

# HEMOFILIJ

Glasilo Društva hemofiličara Hrvatske • Volumen 14., broj 1., 2021. • ISSN 1846-8330



DRUŠTVO  
HEMOFILICARA  
HRVATSKE**HEMOFILIJU**

Glasilo Društva hemofiličara Hrvatske

ISSN 1846-8330

Volumen 14., broj 1.

Zagreb, studeni 2021.

*Nakladnik:*DRUŠTVO HEMOFILICARA HRVATSKE  
Kišpatičeva 12 (hematološka ambulanta)  
Zagreb

www.dhh.hr

info@dhh.hr

*Glavni urednik:*

Doc. dr. sc. Marko MARINIĆ

*Članovi uredništva (abecednim redom):*

Josipa BELEV, mag. med. techn.

Prof. prim. dr. sc. Ernest BILIĆ

Doc. dr. sc. Ana BOBAN

Ivan PACLIK, prof.

Miroslav PACLIK, dipl. oec.

Doc. dr. sc. Dražen PULANIĆ

Tomislav RAGUŽ

Marijo VODANOVIĆ, dr. med.

Prof. dr. sc. Silva ZUPANČIĆ ŠALEK

*Lektorica:*

Mirjana PAIĆ-JURINIĆ

*Grafički i tehnički urednik:*

Zlatko REBERNJAK

*Prijelom i priprema za tisak:*

Grafički studio FORMA ULTIMA

*Tisak:*

Promeritum d.o.o.

**Uputa suradnicima:**

Materijali se šalju elektronički na adresu:

info@dhh.hr

ili u tiskanom obliku na:

Društvo hemofiličara Hrvatske

Uredništvo časopisa Hemofilija

Kišpatičeva 12 (hematološka ambulanta)

10000 Zagreb

**Napomena:**

Objavljeni tekstovi predstavljaju stavove autora

i Uredništvo se ne mora slagati

s iznesenim mišljenjima.

# Sadržaj

Riječ urednika .....	3
Marko Marinić Aktivnosti Društva hemofiličara Hrvatske u 2020./2021. godini .....	4
Brian O'Mahony Gene Therapy for Haemophilia Genska terapija za hemofiliju .....	11
Ernest Bilić Mogu li mobilne aplikacije pomoći oboljelima od hemofilije? .....	21
Ana Boban Tjelesna aktivnost osoba s hemofilijom .....	23
Silva Zupančić Šalek Što je profilaksa ili preventivno liječenje hemofilije? .....	25
Jelena Roganović Tetoviranje i hemofilija .....	27
Dražen Pulanić Koagulopatija u COVID-19 i hemofilija .....	29
Marijo Vodanović Bubrežne bolesti i komplikacije u bolesnika s hemofilijom .....	32
Marija Miloš Laboratorij — važna karika u liječenju bolesnika s hemofilijom .....	35
Josipa Belev Preporuke za ispunjavanje dnevnika liječenja hemofilije .....	39
Marko Marinić Istraživanje kvalitete života odraslih osoba s hemofilijom u Hrvatskoj 2021. ....	45
Ivan Paclik Aktivnosti u organizaciji Društva hemofiličara Hrvatske .....	50
Ivan Paclik Konferencije EHC-a .....	53
Elvis Imamović Hemofilija i brak — osobno iskustvo .....	53
Vlado Tančik Opet .....	59
Dječji klub .....	60
In memoriam .....	62

# Riječ urednika

**Dragi čitatelji!**

Radostan sam što vam mogu predstaviti novi broj našega časopisa *Hemofilija*. Časopis redovito izlazi jedanput godišnje još od 2008. godine i ovo je njegov četrnaesti broj.

I u ovom broju donosimo niz zanimljivih, kvalitetnih i korisnih tekstova. Kao i obično, započinjemo prikazom aktivnosti Društva hemofiličara Hrvatske proteklih godinu dana, a onda prelazimo na stručni dio. Ovoga puta započinjemo jednom iznimno važnom temom — tekstom o genskoj terapiji kod osoba s hemofilijom i to iz pera osobe koja je kroz takvu terapiju već prošla. Tekst je dvojezičan, tj. izvorno je napisan na engleskom jeziku, a objavljujemo ga i u prijevodu na hrvatski jezik.

Govorimo nadalje o suvremenoj tehnologiji u liječenju hemofilije, tj. o mobilnim aplikacijama koje oboljelima mogu biti od koristi, a zatim o tjelesnoj aktivnosti osoba s hemofilijom koja je, prema rezultatima istraživanja, kod jednog dijela naše populacije na prilično niskoj razini.

Premda nam se možda ponekad čini da su osnovne stvari o suvremenom liječenju hemofilije općepoznata stvar, činjenica je da to nije uvijek i u potpunosti tako. Stoga u sljedećem tekstu u ovome broju govorimo o osnovama, tj. o profilaksi u današnjem vremenu, a nakon toga o tetoviranju i hemofiliji, što će posebice zanimati naše mlađe članove.

Slijede dva teksta o raznim komplikacijama koje se mogu pojaviti kod osoba s hemofilijom. Prvi govori o hemostazi i trombozi pri bolesti COVID-19 kod osoba s hemofilijom, a drugi o bubrežnim bolestima i komplikacijama kod osoba s hemofilijom.

Jedna od iznimno važnih karika u lancu liječenja hemofilije jest i dijagnostika. Stoga u nastavku govorimo o laboratorijskom dijelu procesa liječenja, a potom o konkretnim preporukama za ispunjavanje dnevnika liječenja hemofilije.

Nedavno smo pokrenuli novo istraživanje kvalitete života odraslih osoba s hemofilijom u Hrvatskoj pa vas u ovom broju upoznajemo s nekim od preliminarnih rezultata tog istraživanja. Slijedi nekoliko izvješća o domaćim i međunarodnim aktivnostima Društva, a nakon njih prilog o osobnom iskustvu života s hemofilijom — ovoga puta našega subrata iz Bosne i Hercegovine.

Pred kraj ovoga broja, po običaju, nekoliko stranica odvojili smo za umjetnost — pjesmu našega člana i stalnog suradnika iz slavonske ravnice i likovne uratke naših najmlađih članova.

Nažalost, i ovaj broj časopisa završavamo sjećanjem na trojicu naših članova koji su nas napustili u protekloj godini.

Uredništvo se još jedanput najsrdačnije zahvaljuje svima koji su na bilo koji način pridonijeli nastanku (i) ovoga broja. Posebice hvala autorima tekstova i djeci koja su nam slala svoje radove. Pozivamo i dalje sve vas koji imate bilo kakvu ideju za koju smatrate da bi je bilo dobro obraditi da nam se javite. Vaša nam je suradnja izrazito važna kako bi časopis i dalje redovito izlazio i kako bi se održala ideja vodilja njegova pokretanja — pružanje kvalitetnih informacija osobama s hemofilijom i drugim poremećajima zgrušavanja krvi, njihovim obiteljima, prijateljima, ali i zdravstvenim djelatnicima te stručnjacima drugih profila koji pridonose kvaliteti života ove populacije.

Hvala vam na čitanju i srdačan pozdrav!

Doc. dr. sc.  
Marko MARINIĆ

# Aktivnosti Društva hemofiličara Hrvatske u 2020./2021. godini

Doc. dr. sc.  
Marko MARINIĆ



Predsjednik Društva hemofiličara Hrvatske

Već prema običaju, želio bih vas ukratko obavijestiti o aktivnostima Društva hemofiličara Hrvatske proteklih godinu dana.

Svima nam je jasno da je cijelu proteklu godinu obilježila pandemija koronavirusa. U početku korona-krize nadali smo se da će do danas pandemija već biti stvar prošlosti, no to se nije dogodilo. Stoga su i gotovo sve naše aktivnosti morale biti prilagođene situaciji — neke su promijenjene, neke odgođene, a neke otkazane, no onda je i nešto drugo uvedeno.

Ono što se nije promijenilo, naprotiv, dodatno se intenziviralo, bila je komunikacija sa svima uključenima u skrb o hemofiliji. Redovito smo u kontaktu s HZZO-om, farmaceutskom industrijom, liječnicima, medicinskim osobljem, a naravno ponajprije i sa svim članovima udruge. Svaka od tih instanci je izrazito važna te se samo koordinacijom svih njih može pridonijeti podizanju kvalitete života.

Jedna od aktivnosti za koju nam je najviše žao što se nije mogla provesti na uobičajen način jest 14. Edukacijski ljetni kamp. Trebao je biti održan od 27. do 30. kolovoza, ponovno u hotelu Well u Tuheljskim Toplicama, no prilike nam to nisu dopustile pa je održan online 2. i 3. prosinca 2020. godine. Predavači su govorili o temama koje su se u tom trenutku činile najvažnijim kao što su: liječenje hemofilije iz perspektive HZZO-a, pedijatrijska skrb za oboljele od hemofilije u doba korone, novosti u radu centra za hemofiliju, kako kvalitetno provoditi kućnu terapiju i voditi dnevnik liječenja, prava koja na temelju hemofilije i/ili invaliditeta možemo ostvariti itd. Odaziv sudionika bio je iznenađujuće velik, čak su sudjelovali oboljeli iz drugih država naše regije, postavljeno je puno pitanja, a onda i dobiveno puno odgovora. Oba dana obilježilo je i virtualno druženje svih sudionika.

Koristim i ovu priliku kako bih zahvalio svim predavačima koji su odvojili vrijeme za nas, ali i svim našim vrijednim i vjernim kompanijama koje su nas i ovoga puta pratile kroz donaciju, sponzorstva i sudjelovanje; hvala također svim sudionicima tog virtualnog događaja. Više o cijelom događaju možete pročitati u tekstu Ivana Pačlika u nastavku ovog broja našeg časopisa.

Od početka pandemije Društvo prati razvoj događaja i nastoji prilagoditi aktivnosti novoj situaciji. Tako je u vrijeme nestašice ili visoke cijene zaštitnih maski osiguralo više od 20.000 jednokratnih maski i zajedno s edukacijskim materijalima poslalo ih svojim članovima.

