabanem, je vhodnější užít pro kontrolní stanovení AT metodu AT (IIa) nebo využít laboratorní metodiku s DOAC stop tabletou.

Studie byla podpořena RVO-VFN64165/2021

Kontaktní e-mail: malikova.ivana@vfn.cz

VYUŽITÍ DOAC STOP TABLET U VYŠETŘENÍ FAKTORU VIII

Malíková I., Malíková M., Husáková M., Kvasnička T.

| ULBLD Centrální hematologické laboratoře a Trombotické centrum VFN, Praha 2

Vyšetření aktivity faktoru VIII patří k rozšířeným vyšetřením při podezření na trombofilní stav nebo naopak při diferenciální diagnostice prodlouženého aPTT. Falešně snížené hodnoty faktoru VIII mohou způsobit i přímé inhibitory koagulace, ke kterým patří dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) a edoxaban (Lixiana).

Cílem studie bylo použití DOACs stop tablet, které in vitro ruší vliv přímých inhibitorů koagulace, a sledování korekce koagulačních časů. Dalším cílem bylo posoudit rozdíly při stanovení koagulační a chromogenní metodou.

Metodika: Pro vyšetření aPTT jsme využili Pathromtin SL, Siemens, pro stanovení hladiny faktoru VIII jsme použili faktor VIII deficitní plasmu a reagensii Actin FSL a současně kit Factor VIII Chromogenic Assay, Siemens, analyzátor BCS XP (Siemens). Pro sledování korekce koagulačních časů jsme použili DOACs stop tablety a všechny metody uvedené výše.

Výsledky studie: Byly stanoveny parametry kompletní koagulace a hladina faktoru VIII u všech pacientů užívajících antikoagulační léčbu. Výsledky jednotlivých testů FVIII byly porovnány u léku dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto) a apixaban (Eliquis) před použitím tablet a po jejich použití. Míra ovlivnění výsledků faktoru VIII byla vyhodnocena z výsledků korekce koagulačních časů a generace trombinu. Wilcoxonův párový test byl u všech porovnaní $P < 0,001$. U všech typů léčby bylo zaznamenáno významné snížení faktoru VIII.

Závěr: Přímé inhibitory koagulace výrazně ovlivňují výsledky stanovení faktoru VIII. Při vyšetřování pacientů užívajících DOAC odebíráme krev v době maximální hladiny léku, pokud chceme znát nejlepší účinek léčby. Přitom však může zároveň dojít k významnému ovlivnění koagulačních testů, které mohou zkreslit závěrečné hodnocení stavu pacienta. Pokud chceme hodnotit trombofilní stav pacienta, je nutné mít skutečný obraz hemostázy bez ovlivnění léky.

Klíčová slova: faktor VIII, přímé inhibitory koagulace, tablety

Studie byla podpořena RVO-VFN64165/2022

Kontaktní e-mail: michaela.malikova@vfn.cz

FLOW CYTOMETRY ASSESSMENT OF REGULATORY LYMPHOCYTES IN MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS

Machů M., Bezděková R., Penka M., Kissová J., Buliková A., Říhová L

Dept. Of Clinical Hematology, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

Background: Myeloproliferative neoplasms (MPNs) represent a group of hematological malignancies where the inflammation probably plays a crucial role in promoting MPN initiation and affecting disease evolution. The role of regulatory T cell (Treg) and especially B cell (Breg) in MPNs is not fully elucidated yet.

Aims: 1) Development of highly sensitive 10-color flow cytometric protocol for detection of immunomodulatory lymphocytes. 2) Tregs and Bregs assessment and enumeration in MPNs and their comparison with healthy controls (HC).

Method: Peripheral blood of MPN patients (n = 180) and healthy blood donors (n = 30) was incubated with appropriate MoAbs. Analysis was done by 4-lasers Omnicyt (Cytognos) and data reanalysis by Infinicyt (Cytognos). Relative (and absolute, not shown) numbers of Tregs and subpopulations of Bregs were evaluated together with other lymphocyte subpopulations (not shown).

Results: MPD patients were divided into diagnostic groups: ET (n = 79), PV (n = 70) and PMF (n = 31) and compared together with HC. Relative numbers of CD4⁺ Tregs were 4.7 vs 4.2 vs 4.7 vs 4.5% in ET vs PV vs PMF vs HC, respectively. Similarly, Breg subpopulations were: transitional 3.6 vs 2.4 vs 1.9 vs 3.6%; naïve 61.1 vs 63.0 vs 51.6 vs 64.4%; activated 8.8 vs 7.8 vs 10.2 vs 7.2%; memory 19.0 vs 18.5 vs 26.6 vs 22.9% and plasmablasts 0.4 vs 0.4 vs 0.4 vs 0.4% in ET vs PV vs PMF vs HC, respectively.