Poslani su i razni drugi materijali, a posebice smo ponosni na činjenicu da smo uspješno provesti i projekt prevencije hipertenzije kod osoba s hemofilijom, von Willebrandovom bolešću ili nekim od ostalih poremećaja zgrušavanja. U sklopu projekta nabavljeni su



← ↓ ↘ Paketi s materijalima za članove Društva



klinički validirani tlakomjeri najnovije generacije te su poslani svim našim članovima, zajedno s dnevnikom mjerenja tlaka, edukacijskim materijalima o zdravom načinu življenja, ali i opasnostima koje donosi neprepoznata ili nekontrolirana hipertenzija.

I u protekloj godini stipendirali smo naše mlade članove. Dodijeljeno je pet stipendija — tri studentske i dvije učenicima srednjih škola. Vjerujemo da su ih naši stipendisti iskoristili na najbolji mogući način te da su stipendije dodatan poticaj da budu što bolji i uspješniji. Nažalost, stipendije nismo mogli dodijeliti svim kandidatima. Dobili su ih samo oni koji su ostvarili najveći broj bodova, pa iskoristimo taj podatak i kao poziv svima ostalima da budu što bolji kako bi i oni jednoga dana bili naši stipendisti.

Potkraj 2020. godine pokrenuli smo još jedan veliki projekt. Radi se o znanstvenom istraživanju kvalitete života odraslih osoba s hemofilijom u Hrvatskoj. Projekt je upravo u završnoj fazi terenskog istraživanja, a sada slijedi detaljna analiza dobivenih nalaza. Rezultati će u dogledno vrijeme biti isticani u obliku knjige koja će biti dostavljena svim našim članovima, ali i brojnim drugim osobama uključenima u skrb o osobama s hemofilijom, no isto tako dostavit će se i medicinskim fakultetima, sestričnim učilištima, knjižnicama kako bi nove generacije liječnika i medicinskog osoblja bile što bolje upoznate

sa specifičnostima hemofilije. Engleska verzija publikacije bila je planirana i kao dio konferencijskih materijala na kongresu Europskoga konzorcija hemofilije koji se u listopadu ove godine trebao održati u Zagrebu, no nažalost kongres je zbog epidemioloških uvjeta odgođen. Održat će se 2023. godine, a do tada ćemo svakako pripremiti i spomenu tu publikaciju s rezultatima, ali nadograđenu



← Potpisivanje ugovora o stipendiranju

→ Poziv na online Edukacijski kamp DHH-a

**14. EDUKACIJSKI KAMP Društva hemofiličara Hrvatske**  
Srijeda, 2. prosinca 2020. i četvrtak, 3. prosinca 2020.

**Srijeda, 2. prosinca 2020.**  
17:00 - 17:15 Otvorona kampa  
17:15 - 17:30 Liječenje hemofilije u perspektivi HZZO-a  
17:30 - 17:45 Pedijatrijska skrb za oboljele od hemofilije u doba korone  
17:45 - 18:15 Praktična primjena novosti u radu Centra za hemofiliju  
18:15 - 18:30 Pitanja i odgovori  
18:30 - 19:00 Virtualno druženje svih sudionika i predavača

**Četvrtak, 3. prosinca 2020.**  
17:00 - 17:15 Otvorona kampa  
17:15 - 17:30 Kvalitetno provoditi kućnu terapiju i voditi dnevnik liječenja  
17:30 - 17:45 Kvalitetno provoditi kućnu terapiju i voditi dnevnik liječenja  
17:45 - 18:15 Kvalitetno provoditi kućnu terapiju i voditi dnevnik liječenja  
18:15 - 18:30 Pitanja i odgovori  
18:30 - 19:00 Virtualno druženje svih sudionika i predavača

REGISTRACIJA  
WEB STRANICA

Vidite Benko  
E: vidbenko@hph.hr  
M: +385 98 908 902

Rbroj	p1	p2	p3	p4	p5	p6	p7	p8	p9	p10	p11	p12	p13	p14	p15	p16	p17	p18
1	2	1	2	2	4	2	2	4	2	2	3	2	2	1	3	3	2	5
2	3	3	2	3	5	1	1	3	1	1	1	1	1	1	3	1	2	4
3	1			3	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5	1	1	5
4	3	3	3	3	3	5	4	5	2	1	4	5	4	1	4	4	4	4
5	2	2	2	2	5	2	2	1	2	2	2	2	1	1	3	2	2	5
6	3	3	2	1	4	3	3	5	4	5	3	4	5	5	3	4	3	5
7	4	3	3	3	3	3	3	4	3	4	3	4	3	2	4	3	3	3
8	1	3	1	1	4	3	1	2	2	3	2	3	2	1	3	3	3	4
9	5	5	3	5	4	4	4	5	5	5	5	5	5	4	5	4	5	5
10	1	1	1	2	5	1	1	2	1	2	1	2	2	2	3	2	2	4
11	1	1	1	2	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	4
12	2	1	1	3	5	1	2	1	1	1	1	2	3	3	2	2	5	5
13	4	2	3		3	3	3	5	4	4	4	4	5	4	4	4	3	5
14	2	2	1	2	4	1	1	2	1	2	2	2	1	2	4	2	1	5
15	2	2	1	1	5	1	1	2	1	1	1	1	1	1	3	3	3	5
16	3	3	1	1	4	1	1	3	1	1	1	1	1	1	4	3	1	4
17	1	1	1	2	4	1	1	2	1	2	1	1	2	1	3	3	2	4
18	3	3	2	3	3	3	3	5	3	3	3	2	4	4	3	4	3	4
19	4	3	3	4	4	4	4	4	3	4	4	3	4	4	3	4	4	3
20	1	1	1	1	5	1	1	3	1	1	1	1	1	1	4	3	2	4
21	2	1	2	3	5	1	2	2	2	2	2	2	3	3	3	2	2	5
22	5	2	2	2	3	2	2	5	2	2	2	2	3	3	3	2	2	4
23	5	4	2	4	5	1	2	5	1	4	3	1	3	2	3	2	1	4
24	5	4	1	1	4	3	2	4	2	3	3	2	2	1	2	3	3	4
25	1	1	1	4	4	1	1	5	4	1	5	1	2	1	5	2	2	5
26	2	2	2	3	5	1	1	1	1	3	3	2	3	3	5	2	2	5

↑ → Znanstveno istraživanje kvalitete života odraslih osoba s hemofilijom u Hrvatskoj je u završnoj fazi



→ Božićni pokloni za najmlađe

i novim spoznajama do kojih će se doći u međuvremenu.

Dio preliminarnih rezultata, prvenstveno u smislu najosnovnijih sociodemografskih obilježja, pronađite u nastavku ovog broja.

Oko Božića prošle godine sjetili smo se kao uvijek i naših najmlađih i poslali im darove. Nadamo se da smo ih uspjeli obradovati, da su se lijepo zasladili proizvodima Ferrera i Nestléa — ali i da su nakon toga upotrijebili i četkicu za zube koju su dobili uz slatkiše.

I u protekloj godini nastavili smo s financijskom pomoći članovima pri medicinskim potrebama, a na Svjetski dan rijetkih bolesti (29. veljače) dali smo podršku akcijama Hrvatskoga saveza za rijetke bolesti. Tim povodom dao sam velik intervju za *Jutarnji list*.

U travnju smo obilježili Svjetski dan hemofilije. Nažalost, nismo mogli organizirati zajednička druženja kako smo tobičavali, no

nadamo se da će već sljedeći Dan hemofilije biti uživo.

Ipak, Društvo je poduzelo brojne akcije vezano uz taj datum. Ponajprije organizirali smo »farbanje« znamenitosti u crvenu boju u tri naša velika grada (Zagreb, Split i Rijeka) u sklopu akcije »Light it up red«. Trebao je sudjelovati i Osijek, no baš u tom trenutku radila se rekonstrukcija pješačkog mosta preko Drave pa se nije mogao bojiti. Snimili smo i



prigodan video s nekoliko kratkih poruka docentice Ane Boban, naše voditeljice Centra za hemofiliju za odrasle pri KBC-u Zagreb, a nekoliko rečenica i ja sam uputio u ime Društva i svih nas. Video je imao izvrstan odjek, dobili smo mnogo pohvala ne samo iz Hrvatske nego i iz cijelog svijeta. Predsjednik Svjetske federacije hemofilije Cesar Garrido pitao me je mogu li poslati englesku verziju videa u WFH kako bi je uvrstili među svoje eduka-



»Light it up red« u Zagrebu (1, 2, 3), u Rijeci (4, 5) i u Splitu (6, 7, 8)





↑ Iz prigodnog videa u povodu Dana hemofilije

→ Prilog o Danu hemofilije u HRT-ovoj emisiji »Zdrav život«



cijske materijale, što smo i učinili. Poslan je i u EHC, ali i u brojne druge međunarodne hemofilija-organizacije.

Izvršno su nas pratili i brojni mediji. Nekoliko velikih tvelevizijskih kuća, tisak, radiopostaje i internetski portali prenijeli su objavu koju smo im poslali, a osobno sam gostovao u nekoliko televizijskih i radijskih emisija te dao intervju za novine. Kao jedna od zanimljivosti, čak je i teletekst HTV-a posvetio tri podstranice Društvu i Danu hemofilije.

Budući da se nismo mogli susresti uživo, organizirali smo online susret i to u obliku webinaru. Tema je bila vrlo aktualna, »Cijepljenje i hemofilija«. Zbog mnoštva različitih informacija koje kruže medijskim prostorom, a posebice društvenim mrežama, željeli smo da nam stručne osobe kažu sve što trebamo znati o cijepljenju, posebice u kontekstu hemofilije. Predavanja su održali epidemiolog Kruno Sokol i docentica Ana Boban, a o svojem is-

**DRUŠTVO HEMOFILICARA HRVATSKE**

Pridružite nam se  
22. travnja 2021. godine u 18 sati na webinaru

## Cijepljenje i hemofilija

**Govornici:**

Kruno Sokol, dr. med. Spec. epidemiologije	18.00 - 18.05 Dobrodošlica (Marinić)
Doc. dr. sc. Ana Boban, dr. med. Spec. hematologije	18.05 - 18.25 COVID-19, epidemiološka situacija i cijepljenje (Sokol)
Šime Vuksanović, ing. Član Društva hemofilicara Hrvatske	18.25 - 18.45 Cijepljenje protiv COVID-19 u bolesnika s hemofilijom (Boban)

**Moderator:**

Doc. dr. sc. Marko Marinić Predsjednik Društva hemofilicara Hrvatske	18.45 - 19.00 Iskustvo bolesti COVID-19 (Vuksanović)
	19.00 - 19.30 Pitanja i odgovori

**ADAPTING TO CHANGE**  
Sustaining care in a new world

kustvu prebolijevanja bolesti COVID-19 govorio nam je naš član Šime Vuksanović. I o tome više možete pročitati u nastavku ovoga broja.

Svjetski dan hemofilije obilježen je i u većem broju hrvatskih bolnica. U dogovoru s novoosnovanom udrugom KroMreža hematoloških medicinskih sestara i tehničara poslali smo edukacijske materijale o hemofiliji gotovo svim bolnicama koje imaju odjeljenja

Svjetski dan hemofilije obilježen je u većini hrvatskih bolnica (na desnoj stranici →)

- 1 — KBC Rijeka, Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju
- 2 — KBC Rijeka, Pedijatrija, Zavod za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku
- 3 — KBC Osijek, Zavod za hematologiju
- 4 — OB Zadar, Odjel za hematologiju
- 5 — OB »Dr. Josip Benčević« Slavonski Brod, Odjel za pedijatriju
- 6 — KBC Zagreb, Zavod za hematologiju
- 7 — KB Merkur, Zagreb, Zavod za hematologiju
- 8 — KBC Osijek, Zavod za hematologiju
- 9 — KB Dubrava, Zagreb, Zavod za hematologiju
- 10 — KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Zavod za hematologiju
- 11 — KBC Zagreb, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica
- 12 — KBC Osijek, Zavod za hematologiju
- 13 — KBC Zagreb, Zavod za hematologiju, dnevna bolnica





Dragi članovi Društva hemofiličara Hrvatske, veliko mi je zadovoljstvo obavijestiti vas da smo u travnju ove godine osnovali KroMrežu hematoloških medicinskih sestara i tehničara. Uvjereni smo da ćemo na ovaj način učiniti značajne korake u dodatnom poboljšanju kvalitete zbrinjavanja hematoloških bolesnika u bilo kojem dijelu Hrvatske te s ogromnim entuzijazmom krećemo u daljnji rad.

Ovim putem izražavamo najdublju zahvalnost Društvu hemofiličara Hrvatske za potporu pruženu pri osnivanju naše udruge, a uvjereni smo da će i sva naša buduća suradnja biti na obostranu korist i zadovoljstvo.

U ime KroMreže HMST — Josipa Belev, tajnica

→ Svjetski dan hemofilije obilježen je i u Školi za medicinske sestre Vinogradska u Zagrebu (učenci 5b razreda i njihova profesorica)



pedijatrijske i/ili adultne hematologije, odnosno odjelima na koje naši članovi povremeno dolaze. Poslali smo i nekoliko drugih sitnica, ali i majice s jasno istaknutim obilježjima Dana hemofilije koje su djelatnici tog dana odjenuli tako da je, uz edukaciju, Svjetski dan hemofilije bio i vizualno prepoznatljiv. U ime svih nas najljepše zahvaljujem svima koji su se odazvali ovoj akciji, a posebice hvala na činjenici da ste tu za nas ne samo na Dan hemofilije nego i u sve ostale dane u godini. Od srca hvala!

U protekloj godini edukacija uživo u svijetu nije bilo te nismo nikamo putovali. Ipak, sudjelovali smo u svim online događajima naših krovnih europskih i svjetskih integracija, ali i na brojnim drugim domaćim i međunarodnim skupovima. Već samo nabranje svih tih webinarima i online konferencija zahtijevalo bi puno prostora pa ih nećemo navoditi, a više o dva najvažnija skupa Europsko-

ga konzorcija hemofilije pročitajte u nastavku ovog broja.

Želio bih vas obavijestiti da idemo i u smjeru daljnjeg podizanja kvalitete rada i angažmana naše udruge. U narednom razdoblju očekujemo da ćemo od Grada Zagreba dobiti na korištenje prostor za rad. Već odavno smo u komunikaciji s nadležnima, dostavili smo svu potrebnu dokumentaciju i obrazložili naše potrebe, a potom dobili odobrenje po kojemu se stvaraju temelji za dodjelu prostora na korištenje. Očekivali smo da će to biti već u proljeće, no zbog naglih promjena u upravljanju gradom, a onda i izborne pobjede nove opcije, potrebno je neko vrijeme da Grad ustanovi novo vodstvo različitih ureda i povjerenstava. Kada se sve to dogodi nadamo se da će se brzo naći adekvatan poslovni prostor za nas. Cilj nam je i zapošljavanje administratora preko kojega bismo bili u mogućnosti pokretati brojne nove projekte i aktivnosti.

Ovaj izvještaj završio bih obećanjem da ćemo se i dalje truditi te provoditi aktivnosti koje nam je moguće provoditi. Pratit ćemo situaciju i poduzimati sve korake koji se tiču kvalitete skrbi i kvalitete života svih nas. U nadi da će »staronormalna« vremena doći što prije, najsrdačnije vas pozdravljam i zahvaljujem na čitanju!

## Gene Therapy for Haemophilia

## Genska terapija za hemofiliju

Gene Therapy for people with haemophilia was in the realm of distant research for many years with very slow or no progress being reported. Researchers were dealing with two significant problems — an inability to increase the factor expression by any significant amount or an inability to have any such increase last for any significant duration of time. The pioneering work of Nathwani and Tuddenham and their team at University College London and the Royal Free hospital was a major step forward. Using an adeno associated viral vector, they managed to increase the Factor IX level in a group of patients with severe Haemophilia B to up to 5% and crucially, this increase has now been maintained for close to 10 years. This was the proof of principle. AAV vectors can be used to deliver gene therapy to the liver of a person with haemophilia.

Moving forward to 2021, there are now a large number of gene therapy clinical trials ongoing in haemophilia. There are currently 8 active haemophilia A clinical trials and 7 active haemophilia B clinical trials. Biomarin have just resubmitted to the European Medicines Agency with data from their Phase 3 clinical trial. This involved 134 people with haemophilia who had been treated with an AAV5 vector containing a B domain deleted FVIII gene. 1 year post vector is available on 112 of these showing a mean (average) factor expression of 43% with a median (mid point) of 24%. A subset of 17 PWH had 2 year post vector data available. They had a mean FVIII expression of 42% with a median of 24% after 1 year falling to a mean of 24% (median 15%) after 2 years. This is similar to the fall in FVIII levels seen in the Phase 1 / 2 clinical trial. The 1 year data was associated with an 84% reduction in annual bleed rate (ABR) and a 99% decrease in requirement for

Genska terapija za osobe s hemofilijom godinama je bila područje dalekog istraživanja s izrazito sporim ili nikakvim napretkom. Znanstvenici su se morali nositi s dva značajna problema — nemogućnosti povećanja aktivnosti faktora za bilo kakvu zamjetnu količinu i nemogućnosti da bilo kakvo povećanje potraje dulje. Pionirski rad prof. Nathwanija, prof. Tuddenhama i njihova tima na Sveučilištu u Londonu i u bolnici Royal Free bio je velik korak naprijed. Koristeći adenovirusni vektor, uspjeli su povećati razinu faktora IX u grupi pacijenata s teškom hemofilijom B za do 5%, a još je važnije da se ta razina održala već gotovo deset godina. To je bio dokaz da se adenovirusni vektori mogu koristiti za isporuku genske terapije u jetra osoba s hemofilijom.

Da se vratimo u 2021. godinu. Trenutačno se provodi velik broj kliničkih ispitivanja genske terapije za hemofiliju. Točnije, aktivno je osam kliničkih ispitivanja za hemofiliju A te sedam za hemofiliju B. BioMarin je nedavno Europskoj agenciji za lijekove dostavio podatke prikupljene u svojem kliničkom ispitivanju u trećoj fazi. Ono je uključivalo 134 osobe s hemofilijom koje su bile liječene adenovirusnim vektorom koji sadrži gen za faktor VIII. Nakon jedne godine vektor postoji kod 112 liječenih osoba s prosječnom razinom faktora VIII od 43%, dok je srednja vrijednost 24%. Kod 17 osoba bili su dostupni podaci za dvije godine. Prosječna razina bila je 42%, a srednja je vrijednost pala na 15% za dvije godine. To je slično padu razine faktora VIII u prvoj i drugoj fazi kliničkog ispitivanja. Jednogodišnji podaci povezani su sa smanjenjem godišnjeg broja krvarenja za 84% te smanjenjem potrebe za primjenom faktora zgrušavanja od 99%. 80% pacijenata nije uopće imalo krvarenje u razdoblju od pet tjedana nakon pri-

Brian O'MAHONY



clotting factor concentrate. 80% of participants had an ABR of 0 from 5 weeks post gene therapy to end of year 1 whereas 7 had an ABR of 5 or more.

There are also 2 current Phase 3 gene therapy clinical trials in haemophilia B and several others at an earlier stage of development. Several of these trials use variants of the FIX gene (such as the Padua mutation gene) to increase factor expression. The most recent reported data was from the Unique AMT-061 Phase 3 clinical trial using a padua variant FIX. Data was reported on all 54 participants 6 months post vector infusion. The mean FIX level achieved was 37%. Of the 54, only 1 person did not show any appreciable increase in FIX expression. Interestingly, this is the only clinical trial which will include participants who have pre existing antibodies to the vector being used — an exclusion criteria for the other clinical trials. 72 % of par-

mjene genske terapije do kraja prve godine ispitivanja, a sedmero je imalo pet ili više krvarenja godišnje.