Conclusion: There were found small differences in relative and/or absolute counts of Tregs and Bregs when compared MPDs vs. HC. Further analysis of patients regarding to clinical parameters and obtained treatment will be done together with detailed statistics.

Supported by Ministry of Health of the Czech Republic - DRO (FNBr, 65269705).

machu.misa@gmail.com

ABECEDNÍ REJSTŘÍK AUTORŮ

Anders M.	15	Machů M.	18, 53
Bátorová A.	13, 20	Malá K.	15, 27
Bělochová J.	24	Malíková I.	17, 18, 41, 49, 50, 51, 52
Bezděková R.	18, 53	Mareček F.	16
Bezděková R.	44	Mašková V.	17, 42
Bílková J.	18, 48	Mokáň M.	32
Blahutová Š.	24	Novotný J.	28
Bobčíková P.	18, 48	Penka M.	13, 18, 28, 44, 53
Bohoněk M.	13, 22, 24	Plívoval V.	18, 48
Boichuk I.	30	Pour L.	31
Bolek T.	32	Procházková R.	13, 29
Bradáčová P.	17, 39, 46	Provazníková D.	16
Bulíková A.	12, 18, 23, 31, 40, 43, 44, 53,	Pručková M.	16, 40, 43
Caletka P.	18, 37	Romanová G.	31
Červínek L.	14	Řeháček V.	24
Drbohlavová E.	15	Říhová J.	18, 48
Dulíček P.	15	Říhová L.	17, 18, 44, 53
Fenclová T.	17	Samoš M.	32
Fluger I.	18, 37	Santavy P.	18, 37
Galuszková D.	24	Semerád L.	12, 30
Gumulec J.	12	Slavík L.	17, 18, 37, 39, 45, 46
Hájek R.	18, 37	Smejkal P.	12, 31, 40, 43
Haninová M.	16, 40	Sokol J.	32
Hirmerová J.	12	Staško J.	14, 32
Hrachovinová I.	15, 16, 40	Strohalmová S.	13, 14, 33, 34
Husáková M.	18, 49, 50, 51, 52	Suchopár J.	15
Chytrá D.	43	Suská R.	44
Jarošová M.	18, 48	Syrůčková A.	18, 48
Kamelander J.	31	Šigutová P.	16
Kettnerová K.	18, 51	Škorňová I.	32
Kissová J.	18, 53	Šlechtová P.	24
Kohoutová S.	18, 49, 50	Štork M.	31
Kovářová Kudrnová Z.	14	Šuta Kimle K.	13, 14, 33, 34
Krška Z.	13, 14, 33, 34	Úlehlová J.	17, 18, 37, 39, 45, 46
Kutáč D.	13, 24	Ullrychová J.	39
Kvasnička J.	18, 50, 51	Valášková I.	40
Kvasnička T.	14, 18, 25, 41, 48, 49, 50, 51, 52	Vašák T.	15
Lejdarová H.	13, 24, 26	Vokurka S.	14, 35
Máca J.	12	Zavřelová J.	16, 31, 43
		Zuscich O.	18, 37
		Žák P.	12



Váš partner
v hematologii

AstraZeneca 



ROZŠÍŘTE JEJICH SVĚT

Poskytněte více volnosti svým pacientům s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS) podáním infuze 1x za 8 týdnů.**

**PŘEDSTAVUJEME
ULTOMIRIS[®] 100 mg/ml*¹**

ULTOMIRIS[®] 100 mg/ml* je vylepšená formulace přípravku ULTOMIRIS[®], která vašim pacientům s aHUS zkrátí čas na podání infuze^{† 1}

* Ultomiris[®] je nyní dostupný v síle 300 mg/3 ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku.

** Počínaje 2 týdny po nasyovací dávce se udržovací dávky podávají jednou za 4 nebo 8 týdnů (v závislosti na tělesné hmotnosti).

† Ve srovnání s přípravou a podáváním ULTOMIRIS[®] 10 mg/ml (ULTOMIRIS[®] 300 mg/30 ml) zkracuje ULTOMIRIS[®] 100 mg/ml dobu každého podání infuze s udržovací dávkou o více než 60 minut.