Također, trenutačno su dva klinička ispitivanja genske terapije hemofilije B u trećoj fazi te još nekoliko u ranijoj fazi razvoja. Dio njih koristi varijante faktor IX gena (poput mutacije »Padova«) kako bi povećali aktivnost faktora IX. Najnoviji su prijavljeni podaci s Unique AMT-061 kliničkog ispitivanja u trećoj fazi koja koristi Padova varijantu faktora IX. Podaci se odnose na sva 54 sudionika u ispitivanju šest mjeseci nakon primjene vektora. Prosječna postignuta razina faktora IX bila je 37%. Od svih sudionika samo jedna osoba nije pokazala zamjetno povećanje aktivnosti faktora IX. Zanimljivo, to je jedino kliničko istraživanje koje će uključiti sudionike s antitijelima na vektor koji se koristi — inače isključujući kriterij za ostala klinička is-

**Brian O'Mahony** has been the Chief Executive of the Irish Haemophilia Society since 2006. He represents the society on the statutory National Haemophilia Council, the statutory Hepatitis C Consultative Council and he is the Vice Chair of the Tender Commission established by the Irish Government for the Procurement of Factor Concentrates and haemophilia medications. He is a member of the Board of the Irish Blood Transfusion Service. He previously served as Chair of the Irish Haemophilia Society for 17 years from 1987 to 2003. He served as President of the European Haemophilia Consortium (EHC) for 8 years from 2011 to 2019 and as President of the World Federation of Hemophilia (WFH) for 10 years from 1994 to 2004. He is currently a member of the Coagulation Product Safety Supply and Access (CPSSA) committee of the WFH and of the Medical and Scientific Advisory Group (MASAG) of the EHC. His publications for WFH include *Monographs on Advocacy, Developing Haemophilia Organisations, Economics and Health Technology Assessments* and *A Guidebook on National Tender Systems*. He is the author or co-author of more than 60 peer reviewed journal articles, and he is an ad-hoc reviewer for the journal *Haemophilia*. He is a Fellow of the Academy of Clinical Science and Laboratory Medicine (Ireland) and a Fellow of the Institute of Biomedical Sciences (UK). He has post graduate qualifications in Management and in Occupational Health and Safety and is currently an assistant adjunct Professor in Health Service Management in Trinity College, Dublin.

Brian O'Mahony has severe Haemophilia B.

**Brian O'Mahony** je izvršni predsjednik Društva hemofilicara Irske od 2006. Predstavnik je Društva u Nacionalnom odboru za hemofiliju i Savjetodavnom odboru za hepatitis C te potpredsjednik Povjerenstva za natjecanje koje je osnovala irska vlada za nabavu koncentrata faktora i ostalih lijekova za hemofiliju. Član je Upravnog odbora Irske službe za transfuziju krvi. Od 1987. do 2003. bio je član Upravnog odbora Društva hemofilicara Irske. Osam godina (2011.—2019.) obnašao je dužnost predsjednika Europskog konzorcija za hemofiliju (*European Haemophilia Consortium* — EHC), te deset godina (1994.—2004.) dužnost predsjednika Svjetske federacije hemofilije (*World Federation of Hemophilia* — WFH). Trenutačno je član Odbora za sigurnost, nabavu i dostupnost preparata za zgrušavanje krvi (CPSSA) u sklopu WFH-a te Medicinske i znanstvene savjetodavne skupine (MASAG) u sklopu EHC-a. Za WFH objavio je *Monografije o propagiranju, Razvijanje organizacija hemofilije, Ekonomika i procjene zdravstvene tehnologije* te *Vodič o nacionalnim sustavima natjecanja*. Autor je ili suautor više od 60 recenziranih članaka te ad-hoc recenzent za časopis *Haemophilia*. Član je Akademije za kliničku znanost i laboratorijsku medicinu (Irska) i Instituta za biomedicinsku znanost (Ujedinjeno Kraljevstvo). Završio je poslijediplomski studij menadžmenta te studij sigurnosti i zaštite na radu, a trenutačno je izvanredni profesor studija zdravstvenog menadžmenta na fakultetu Trinity College u Dublinu.

Brian O'Mahony ima teški oblik hemofilije B.

ticipants reported an ABR of 0 during the 6 month period. Factor IX concentrate use decreased by 96%.

With so many Gene Therapy clinical trials and with such complex data, a lot of work is required to define the key outcomes required, look at the benefits and risks and clearly define and understand patient expectations and the elements they will use to make a decision. In 2018 and 2019, an expert panel of 49 people (five people with haemophilia — of whom I was one-five clinicians, five researchers, four regulators, three research agencies, six HTA assessors, nine payers and 12 gene therapy developers) took part in a lengthy process to come to a consensus on the key outcomes required. There was agreement on 6 key outcomes:

- Factor expression (what factor level do you achieve)
- Duration of expression (how long does it last)
- Impact on chronic pain
- Impact on mental health
- Resource use (cost to healthcare system)
- Annual bleed rate (ABR)

Prior to this, ABR was usually seen as the gold standard by regulators and others when looking at new therapies and it remains an important outcome. However, ABR is subjective and very low ABRs can be achieved with the current therapeutic options. With widespread use of prophylaxis now for adults in addition to children, ABRs have dramatically reduced. They can and are reduced further by the use of extended half life factor concentrates (particularly for FIX) or by the use of Efficizumab for FVIII. These therapies allow individuals to have higher trough levels, more protection and thus lower ABRs. An ABR of between 0 and 3 is no longer rare in people with access to these therapies and a significant number of adults with haemophilia now have ABR's of 0 or 1.

My view is that the key outcome is factor expression level followed by duration of expression. If you can tell me what my factor level will be and for how long it should remain at that level, I will give you a sense of the impact this will have on my quality of life. Our expectation of factor levels have changed. In 2014, a factor expression of 5% was seen as a very good outcome. I surveyed

pitivanja. 72% sudionika prijavilo je 0 krvarenja tijekom spomenutih šest mjeseci. Upotreba koncentrata faktora IX smanjila se za 95%.

Uz toliko mnogo kliničkih ispitivanja i s tako kompleksnim podacima potrebno je mnogo truda kako bi se definirali ključni traženi ishodi, sagledale koristi i rizici te jasno definiralo i razumjelo pacijentova očekivanja kao i elemente koje će razmatrati pri donošenju odluke. U 2018. i 2019. godini stručno vijeće od 49 osoba (pet osoba s hemofilijom, među njima i ja, pet liječnika, pet znanstvenika, četiri člana iz regulatorne agencije, tri člana istraživačke agencije, šest članova iz tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija, devet predstavnika ministarstva te 12 osoba koje razvijaju gensku terapiju) sudjelovalo je u dugotrajnom procesu kako bi se dogovorili o ključnim traženim ishodima. Dogovoreno je šest ključnih ishoda:

- Aktivnost faktora (koju razinu faktora postizete)
- Dugotrajnost aktivnosti (koliko dugo traje)
- Utjecaj na kroničnu bol
- Utjecaj na mentalno zdravlje
- Potrošnja (trošak za sustav zdravstvenog osiguranja)
- Godišnja stopa krvarenja.

Prije toga su regulatorne agencije obično uzimale stopu krvarenja kao zlatni standard pri razmatranju nove terapije te je ostala bitan ishod. No, godišnja stopa krvarenja je subjektivna, a vrlo niske stope mogu se postići načinima liječenja koji su trenutačno u upotrebi. Uz naveliko korištenju profilaksu kod djece, ali i odraslih, godišnje stope krvarenja drastično su manje. Dodatno se mogu umanjiti upotrebom koncentrata faktora s produljenim djelovanjem (pogotovo za faktor IX) ili upotrebom Efficizumaba za faktor VIII. Te terapije omogućuju pacijentima da imaju više razine faktora, veću zaštitu i samim time nižu stopu krvarenja. Godišnja stopa krvarenja između 0 i 3 nije više rijetkost kod osoba kojima su te terapije dostupne te sada značajan broj odraslih osoba s hemofilijom ima stopu krvarenja od 0 ili 1.

Moje je mišljenje da je glavni ishod razina aktivnosti faktora, a nakon toga trajanje aktivnosti. Ako mi možete reći kolika će bi-

a number of expert patients at a WFH Forum event in 2019. Most expressed the view that they would want a factor expression in the normal range — most said 50% to 100% although normal is up to 150%. They viewed 5% as no longer broadly sufficient and their view was that a minimum factor expression of 10% to 15% would be required to make the decision to be treated with Gene Therapy worthwhile. There was a widespread view that they would want a life freed from the need for clotting factor concentrates or perhaps use of CFC only for major trauma or major surgery. In terms of duration of expression, most stated that they would want to have significant expression for either a lifetime or for at least 10 years. Some would be happy with 5 to 10 years and there was a general view that less than 5 years would not be acceptable, particularly as re-dosing is currently not an option (as you develop high titre antibodies to the AAV vector after your first treatment). It was felt that a significant increase in factor expression on a constant basis may stop micro bleeds into joints which can cause chronic pain and therefore decrease chronic pain. Mental health could be improved by not having to think about haemophilia on such a regular basis, not having to plan activities around prophylaxis days or plan travel and other life activities to the same extent. Resource use is clearly a vital issue and beyond the scope of this article. I will say that, in my view, haemophilia budgets are unlikely to increase significantly in many countries to take account of gene therapy. One off very high costs may not be affordable in many countries and, even if seen as relatively cost effective by HTA bodies, the budget impact could be enormous. This could result in gene therapy being available to only a very small number of patients. An alternative would be to look at different outcome based or finance based payment models where payment would be made annually over an agreed number of years based on outcomes achieved. I am firmly of the view that these will be the payment models used in many EU countries. They will offer a degree of risk sharing between the payers and the gene therapy companies where payment would not be made if the gene therapy did not work and payments would be calibrated