1. ULTOMIRIS[®] (ravulizumab). Souhrnná informace o přípravku, datum poslední revize textu: 07/2023.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU ULTOMIRIS[®]

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychle získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Před předepsáním přípravku se seznáme s úplným Souhrnným údajem o přípravku.

Ultomiris (ravulizumabum) 300 mg/3 ml, 1 100 mg/11 ml a 300 mg/30 ml koncentráty pro infúzní roztok.

Složení: Jedna injekční lahvička o objemu 3 ml obsahuje ravulizumabum 300 mg (100 mg/ml). Jedna injekční lahvička o objemu 11 ml obsahuje ravulizumabum 1 100 mg (100 mg/ml). Jedna injekční lahvička o objemu 30 ml obsahuje ravulizumabum 300 mg (10 mg/ml). **Terapeutické indikace:** Ultomiris je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH): u pacientů s hemolyzou s klinickými příznaky (klinickými příznaky) svědčícími o vysoké aktivitě onemocnění; u pacientů, kteří jsou klinicky stabilní nejméně po dobu posledních 6 měsíců léčby ekulizumabem. Ultomiris je indikován k léčbě pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS), kteří dosud nebyli léčeni inhibitory komplementu nebo jim byl podáván ekulizumab nejméně po dobu 3 měsíců a byla u nich prokázána odpověď na ekulizumab. Ultomiris je, jako přídatná terapie ke standardní terapii, indikován k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myastenii gravis (gMG), kteří vykazují pozitivitu na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR). Ultomiris je indikován k léčbě dospělých pacientů s Neurolymfitis optica a poruch jejího širšího spektra (NMOSD), kteří jsou pozitivní na přítomnost protilátek proti akvapapin-4 (AQP4). **Dávkování a způsob podávání:** Dospělí pacienti s PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD: Nasyvací dávka následně udržovací dávky, podávané intravenózně infuzí, vycházejí z tělesné hmotnosti pacienta. Udržovací dávky podávané jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasyvací dávky. Informace o dávkovacím režimu ravulizumabu založeném na tělesné hmotnosti jsou uvedeny v SPC. Se souběžným používáním PE/PI (plazmaferézy nebo výměny plazmy nebo infuze čerstvé zmrazené plazmy) a ravulizumabu nejsou zkušenosti. Podávání PE/PI může snížit sérové hladiny ravulizumabu. **Zvláštní populace:** Pediatrickí pacienti s PNH a aHUS a tělesnou hmotností ≥ 40 kg jsou léčeni dle doporučeného dávkování pro dospělé. Dávkování a intervaly dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až 20 kg je jednou za 4 týdny, u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až 40 kg je jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasyvací dávky. Údaje potvrzují bezpečnost a účinnost ravulizumabu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg jsou omezené. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s PNH s tělesnou hmotností ≥ 30 kg. Dávkování ravulizumabu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 30 kg je založeno na dávkování použitém u pediatrických pacientů s aHUS. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s gMG nebo NMOSD. Starší osoby: U pacientů s PNH, aHUS, gMG a NMOSD ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky. Porucha funkce ledvin: Není nutná úprava dávky. Porucha funkce jater: Bezpečnost a účinnost ravulizumabu nebyly u pacientů s leduchnou funkcí jater studovány. **Způsob podání:** Pouze intravenózně infuze, podávat přes 0,2 μm filtry pomocí injekční nebo infúzní pumpy (informace o ředění a délce podání infuze viz SPC). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; pacienti s nevyčleněnou infekcí Neisseria meningitidis v době zahájení léčby; pacienti, kteří nemají platné očkování proti Neisseria meningitidis, pokud nepodstoupí profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. **Zvláštní upozornění a opatření:** K zepření sledovatelnosti se má zaznamenat název a číslo Sáře přípravku Ultomiris. Závažná meningokoková infekce. Na základě mechanismu účinku ravulizumabu zvyšuje náchýlnost pacienta k meningokokové infekci/sepsi (N. meningitidis). Může se objevit meningokokové onemocnění vyvolané jakoukoli séro skupinou. Ke snížení rizika infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokovým infekcím nejméně 2 týdny před zahájením léčby ravulizumabem, pokud riziko oddělení léčby nepřevyšuje riziko rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, kteří zahájí léčbu ravulizumabem dříve než za 2 týdny po podání infuze, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky

po dobu 2 týdnů po očkování. Doporučují se vakcíny proti séro skupinám A, C, Y, W135 a B. Pacienti musí být očkováni nebo přeočkováni podle platných národních pokynů po použití vakcíny. Pokud je pacient převeden z léčby ekulizumabem, musí lékař ověřit, zda je očkování proti meningokokům aktuální. Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. U pacientů léčených ravulizumabem byly hlášeny případy závažných meningokokových infekcí/sepsi. Všichni pacienti musí být sledováni s ohledem na časné známky meningokokové infekce a sepsy. Pokud je podezření na infekci, musí být pacienti okamžitě vyšetřeni a léčeni vhodnými antibiotiky. Pacienti musí být na tyto známky a příznaky upozorněni. Očkováni musí být pacienti poskytnout informační brožuru pro pacienty a bezpečnostní kartu pacienta. Imunizace: Očkování může dále aktivovat komplement. V důsledku toho se mohou u pacientů s onemocněním zprostředkovaným komplemem vyskytovat ve zvýšené míře známky a příznaky základního onemocnění. Proto se u pacientů musí po doporučeném očkování pečlivě sledovat příznaky onemocnění. Pacienti mladší 18 let musí být očkováni proti Haemophilus influenzae a pneumokokovým infekcím. Další systémové infekce: viz SPC. Reakce na infuzi: Podávání ravulizumabu může vyvolat reakce na infuzi (včetně anafylaxe). V případě reakce na infuzi se má infuze ravulizumabu přerušit a pokud se vyskytnou známky kardiovaskulární nestability nebo respirační tísně, mají se zavést vhodná podpůrná opatření. Ukončení léčby PNH: Pokud pacienti s PNH ukončí léčbu ravulizumabem, musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné intravaskulární hemolyzy (viz informace viz SPC) nejméně po dobu 16 týdnů. Ukončení léčby aHUS: U ukončení podávání ravulizumabu neexistují žádné konkrétní údaje. Pokud musí pacienti přerušit léčbu ravulizumabem, mají být průběžně sledováni ohledně známek a příznaků TMA. (Viz informace viz SPC). Ukončení léčby gMG: gMG je chronické onemocnění. Pacienti profiitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přerušili, proto mají být sledováni z hlediska příznaků základního onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky gMG, zvažte opětovně zahájení z léčby ravulizumabem. Ukončení léčby NMOSD: je chronické onemocnění. Pacienti profiitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přerušili, proto mají být sledováni z hlediska příznaků recidivy onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky NMOSD, zvažte opětovně zahájení léčby ravulizumabem. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Pokyny pro souběžnou léčbu PE, PP nebo i.v. Ig viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilmním věku musí během léčby a ještě 8 měsíců po ukončení terapie používat účinné metody antikoncepce. Klinické údaje o podávání ravulizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ravulizumab může potenciálně způsobit inhibici terminálního komplexu komplementu a fetálními oběhu. U těhotných žen je možné zvážit použití ravulizumabu po zhodnocení rizik a přínosů. Není známo, zda se ravulizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Během léčby a na dobu 8 měsíců po terapii ravulizumabem se doporučuje přerušit kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (frekvence výskytu velmi časté) jsou bolest hlavy, nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, průjem, pyrexie, nauzea, artralgie, únava, bolest zad, bolest břicha. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky u pacientů v klinických hodnoceních jsou meningokoková infekce a meningokoková sepsy. Více informací viz SPC. Velmi časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$): infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bolest hlavy, průjem, nauzea, bolest břicha, artralgie, bolest zad, pyrexie, únava; časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/100$): infekce močových cest, hypersenzitivita, závrať, zvracení, dyspepsie, urtikárie, vyrážka, pruritus, myalgie, svalové spazmy, onemocnění podobné chřipce, zimnice, astenie, reakce spojená s infuzí; méně časté nežádoucí účinky ($\geq 1/1000$ až $< 1/1000$): meningokoková infekce, gonokoková infekce, analytická reakce. **Pediatrická populace:** U pediatrických pacientů s PNH a prokázaným aHUS zaházených do pediatrických studií byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pediatrických pacientů s PNH byly bolest břicha a nazofaryngitida, u pediatrických pacientů s aHUS pyrexie (více viz SPC). Ravulizumab nebyl zkoumán u pediatrických pacientů s gMG a NMOSD. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Alexion Europe SAS, 103-105 rue Anatole France, 29300 Levallois-Perret, France. **Registrační čísla:** EU/1/19/1371/001, 002, 003. **Datum první registrace:** 2. července 2019. **Datum poslední revize textu:** 07/2023. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením.** LP Ultomiris je hrazený z prostředků veřejného ZP v indikacích PNH a aHUS u pacientů, kteří jsou klinicky stabilní nejméně po dobu posledních 6 měsíců léčby ekulizumabem; u ostatních registrovaných indikací přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - st. tel.: +420 222 807 111. **Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) http://www.ema.europa.eu/.** **Hlášení nežádoucích účinků:** Státní ústav pro kontrolu léčiv: <http://www.sukl.cz/nahlasi-nezadouci-ucinek> nebo AstraZeneca prostřednictvím portálu: <https://contactazmedical.astrazeneca.com>.