ti moja razina aktivnosti faktora te koliko će na toj razini ostati, reći ću vam koliko će to utjecati na kvalitetu mojeg života. Naša su se očekivanja razine faktora promijenila. Tako je 2014. godine aktivnost faktora od 5% bila jako dobar ishod. Na godišnjoj konferenciji Svjetske federacije hemofilije 2019. proveo sam anketu među pacijentima i većina je rekla kako bi željeli aktivnost faktora na normalnoj razini — najviše ih je navelo između 50% i 100%, iako je normalno i do 150%. Smatrali su da 5% više nije dovoljno te da bi aktivnost faktora trebala biti najmanje 10-15% kako bi se zaključilo da se genska terapija isplati. Većina je izjavila da žele život slobodan od potrebe za primjenom koncentrata faktora ili možda samo u slučaju velike traume ili teške operacije. Što se tiče trajanja aktivnosti, većina je rekla kako žele znatnu razinu aktivnosti ili do kraja života ili barem na deset godina. Neki bi bili zadovoljni s 5 do 10 godina, a općenito gledano manje od pet godina ne bi bilo prihvatljivo, pogotovo s obzirom na to da primanje dodatne doze genske terapije trenutačno nije opcija (zbog stvaranja velikog broja antitijela na adenovirusni vektor nakon prvog tretmana). Smatralo se da bi značajno povećanje konstantne aktivnosti faktora moglo zaustaviti mikrokrvarenja u zglobove koja mogu uzrokovati kronične bolove te tako te bolove smanjiti. Mentalno zdravlje bi se poboljšalo jer oboljeli ne bi morali stalno razmišljati o bolesti te životne aktivnosti, putovanja i slično planirati prema danima profilakse. Jasno je da je potrošnja sredstava vitalno pitanje koje se ne može obraditi u ovom članku. Reći ću samo da smatram kako se sredstva za hemofiliju u mnogim zemljama vjerojatno neće povećati dovoljno značajno da bi se genska terapija uzela u obzir. Vrlo veliki jednokratni troškovi u mnogim zemljama vjerojatno neće biti ostvarivi, a iako bi tijela za procjenu zdravstvenih tehnologija mogla uvidjeti relativnu isplativost tretmana, bio bi to vrlo velik udar na proračun. Zbog toga bi genska terapija mogla biti dostupna vrlo malom broju pacijenata. Alternativa bi bila razmotriti razne modele plaćanja temeljene na ishodu: isplata bi se obavljala godišnje tijekom dogovorenog broja godina temeljeno na ishodu terapije. Čvrsto vjerujem da će se ti modeli plaćanja koristiti u mnogim zemljama Europske unije. Oni će ponuditi podjelu

or changed based on outcome. We have already completed a significant amount of work on proposed modes for gene therapy payment well in advance of any gene therapy being licenced for haemophilia.

In Ireland, we have been closely following developments with haemophilia Gene Therapy for many years. We had gene therapy experts visit and give presentations to our members as far back as 2013 and in recent years, we had considered participation in a number of clinical trials. We were interested in facilitating access to gene therapy clinical trials for people with both haemophilia A and B and we have carried out information meetings collaboratively with our centre directors where people with haemophilia who were interested in learning more or interested in potential participation in clinical trials were invited to group meetings to hear presentations from the centre directors and from the gene therapy companies undertaking the clinical trials. We want to ensure that people with haemophilia have the opportunity to be fully informed prior to making any decision on participation in a clinical trial. Indeed, informed consent will be a multi stage and vital process for people with haemophilia as we move also toward licenced Gene Therapies being available, probably in the course of next year. In Ireland, we have agreed in principle to participation of people with haemophilia in forthcoming phases of both Haemophilia A and B clinical trials. We have already had 3 participants in a FIX gene therapy trial who are all now more than 1 year post vector dose and all are doing very well.

I personally made the decision approximately 2 years ago to seek participation in a gene therapy clinical trial. I have severe FIX deficiency and prior to gene therapy, I was treated with an extended half-life (EHL) FIX concentrate which allowed me to infuse prophylactically every 10 days, giving me a trough of approximately 8% and a very low annual bleed rate. My annual bleed rate for the years 2016-2019 was very low at 0 to 2 ABR per year. This perhaps begs the question — why was I interested in participating in a gene therapy clinical trial? There were several reasons. I had looked at the emerging data over many years and I was personally

rizika između platitelja i kompanija koje provode gensku terapiju pri čemu isplate ne bi bilo u slučaju da genska terapija ne uspije, a iznosi rata bili bi prilagođeni ili promijenjeni ovisno o ishodu terapije. Znatno dio posla vezanog za predložene načine plaćanja genske terapije obavili smo puno prije nego što je bila odobrena bilo koja genska terapija za hemofiliju.

U Irskoj već godinama pažljivo pratimo razvoj genske terapije za hemofiliju. Stručnjaci za gensku terapiju posjetili su članove našeg Društva i održali predavanja još davne 2013. godine, a posljednjih godina razmotrili smo sudjelovanje u nekoliko kliničkih ispitivanja. Bili smo zainteresirani za omogućavanje pristupa kliničkim ispitivanjima genske terapije za osobe i s hemofilijom A i B te smo proveli informativne sastanke u suradnji s voditeljima našeg Centra. Osobe s hemofilijom koje su željele znati više ili su bile zainteresirane za sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima bile su pozvane na grupne sastanke kako bi čule prezentacije voditelja Centra i kompanija koje provode klinička ispitivanja genske terapije. Želimo osigurati da osobe s hemofilijom budu potpuno informirane prije donošenja bilo kakve odluke o sudjelovanju u kliničkom ispitivanju. Naravno, informirani pristanak bit će postupan i vitalan proces za osobe s hemofilijom kako će odobrene genske terapije postajati dostupne, vjerojatno tijekom iduće godine. U Irskoj, okvirno smo pristali na sudjelovanje osoba s hemofilijom u nadolazećim fazama kliničkih ispitivanja i za hemofiliju A i B. Već smo imali tri sudionika u kliničkom ispitivanju genske terapije za faktor IX; svi su primili svoju vektorsku dozu prije više od godinu dana i svi se osjećaju vrlo dobro.

Prije otprilike dvije godine i ja sam odlučio sudjelovati u kliničkom ispitivanju genske terapije. Imam teški nedostatak faktora IX i prije genske terapije bio sam liječen koncentratom faktora IX s produljenim djelovanjem što mi je omogućilo da si na profilaksi dajem faktor svakih deset dana, uz najnižu vrijednost faktora od otprilike 8% te vrlo mali broj krvarenja godišnje (u razdoblju od 2016. do 2019. bio je vrlo nizak, 0 do 2). Možda ćete se upitati zašto sam bio zainteresiran za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju genske terapije. Bilo je za to nekoliko

convinced that gene therapy was a very good future option for people with haemophilia. The FIX gene therapy data from the clinical trials was demonstrating a promising duration of response, good FIX expression within a fairly tight range of expression (albeit from very small numbers of people). As the leader of our national organisation, I was conscious that we had been discussing participation for quite some time without any person with haemophilia signing up and being treated with gene therapy. I decided to lead and in fact, I was the first person with haemophilia in Ireland to be treated with gene therapy. I hoped that I would achieve a FIX expression in the mild to normal range. I was attracted by the fact that I would no longer perhaps have to rely on regular intravenous injections. I hoped to see a decrease in chronic pain from my target joints (I have elbow arthropathy, a fused ankle and a knee replacement). I travelled very frequently which necessitated a lot of planning around prophylaxis days (to co-incide with long haul flights) and carrying a lot of factor concentrates. I hoped to see less time having to be spent managing my haemophilia. I was concerned that, when gene therapy was licenced, there would be restrictions on availability and that it may not be re-imbursed for older adults with haemophilia (I was 61 when I took the decision). Finally, I had lived