ONDEXXYA – JEDINÉ SPECIFICKÉ ANTIDOTUM K RYCHLÉMU A ÚČINNÉMU ZVRÁCENÍ EFEKTU INHIBITORU FXa^{*1,2} (apixaban, rivaroxaban)

AstraZeneca

Ondexxya[®]
andexanet alfa

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ONDEXXYA 200 mg prášek pro infuzní roztok

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna injekční lahvička obsahujeandexanetum alfa 200 mg. **Terapeutické indikace:** Pro dospělé pacienty léčené přímo působícím inhibitelem faktoru Xa (FXa) (apixabanem nebo rivaroxabanem), když je zapotřebí zvrátit antikoagulaci kvůli život ohrožujícímu či nekontrolovanému krvácení. **Dávkování a způsob podání:** Omezeno pouze na použití v nemocnici. Anandexanet alfa se podává jako intravenózní bolus s cílovou rychlostí přibližně 30 mg/min po 15 minut (nízká dávka) nebo 30 minut (vysoká dávka), následovano podáním kontinuální infuze 4 mg/min (nízká dávka) nebo 8 mg/min (vysoká dávka) po 120 minut. Doporučený režim dávkování přípravku Ondexxya je založen na dávce apixabanu/rivaroxabanu, kterou pacient užívá v době zvrácení antikoagulace a dále na době od poslední dávky apixabanu/rivaroxabanu pacienta. Při použití apixabanu ≤ 5 mg, nebo rivaroxabanu ≤ 10 mg v poslední dávce se využívá nízká dávka, nezávisle na uplynulé době od poslední dávky. Při použití apixabanu > 5 mg, nebo rivaroxabanu > 10 mg v poslední dávce a od poslední dávky uplynulo méně než 8h, použije se vysoká dávka. Není-li známa velikost poslední dávky antikoagulancia nebo časový interval mezi poslední dávkou a epizodou krvácení, doporučení pro dávkování není k dispozici. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Známá alergická reakce na křeččí proteiny. **Zvláštní upozornění:** **Omezení použití** – Klinická účinnost je založena na zvrácení anti-FXa aktivity u zdravých dobrovolníků a krvácejících pacientů, kterým byl podáván apixaban nebo rivaroxaban. Anandexanet alfa není vhodný pro předlčení neodkladného chirurgického výkonu. Používání ke zvrácení účinku edoxabanu nebo enoxaparinu se nedoporučuje kvůli nedostatku údajů. Anandexanet alfa nezvrátí účinky jiných inhibitorů než inhibitorů FXa. Monitorování léčby je nutné založit hlavně na klinických parametrech indikujících vhodnou odpověď (tj. dosažení hemostázy), nedostatek účinnosti (tj. opakované krvácení) a nežádoucí příhody (tj. tromboembolické příhody). Monitorování léčbyandexanetem alfa se nemá zakládat na anti-FXa aktivitě. Doporučení dávkování je založeno na modelování údajů od zdravých dobrovolníků. Validace nebyla dosud úspěšná. Údaje od krvácejících pacientů jsou omezené. Údaje naznačují vyšší riziko trombózy u pacientů dostávajících vyšší dávkuandexanetu alfa než u pacientů na nižší dávce inhibitoru anti-FXa a u pacientů na rivaroxabanu. **Trombotické příhody** – Trombotické příhody byly hlášeny po léčběandexanetem alfa. Pacienti léčení terapií inhibitelem FXa mají stavy základního onemocnění, které je predisponují pro trombotické příhody. Terapie zvrácení účinku inhibitoru FXa vystavuje pacienty trombotickému riziku jejich základního onemocnění. Navíc je prokázán nezávislý prokoagulační účinekandexanetu alfa, zprostředkovaný inhibicí aktivity inhibitoru dráhy tkáňového faktoru (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), který může představovat riziko rozvoje trombózy. **Použitíandexanetu alfa ve spojení s jinými podpůrnými opatřeními** – Anandexanet alfa může být použit ve spojení se standardními hemostatickými podpůrnými opatřeními, které lze považovat za medicínsky vhodné. Bezpečnostandexanetu alfa nebyla hodnocena u pacientů, kteří dostávali koncentráty protrombinového komplexu, rekombinantní faktor VIIa nebo plnou krev během sedmi dnů před krváčováním, protože byly vyloučeny z klinických hodnocení. **Interakce s heparinem** – Podáníandexanetu před heparinikem, například chirurgického výkonu, je třeba se