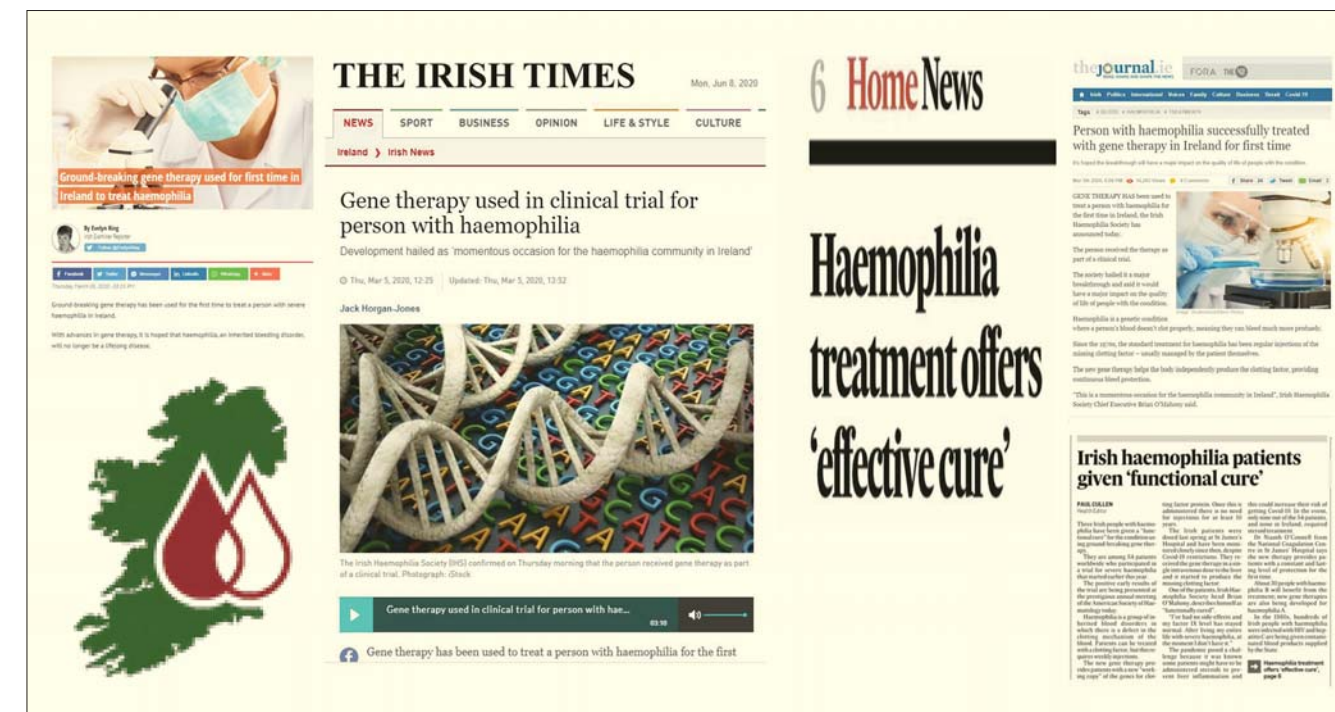
↓  
Infusion day  
Dan infuzije



razloga. Godinama sam pratio sve nove podatke i bio sam uvjeren da će u budućnosti genska terapija biti vrlo dobra opcija za osobe s hemofilijom. Podaci kliničkih ispitivanja genske terapije za faktor IX pokazivali su obećavajuće trajanje odgovora i aktivnosti faktora IX. Kao vođa našeg nacionalnog Društva bio sam svjestan da smo već prilično dugo razmatrali sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima, ali da u njima još nitko nije sudjelovao i bio podvrgnut genskoj terapiji. Odlučio sam preuzeti vodstvo i u stvari, prva sam osoba s hemofilijom u Irskoj koja je primila gensku terapiju. Nadao sam se da ću postići umjerenu do normalnu razinu aktivnosti faktora IX. Privukla me činjenica da možda više neću morati ovisiti o redovitim intravenoznim injekcijama. Nadao sam se da ću doživjeti smanjenje kronične boli u zglobovima (imam artropatiju lakta, artrodezu odnosno ukočen gležanj te umjetno koljeno). Vrlo sam često putovao što iziskuje mnogo planiranja vezanog za dane profilakse (kako bi se podudarala s dugotrajnim zrakoplovnim letovima) te nošenje mnogo koncentrata faktora. Nadao sam se da ću na brigu o svojoj hemofiliji moći trošiti mnogo manje vremena. Bio sam zabrinut da će, kad genska terapija bude odobrena, postojati ograničenja dostupnosti te da možda neće biti ponuđena starijim odraslim osobama s hemofilijom (kada sam donio odluku, imao sam 61 godinu). I na kraju, sve sam te godine živio s teškom hemofilijom i želio sam mogućnost da isprobam kako je živjeti bez nje.

Gensku terapiju primio sam u veljači 2020. — mjesec dana prije nego što je zavladao pandemija. Sam postupak je, na sreću, prošao bez posebnih uzbuđenja. Sve je prošlo dobro. Postupak je proveden u posebno izgrađenom odjelu za klinička istraživanja kat ispod našeg Nacionalnog centra za koagulaciju kod odraslih. Tim u istraživačkom centru bio je tog jutra vrlo uzbuđen i motiviran. Još jednom smo prošli kroz sve pristanke, a zatim sam, što je trajalo oko sat vremena, infuzijom primio vektor.

Morao sam ostati sjediti još tri sata kako bismo bili sigurni da nema nekih kratkotrajnih nuspojava. Nije ih bilo. Sve je prošlo dobro i navečer sam otišao kući. Te noći nisam dobro spavao. Bio sam emocionalno iscrp-



for 61 years with severe haemophilia — I wanted the possibility to try life without severe haemophilia.

I was treated with gene therapy in February 2020 — 1 month before the pandemic took hold. The treatment itself was non eventful — thankfully. All went well. We have a purpose built clinical research facility 1 floor below our National Coagulation Centre for adults and this is where the treatment took place. The team at the research centre were very excited and motivated that morning. The final consents were gone through one last time and then the vector was infused over an approximately one hour period.

I had to sit at the facility for a further 3 hours to ensure there were no short term adverse effects. There were none. All went well and I went home that evening. I did not sleep well that night as I was emotionally drained despite being calm all day. The following week, I had my first follow up visit which involved a physical examination and phlebotomy (over 100 ml of blood collected at each visit). That week also co-incided with the Irish Haemophilia Society Annual General Meeting and Conference so we used the opportunity to publicise the fact that the first person with haemophilia in Ireland had received Gene Therapy that week. This was done anonymously and I was not named. The event received significant positive pub-

licity unatoč činjenici da sam bio smiren cijeli dan. Sljedećeg tjedna otišao sam na prvu kontrolu, koja je uključivala fizički pregled i flebotomiju (uzimanje više od 100 ml krvi pri svakom posjetu). Taj se tjedan slučajno poklopio s godišnjom skupštinom konferencijom Društva hemofilicara Irske pa smo iskoristili priliku da objavimo kako je prva osoba s hemofilijom u Irskoj taj tjedan primila gensku terapiju. Moje ime nije bilo navedeno. Taj je događaj dobio značajan pozitivan publicitet te je također bio dio strategije da se istakne mogućnost genske terapije za hemofiliju. Bio je to dobar argument u zalaganju za dostupnost genske terapije našoj zajednici kad bude odobrena.

Prva tri mjeseca trebao sam jedanput tjedno ići na kontrolu radi flebotomije i periodičnih fizičkih pregleda. Osim pada razine željeza zbog tjednog vadenja velike količine krvi (jednako doniranju krvi jednom mjesečno), što se lako sređivalo dodatcima prehrani, drugih nuspojava nije bilo. Moja razina faktora IX bila je između blage i normalne; varirala je između otprilike 40% i 60%. Nije bilo potrebe za steroidima jer su enzimi jetre, transaminaze, ostali nepromijenjeni. Kako bi ishod moje genske terapije bio što bolji, morao sam prestati konzumirati alkohol tri mjeseca prije primjene genske terapije i od tada ga ne konzumiram. To nije bilo nužno, no bio sam

↑  
Publicity at week after infusion

Publicitet tjedan dana nakon infuzije

licity and also was part of a strategy to highlight the possibility of gene therapy for haemophilia which could be a useful part of advocating for access for our community when licenced.

The first 3 months required weekly visits for phlebotomy and periodic physical examinations. All was going well. I had no adverse events apart from a fall in my Iron levels due to the significant amount of blood being taken each week (equivalent to a blood donation once a month). This was easily dealt with using iron supplements. My FIX level was in the mild to normal range and varied between 40% and 60% approximately. I had no requirement to use steroids as my liver transaminase enzymes remained unchanged. In order to optimise my gene therapy outcome, I had also stopping consuming any alcohol 3 months prior to gene therapy treatment and have not consumed alcohol since then. This is in excess of the requirement but I was determined to give the gene therapy every chance to succeed and to look after my liver). After the first 3 months, the required visits were decreased to monthly which certainly reduced the phlebotomy burden and allowed my iron levels to recover naturally. After the first year, the visit schedule reduced further to twice per year.

I am now 18 months post vector infusion. My FIX level at my last visit was approximately 50%. I have nor required steroids. The only occasion in the last 18 months when I required FIC concentrate was for a biopsy which required a FIX level of 100%. I have had no bleeds in the past 18 months. There were 2 occasions where I had a trauma which would definitely have resulted in a bleed in the past — a dropped item on my foot and a fall — which did not result in bleeding episodes or requirement for treatment. My joints which had haemophilic arthropathy feel good although, in truth, I had not been having pain in my ankle or elbow prior to gene therapy and my knee pain has decreased progressively since my knee replacement in 2018. I have problems with a shoulder but this is not haemophilia related. I am fitter, lighter and healthier than I was prior to the gene therapy. The extent to which this is due to gene therapy or to the more normal lifestyle imposed on me by

odlučan da genskoj terapiji dam svaku šansu da uspije, kao i da pazim na svoju jetru. Nakon prva tri mjeseca, potreba za kontrolom smanjila se na jednom mjesečno što je svakako umanjilo teret flebotomije i razina željeza mogla se prirodno oporaviti. Nakon prve godine, učestalost kontrola svela se na dva puta godišnje.

Prošlo je 18 mjeseci otkad sam primio vektor. Moja razina faktora IX na zadnjog



kontroli bila je otprilike 50%. Nije bilo potrebe za steroidima. U proteklih 18 mjeseci morao sam primiti koncentrat faktora samo zbog biopsije koja je zahtijevala razinu faktora od 100%. Sve to vrijeme nisam imao krvarenja. Dogodile su se dvije situacije s traumom koja bi prije toga sigurno rezultirala krvarenjem (ispadanje predmeta na stopalo te pad), ali krvarenje se nije dogodilo i nije bilo potrebe za liječenjem. Moji zglobovi s hemofilijom artropatijom su dobro iako, istinu govoreći, prije genske terapije nisam osjećao bolove u gležnju ili laktu, a bol u koljenu postupno se smanjuje od zamjene koljena 2018. Imam problema s ramenom, no to nije povezano s hemofilijom. U boljoj sam formi, lakši sam i zdraviji nego prije. Nije jasno u kojoj mjeri je to povezano s genskom terapijom, a u kojoj s mirnijim načinom života koji mi je nametnuo COVID-19. Prije pandemije često sam pu-

Day of my fall in the Dublin mountains — First anniversary of Gene Therapy  
Dan mog pada u planinama Dublina — prva godišnjica genske terapije

Covid-19 is not clear. Prior to the pandemic, I was travelling incessantly and it was difficult to achieve a balanced lifestyle with regular diet and exercise. The pandemic has ironically helped with this. I have no doubt that gene therapy has also helped.

Ironically, the fall I mentioned came on the first anniversary of my gene therapy. I was walking in the Dublin mountains with my family when I slipped and fell onto some rocks from a standing position. This would definitely have required treatment in the past but due to the gene therapy, I did not have to take and FIX infusion and no bleeding episode resulted.

I am happy with the decision I had made to undergo gene therapy. I am very pleased with the outcome to date and with the FIX expression I have achieved. As part of my mental preparation for gene therapy, I also had to consider how I would have felt if I did not achieve a significant or any FIX expression. I was ready to accept a poor outcome — this is important if you are considering participating in a clinical trial, there are no guarantees and indeed there will be no guarantees with a licenced gene therapy for the foreseeable future. The freedom from having to think about haemophilia was not an advantage available to be due to my full time immersion in the area both as my work and as my passion. I do enjoy the freedom not to have

ovao i bilo je teško uredno živjeti, redovito jesti i vježbati. Ironično, pandemija mi je u tome pomogla, a nema sumnje da mi je pomogla i genska terapija.

Inače, pad koji sam spomenuo dogodio se na prvu godišnjicu moje genske terapije. Hodao sam po planinama Dublina s obitelji kad sam se okliznuo i pao na kamenje. Prije genske terapije to bi sasvim sigurno zahtijevalo liječenje, no zbog nje si nisam morao dati koncentrat faktora IX i nije bilo nikakvog krvarenja.