vyhnout, protožeandexanet způsobuje ztrátu reakce na heparin. Podáníandexanetu jako antidota pro heparin nebo nízkomolekulární heparin nebylo hodnoceno a nedoporučuje se. **Reakce související s infuzí** – V případě mírných nebo středně těžkých infuzních reakcí může být pečlivě sledování dostačující. U středně těžkých příznaků je možné vzít v úvahu krátké přerušení nebo zpomalení infuze s obnovením infuze poté, co příznaky odezní. Je možné podávat difenhydramin. **Sledovatelnost:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se předehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Interakce:** Sandexanetem alfa nebyly prováděny žádné studie interakcí. Údaje in vitro naznačují interakciandexanetu alfa s komplexem heparinu a antitrombinu III (ATIII) a neutralizaci antikoagulačního efektu heparinu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podáváníandexanetu alfa těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné. Podáváníandexanetu alfa se v těhotenství nebo u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Není známo, zda seandexanet alfa vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčbyandexanetem alfa přerušeno. Údaje o účincíchandexanetu alfa na lidskou fertilitu nejsou k dispozici. **Nežádoucí účinky:** V klinických hodnoceních u zdravých subjektů, jimž byl podáván inhibitor FXa a následně dostávajícíchandexanet alfa, nebyly hlášeny žádné vážné nebo závažné nežádoucí reakce. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími reakcemi byly mírně nebo středně těžké reakce související s zahrnutými příznaky, jako je nával horka, pocit horka, kašel, dysgeuzie a dyspnoe vyskytující se během několika minut až několika hodin po infuzi. Nežádoucí účinky, které se vyskytly u zdravých dobrovolníků - v četnosti časté: kopřivka, posturální závrat, bolest hlavy, palpitace, kašel, dyspnoe, diskomfort v břišní krajině, bolest v břišní krajině, sucho v ústech, dysgeuzie, nauzea, pruritus, generalizovaný pruritus, bolest v zádech, svalové spazmy, diskomfort v oblasti hrudníku, hyperhidróza, pocit chladu v periferních částech; a v četnosti velmi časté: návaly, pocit horka, přechodné zvýšení D-dimeru a fragmentů F1+2. Nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů se závažným krvácením - v četnosti časté: cévní mozková příhoda, ischemická cévní mozková příhoda, akutní infarkt myokardu, infarkt myokardu, hluboká žilní trombóza, plícní embolie, pyrexie; v četnosti méně časté: mozkový infarkt, tranzitorní ischemická ataka, srdeční zástava, okluze iliační arterie. **Zvláštní opatření pro uchovávaní:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávaní. Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Doba použitelnosti: 3 roky během uchovávaní při 2 °C až 8 °C. Balení přípravku: Prášek v 20 ml injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž). Velikost balení se čtyřmi a pěti injekčními lahvičkami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko **Registrační číslo:** EU/1/18/1345/001, EU/1/18/1345/002 **Datum registrace:** 26. dubna 2019 **Datum poslední revize textu SPC:** 8.6. 2023 **Referenční číslo dokumentu:** 08062023AP1

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. LP Ondexxya je poskytován při ústavní péči (hospitalizace) a je plně hrazen ze zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 92/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

*Indikován pro dospělé pacienty léčené přímo působícím inhibitelem faktoru Xa (FXa) (apixabanem nebo rivaroxabanem), když je zapotřebí zvrátit antikoagulaci kvůli život ohrožujícímu či nekontrolovanému krvácení.

1. SPC LP Ondexxya, dostupné na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_cs.pdf, cit. 22. 5. 2023;

2. Connolly SJ et al., N Engl J Med 2019; 380:1326-1335.

FXa – faktor Xa, LP – léčivý přípravek, SPC – souhrn údajů o přípravku.

Registovaná ochranná známka Ondexxya je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2023

Datum přípravy: Květen 2023 | CZ-4664

**Chraňte
JEHO ZÍTŘEK...**

ALPROLIX®

...JIŽ DNES#

**Dlouhodobá účinnost a bezpečnost
potvrzena více než 8 lety zkušeností
z reálné klinické praxe^{1,2}**

 **ALPROLIX®**
eftrenonacog alfa
(rekombinantní lidský koagulační faktor IX,
Fc fúzní protein)

- **Indikace pro všechny věkové skupiny³**
- **Flexibilní dávkování dle potřeb pacienta³**
- **Dlouhodobá ochrana proti krvácení
a poškození kloubů^{2,4,5,6}**
- **Fc fúzní technologie³**

Data z klinických studií fáze 3 (B-LONG a Kids B-LONG) a jejich extenze (B-YOND) prokazují při profylaxi přípravkem ALPROLIX® u pacientů s hemofilií B dlouhodobou ochranu před krvácením a kloubním poškozením.^{3,4,7,8}

Reference: 1. FDA. Alprolix (rFIXFc) Prescribing Information. 2. Shapiro A, Chaudhury A, Wang M et al. Haemophilia 2020;26(6):975–983. 3. Souhrn údajů o přípravku ALPROLIX®, datum poslední revize textu: 11. 2. 2021. 4. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Kulkarni R, Ozelo M, Mahlangu J et al. Haemophilia. 2020;26(6):e262–e271. 5. Shapiro AD, Kulkarni R, Ragni MV, et al. EAHAD, 6–8 February 2019; Prague, Czech Republic. Poster P009. 6. Pasi KJ, Kulkarni R, Chambost H, et al. EAHAD, 6–8 February 2019; Prague, Czech Republic. Poster P167. 7. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al. NEJM 2013;369(24):2313–2323. 8. Fischer K, Kulkarni R, Nolan B et al. Lancet Haematol 2017;4(2):e75–e82. PP-20259 | září 2023