Sretan sam zbog odluke da prođem gensku terapiju. Vrlo sam zadovoljan dosadašnjim ishodom i razinom aktivnosti faktora IX koju sam dostigao. Kao dio moje mentalne pripreme za gensku terapiju, morao sam razmisliti i o tome kako bih se osjećao kad ne bih uspio ostvariti zamjetnu ili ikakvu aktivnost faktora IX. Bio sam spreman prihvatiti loš ishod — to je jako važno ako razmišljate o sudjelovanju u kliničkom ispitivanju. Jamstva nema, a jamstva neće biti ni kad se u bližoj budućnosti genska terapija odobri. Oslobođenje od razmišljanja o hemofiliji nije bila prednost moje genske terapije s obzirom na to da sam u to područje, koje je moj posao ali i strast, potpuno uključen. No uživam u slobodi jer ne moram trošiti vrijeme na podsjećanje na dane za profilaksu ili na organiziranje aktivnosti poput vježbanja ovisno o da-

More recent publicity  
Novije javne objave

to spend time reminding myself of my prophylaxis days or tailoring some activities such as exercise around prophylaxis days. The freedom from burden is less evident in the first year of a clinical trial as the number of visits to the treatment centre increase dramatically due to the requirements for monitoring. I felt no loss of identity or community.

In summary, I made the correct decision for me, given my priorities, my stage of life

nima profilakse. Ta je sloboda manje zamjetna u prvoj godini kliničkog ispitivanja jer se broj posjeta terapijskom centru dramatično povećava zbog potrebe za nadgledanjem. Nisam osjećao gubitak identiteta ili veze sa zajednicom.

Zaključno, s obzirom na moje prioritete, moju dob i entuzijizam prema inovacijama u hemofiliji, moja je odluka bila ispravna. Zadnjih mjeseci, nakon objavljivanja nekih poda-



Recent photo  
(last week on vacation)

Nedavna fotografija  
(prošlog tjedna na  
godišnjem odmoru)

and my enthusiasm for innovation in haemophilia. In more recent months, following publication of some of the clinical trial data, I have spoken publicly about receiving gene therapy. This, I hope, will help in tolerising the payers and Ministry of Health in Ireland to being receptive to our case for access to gene therapy as an option for people with haemophilia who want this as an option for their future.

taka kliničkog ispitivanja, javno sam govorio o primanju genske terapije. To će, nadam se, potaknuti Ministarstvo zdravstva Republike Irske da razumije naš zahtjev za dostupnosti genske terapije kao opcije za osobe s hemofilijom koje to žele kao svoj izbor za budućnost.

## Mogu li mobilne aplikacije pomoći oboljelima od hemofilije?

U proteklom desetljeću zabilježen je porast broja djece oboljele od kroničnih bolesti. Uzrok tome je bolja zdravstvena skrb, pa mnoga djeca s teškim bolestima (primjerice prirodne srčane greške ili prirodne greške probavnog ili dišnog sustava) žive znatno dulje zbog boljih mogućnosti liječenja od najranije dobi. Mijenjanje životnih navika, s druge strane, dovodi kod djece do učestalije pojave kroničnih bolesti poput alergijske astme ili šećerne bolesti.

Hemofilija je kronična bolest koja nastaje zbog prirodnog manjka faktora 8 ili faktora 9 zgrušavanja krvi i primarno dovodi do sklonosti krvarenju. Oboljeli od hemofilije najčešće krvare u zglobove, zbog čega im se bitno smanjuje pokretljivost i ograničava kretanje.

Za dijete ograničenje kretanja znači naravno veliko odricanje, a to može biti osobito teško u najranijoj dobi. Zbog ograničene mogućnosti kretanja odnosno pojačane zaštite i čuvanja može se javiti problem odnosa prema vanjskom svijetu. Mogući su osjećaj srama, manjak interakcije s okolinom, pretjerana roditeljska zaštita, neredovito pohađanje škole, socijalna povučanost. Dijete s hemofilijom može početi podcjenjivati svoje sposobnosti, odnosno može se pojaviti manjak samopoštovanja. Njegovi strahovi i napetosti mogu uzrokovati ispade agresije i nervoze jer je razapeto između potiskivanja tjelesne aktivnosti i potrebe za pokretima, a oni bi mogli izazvati krvarenje.

Zahvaljujući uspješnom profilaktičkom liječenju hemofilije, a što znači redovitom davanju faktora zgrušavanja, danas djeca oboljela od hemofilije znatno rjeđe krvare i žive vrlo slično kao njihovi zdravi vršnjaci. Oboljeli od hemofilije smiju se kretati znatno upravo zbog uvođenja profilaktičke terapije.

Da bi se sve veći broj kronično oboljele djece mogao uspješnije nositi sa svojom bo-

lesti i bolje liječiti stvaraju se različiti oblici mobilnih aplikacija i pomoći putem interneta. Mobilne aplikacije koje pomažu u liječenju kroničnih bolesti većinom su besplatne, jednostavno se »preuzimaju« te su tako mnogima dostupne. One postoje i u liječenju hemofilije, a jedna od njih je aplikacija FLORIO.

S pomoću te aplikacije bolesnik u svakom trenutku može vidjeti trenutačnu aktivnost faktora u organizmu te planirati tjelesnu aktivnost primjerenu vrijednosti faktora. Također može vidjeti pri kojoj je vrijednosti došlo do krvarenja i s tim u skladu planirati tjelesne aktivnosti. Također, njegov ga liječnik može bolje nadzirati i preciznije odrediti terapiju. Prema dobivenim podacima može se povećati ili smanjiti doza lijeka ili povećati odnosno smanjiti razmak između njegovih aplikacija.

Kako bi se to postiglo, potrebno je nekoliko postupaka. Ponajprije, bolesniku treba odrediti individualnu farmakokinetiku lijeka.

Farmakokinetika je znanstvena disciplina koja proučava što organizam čini s lijekom. Ona proučava kretanje lijeka u organizmu, kroz organizam i iz njega te analizira tijek i biološku valjanost, distribuciju, metabolizam i nastajanje lijeka.

Kod većine bolesnika faktor 8 nakon davanja u venu izgubi u razdoblju od 8 do 12 sati čak polovicu svoje djelotvornosti. Ima međutim i onih kojima faktor izgubi polovicu djelotvornosti već nakon šest sati, ali i bolesnika kojima faktor izgubi polovicu djelotvornosti tek nakon 23 sata. To znači da ista doza istog lijeka kod različitih bolesnika može djelovati čak četiri puta dulje. Iako su krajnosti, tj. oni s prekratkim i oni s dugim poluživotom faktora u manjini, određivanje farmakokinetike lijeka svakom pojedinom bolesniku više je nego poželjno. Važno je uzeti u obzir koliko je vremena potrebno da nakon davanja faktora 8 njegova aktivnost u krvi

Prof. dr. sc.  
Ernest BILIĆ



Medicinski fakultet  
Sveučilišta u Zagrebu  
Klinika za pedijatriju  
KBC Zagreb

padne ispod 2%. Naime, ako je aktivnost faktora zgrušavanja manja od 2% krvarenje je moguće i pri najmanjim ozljedama. Veća vrijednost aktivnosti faktora u plazmi omogućava bolesnicima veća opterećenja i intenzivniju tjelesnu aktivnost.

Postupak određivanja farmakokinetike lijeka obavlja se tako da se bolesniku daje točno određena količina lijeka, nakon čega se u točno određenim razmacima vadi krv i u laboratoriju mjeri aktivnost faktora. Krv se vadi nakon pola sata, nakon 4 sata, 24, 48 i 72 sata nakon davanja. Dobiveni podaci šalju se u program »Wapps-Haemo« gdje se bolesniku izračuna individualna farmakokinetika lijeka i napravi krivulja. Na krivulji se točno vidi kolika je aktivnost faktora u plazmi u određenom trenutku. Opisani postupak dogovara se između bolesnika, roditelja te liječnika i sestara Centra za hemofiliju. Liječnici i za to posebno obučene medicinske sestre unose dobivene podatke u program. Nakon toga sestre i liječnici obučavaju bolesnika kako se služiti programom Florio, što oni većinom brzo svladaju jer ionako puno bolje od njih poznaju različite aplikacije.

Kada su podaci o farmakokinetici lijeka uneseni, pacijent može početi sam unositi podatke. Unosi u mobitel svako davanje faktora, bilježi svako eventualno krvarenje. Mobilni uređaj sam mjeri bolesnikovu aktivnost i broj prijedanih koraka. Treba napomenuti

da se pritom poštuju sva prava iz područja zaštite podataka i anonimnosti bolesnika te da nije moguće doznati bilo kakav podatak o bolesnicima. Sve ostaje između liječnika, odnosno tima Centra za hemofiliju i njega.

Naši bolesnici nerado dolaze na učestalo vađenje krvi i često nam kažu: »Je li to vađenje krvi neophodno, on ionako jako malo krvari?«, »Nezgodno nam je dolaziti u Zagreb«, »Mogu li to neki drugi put?« i slično. Ukratko, vrlo malo bolesnika ima učinjenu cjelovitu farmakokinetiku.

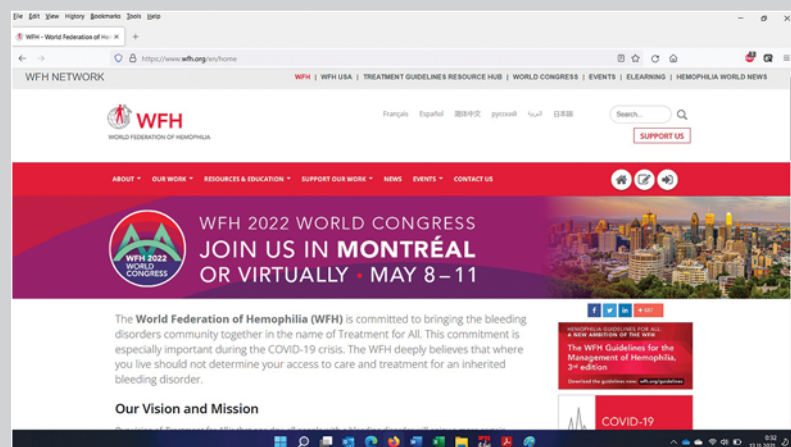
Uvođenjem profilaktičkog davanja preparata kod kuće i podizanja lijekova u najbližoj ljekarni hemofiličarima je uvelike poboljšana kvaliteta svakodnevnog života. Suradljivost bolesnika i kvaliteta liječenja mogu se povećati boljim informacijama bolesniku.