 **sobi**

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU ALPROLIX®

Název přípravku: ALPROLIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna injekční lahvička obsahuje 250, 500, 1000, 2000 nebo 3000 IU lidského koagulačního faktoru IX (rDNA), eftrenonacogum alfa. Po rekonstituci obsahuje přípravek ALPROLIX přibližně 250 IU (50 IU/ml), 500 IU (100 IU/ml), 1000 IU (200 IU/ml), 2000 IU (400 IU/ml) nebo 3000 IU (600 IU/ml) lidského koagulačního faktoru IX (rDNA), eftrenonacogum alfa. Eftrenonacogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor IX, Fc fúzní protein (rFIXFc)) obsahuje 867 aminokyselin. **Léková forma:** Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. **Terapeutické indikace:** Indikováno u všech věkových skupin pro léčbu a prevenci krvácení u pacientů s hemofilii B (vrozený deficit faktoru IX).
Dávkování a způsob podání: Léčba se má provádět pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hemofilie. **Léčba on-demand:** Výpočet požadované dávky faktoru IX vychází z empirického předpokladu, že podání 1 IU faktoru IX na kg tělesné hmotnosti zvýší aktivitu FIX v plazmě o 1 % normální aktivity (IU/dl). Požadovaný počet jednotek = tělesná hmotnost (kg) × požadovaný vzestup FIX (%) (IU/dl) × [reciproční hodnota pozorovaného recovery (IU/kg na IU/dl)]. Další informace jsou uvedeny v SPC, včetně tabulky 1: Návod pro dávkování přípravku ALPROLIX pro léčbu krvácivých příhod a chirurgických výkonů. **Profylaxe:** V případě dlouhodobé profylaxe krvácení se doporučuje úvodní režim buď 50 IU/kg jednou týdně, s úpravou dávky podle odpovědi pacienta nebo 100 IU/kg jednou za každých 10 dnů, s úpravou intervalu mezi dávkami podle odpovědi pacienta. Někteří pacienti, kteří jsou dobře kontrolováni na režimu dávkování každých 10 dnů, mohou být léčeni v intervalu 14 dnů nebo delším. Nejvyšší doporučená dávka pro profylaxi je 100 IU/kg. **Monitorování léčby:** Informace o monitorování léčby jsou uvedeny v SPC. **Starší populace:** Zkušenosti u pacientů ve věku ≥ 65 let jsou omezené. **Pediatrická populace:** U dětí ve věku do 12 let mohou být nutné vyšší nebo častější dávky a doporučená úvodní dávka je 50–60 IU/kg každých 7 dnů. U dospívajících ve věku 12 let a starších platí stejná doporučení jako u dospělých. **Způsob podání:** Intravenózní podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění a opatření:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. U přípravku ALPROLIX byly hlášeny hypersenzitivní reakce alergického typu. Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, pacienti mají být poučeni, aby okamžitě ukončili používání léčivého přípravku a kontaktovali svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných známkách hypersenzitivních reakcí, jako je kopřivka, generalizovaná kopřivka, tlak na hrudi, sípot, hypotenze a anafylaxe. V případě anafylaktického šoku je nutné dodržovat všeobecné lékařské postupy pro léčbu šoku. Po opakované léčbě přípravky obsahujícími lidský koagulační faktor IX mají být pacienti monitorováni s ohledem na výskyt neutralizačních protilátek (inhibitorů). U pacientů se stávajícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční léčba pomocí přípravků obsahujících faktor IX zvýšit kardiovaskulární riziko. Pokud je nutné použití centrálního žilního katétru, je nutno zvážit riziko komplikací spojené s jeho použitím, včetně lokálních infekcí, bakteriémie a trombózy v místě zavedení katétru. Uvedená varování a preventivní opatření platí pro dospělé i děti. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Bude-li při léčbě použito více injekčních lahviček, je třeba vzít v úvahu celkový obsah sodíku. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly hlášeny žádné interakce s jinými léčivými přípravky. U přípravku ALPROLIX nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie B u žen nejsou k dispozici zkušenosti týkající se použití faktoru IX během těhotenství a kojení. Proto má být faktor IX používán během těhotenství a kojení pouze tehdy, pokud je to jednoznačně indikováno. Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě. **Nežádoucí účinky:** U pacientů s hemofilii B byla častěji pozorována tvorba neutralizačních protilátek (inhibitorů) proti faktoru IX nebo hypersenzitivita. Vzácně byly pozorovány alergické reakce (angioedém, pálení a puchýř v místě podání infuze, zimnice, zrudnutí, generalizovaná kopřivka, bolest hlavy, kopřivka, hypotenze, letargie, nauzea, neklid, tachykardie, tíseň na hrudi, brnění, zvracení, sípot), které mohou v některých případech vyústit v těžkou anafylaxi (včetně šoku). Po uvedení přípravku na trh byl pozorován vývoj inhibitoru faktoru IX a hypersenzitivita (včetně anafylaxe). **Zvláštní požadavky na podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po rekonstituci by měl být přípravek použit okamžitě, nejpozději však do 6 hodin, když je přípravek uchovávan při pokojové teplotě (až do 30 °C). Přípravek musí být zlikvidován, pokud není použit během 6 hodin. **Držitel registračního rozhodnutí:** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1098/001, 002, 003, 004, 005. **Datum revize textu:** 11. 2. 2021. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Informace o aktuální výši úhrady na www.sukl.cz.

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Na Strži 65/1702, 140 00 Praha 4, Tel.: +420 257 222 034. Podrobné informace o léčivém přípravku jsou rovněž uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>, nebo firmě Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. prostřednictvím e-mailu: mail.cz@sobi.com.

Sobi a Alprolix® jsou ochrannými známkami Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).
© 2023 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Všechna práva vyhrazena.

Další informace o přípravku získáte na adrese:
Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Na Strži 65/1702, 140 00 Praha 4
tel.: +420 257 222 034, e-mail: mail.cz@sobi.com, www.sobi.com



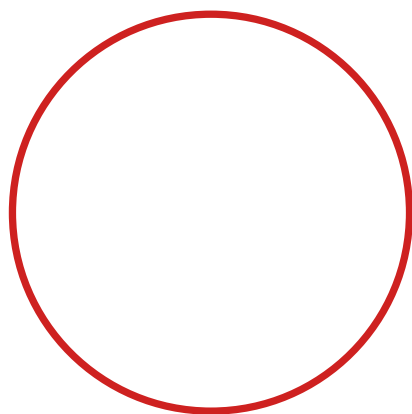
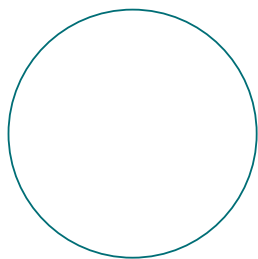
werfen

První komplexní řešení
automatizace
pro koagulační laboratoře



Powering Patient Care

werfen.com



OFICIÁLNÍ KONGRESOVÁ APLIKACE



www.meritis.cz/csth2023