Upotrebom platforme Florio bolesnik može znatno unaprijediti kvalitetu svog života i smanjiti mogućnost krvarenja. Liječnik osim bolje kontrole može racionalnije dozirati faktor zgrušavanja, te na taj način čitav proces liječenja učiniti učinkovitijim.

#### Literatura:

1. mrežne stranice: [www.wfh.org](http://www.wfh.org), [www.florio-haemo.com](http://www.florio-haemo.com)
2. Ernest Bilić, »Djetinjstvo s hemofilijom«, *Hemofilija*, Fotosoft, Zagreb, 2015.
3. I. Begovac i E. Bilić, »Psihosocijalno značenje pojedinih tjelesnih bolesti«, *Dječja i adolescentna psihijatrija*, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2021., 678-699.

## DRUŠTVO HEMOFILIČARA HRVATSKE ČLAN JE SVJETSKJE FEDERACIJE HEMOFILIJE



## Tjelesna aktivnost osoba s hemofilijom

Doc. dr. sc.  
Ana BOBAN  
dr. med.



Voditeljica Centra za hemofiliju  
Zavod za hematologiju  
Klinički bolnički centar  
Zagreb

Medicinski fakultet  
Sveučilišta u Zagrebu

Redovita fizička aktivnost bitna je za postizanje dobre kvalitete života. Zdravlje zglobova, mišića i cijelog lokomotornog sustava ovisi o redovitoj aktivnosti koja će mišiće održavati snažnima, a zglobove gipkima. Osim pozitivnog učinka na zdravlje mišićno-koštanog sustava, fizička aktivnost smanjuje rizik nastanka šećerne bolesti, povišenog krvnog tlaka, povišenih masnoća u krvi, debljine i fraktura kosti povezanih s osteoporozom.

Bolesnicima s hemofilijom dugo se savjetovalo da izbjegavaju tjelesnu aktivnost kako bi smanjili rizik krvarenja u mišiće i zglobove, kao i po život opasnih traumatskih krvarenja. Međutim, posljedice fizičke neaktivnosti, kao što su debljina i gubitak koštane mase, dodatno su pogoršavale njihovo zdravlje. Danas je fizička aktivnost prepoznata kao esencijalna za zdravlje osoba s hemofilijom. Brojne su studije pokazale da, uz profilaksu lijekovima, redovita fizička aktivnost značajno utječe na sprečavanje spontanih krvarenja. Zdravstveni problemi vezani uz fizičku neaktivnost mogu biti dodatno izraženi u osoba s hemofilijom. Debljina će, na primjer, povećati rizik kardiovaskularnih bolesti i kronične upale zglobova, a oboje povećava rizik krvarenja u zglobove i frakture kosti.

Briga za zdravlje osoba s hemofilijom prema trenutnim smjernicama uključuje preporuku o redovnoj fizičkoj aktivnosti s ciljem održavanja neuromuskularnog zdravlja, s posebnim naglaskom na jačanje mišića, koordinaciju, održavanje dobre forme i uredne tjelesne težine.

Pri promoviranju tjelesne aktivnosti važan naglasak treba staviti na izbor vježbi, koji treba odražavati na prvome mjestu osobne interese i želje, mogućnosti ovisne o statusu mišićno-koštanog sustava te financijske, prostorne i vremenske mogućnosti.

Planirate li započeti s novim oblikom fizičke aktivnosti, neovisno o tome vježbate li sami ili pod nadzorom profesionalnog trenera, dobro je prvo porazgovarati i posavjetovati se s liječnikom ili fizioterapeutom i provjeriti odgovara li predložena tjelesna aktivnost baš Vama. Ako i nemate problema sa zglobovima ili mišićima, bilo bi dobro obaviti pregled specijalista. Važno je unaprijed znati postoji li problem vezan za određeni zglob ili slabost mišićne skupine jer ćete tako moći posebnu pažnju posvetiti tom području. Vježbanje će tako biti učinkovitije, a rizik krvarenja manji.

Izbor oblika fizičke aktivnosti na prvome mjestu ovisi o statusu mišićno-koštanog sustava i treba se prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno. Iako postoji popis vježbi i sportova prikladnih za osobe s hemofilijom (Tablica 2), za svaku aktivnost treba individualno provjeriti odgovara li osobi ovisno o op-

Tablica 1 — Učinci redovne fizičke aktivnosti

Učinak na fizičko zdravlje:

- snažni i fleksibilni mišići podupiru i čuvaju zglobove, a time sprečavaju krvarenja i oštećenja zglobova;
- pomaže održavanju tjelesne mase, čime se smanjuje opterećenje zglobova, što je posebno važno kod starijih osoba;
- pozitivno utječe na održavanje ravnoteže i koordinacije, što također dodatno čuva zglobove od manjih krvarenja;
- stvara osjećaj pozitivne energije i time smanjuje osjećaj umora i iscrpljenosti.

Učinak na psihosocijalno zdravlje:

- fizička aktivnost povećava samopouzdanje i osjećaj zadovoljstva;
- zabavna je, kako za djecu tako i za odrasle;
- povećava mogućnost druženja i interakcije s drugim osobama.

ćem zdravstvenom stanju, kliničkoj prezentaciji bolesti, sklonosti krvarenju te obliku liječenja hemofilije. Bolesnici s razvijenom hemofilijom artropatijom određene aktivnosti neće moći izvoditi, odnosno aktivnost će morati prilagoditi i promijeniti u oblik koji će omogućiti sigurno vježbanje. Kao primjer možemo spomenuti nordijsko hodanje. Bolesnik s hemofilijom artropatijom gležnjeva moći će sudjelovati u nordijskom hodanju, no za hodanje će izabrati ravnu površinu umjesto livade ili šume, jer će zbog oštećenih zglobova morati izbjegavati neravne površine.

U osoba s hemofilijom preporučuju se aktivnosti koje će ojačati mišiće, uz minimalan rizik krvarenja uslijed trauma koje sport potencijalno nosi sa sobom.

Prije započinjanja nove fizičke aktivnosti potrebno je procijeniti koliki je rizik krvarenja vezan za svaku pojedinačnu aktivnost te

FIX, između 20 i 40%, dok aktivnosti s vrlo visokim rizikom krvarenja zahtijevaju čak i više aktivnosti faktora. Postoje tablice koje okvirno definiraju rizik krvarenja u pojedinim oblicima fizičke aktivnosti.

Također je dobro s liječnikom unaprijed razgovarati o mogućnosti da se dogodi krvarenje, o tome kako ga prepoznati i što tada učiniti. Potreba ranog prepoznavanja krvarenja i znanje kako ga zbrinuti ključno je za očuvanje zdravlja zglobova. To se ne odnosi samo na osobe s teškom hemofilijom na standardnoj profilaksi, već i na bolesnike s umjerenom i blagom hemofilijom, kod kojih ne očekujemo česta krvarenja, ali se ipak mogu dogoditi. Svako krvarenje treba odmah liječiti. Unaprijed treba dogovoriti oblik liječenja i točnu dozu koncentrata faktora koju treba primijeniti. Dobro je da bolesnik ima kod sebe lijek kako bi se s liječenjem započelo što prije.

U slučaju krvarenja, potrebno je odmah prekinuti vježbanje. U prvih 24-48 sati nakon krvarenja u mišić ili zglob primjena koncentrata faktora ključan je korak koji će zaustaviti krvarenje. Odmah treba primijeniti i postupak RICE (odmor, hlađenje, kompresija, elevacija), kojim će se smanjiti otok i olakšati bol. Nastavak fizičke aktivnosti treba odgoditi dok se krvarenje ne riješi. Ako je krvarenje bilo veće, dobro je posjetiti liječnika i razgovarati o ozljedi. Ovisno o uvjetima u kojima je nastala, možda treba razmisliti o promjeni fizičke aktivnosti.

Kako bi se smanjio rizik ozljeda vezanih uz tjelesnu aktivnost, svaki trening dobro je započeti zagrijavanjem. Zagrijavanje uključuje rastezanje kako bi se povećala fleksibilnost zglobova, lagane vježbe kojima se prolaze pokreti koji će se koristiti u sportu te polako povećava broj otkucaja srca. Jednako tako, rastezanjem treba i završiti vježbu te postupnim smanjivanjem intenziteta vježbanja tijekom desetak minuta vratiti srčanu frekvenciju u normalu.

Zaključno, treba istaknuti da snažno tijelo štiti osobu od krvarenja. Dodatno, benefit fizičke aktivnosti ne odražava se samo na fizičko zdravlje. Ona ima i pozitivan emocionalni i duhovni učinak, kako kaže stara latinska poslovice: zdrav duh u zdravome tijelu (*Mens sana in corpore sano*).

#### Tablica 2 — Fizička aktivnost u bolesnika s hemofilijom

Primjeri sportova koji se preporučuju bolesnicima s hemofilijom:

- plivanje — stolni tenis — hodanje (nordijsko hodanje)
- sportski ribolov — ples — badminton — jedrenje
- golf — kuglanje — vožnja biciklom.

Primjeri sportova koji nisu pogodni za bolesnike s hemofilijom:

- boks — ragbi — nogomet — karate — hrvanje
- vožnja motociklom — džudo — hokej

u skladu s time planirati i primjenu lijekova koji sprečavaju krvarenja. Provođenje pravilne profilakse osnova je sprečavanja krvarenja za vrijeme i nakon tjelesne aktivnosti. Ovisno o vrsti i intenzitetu aktivnosti treba procijeniti je li potrebno primijeniti koncentrat faktora dodatno prije aktivnosti, ili je redovno primijenjena terapija dovoljna. Za svakodnevne fizičke aktivnosti obično se preporučuje aktivnost koagulacijskog faktora FVIII ili FIX preko 5%, a za intenzivnije fizičke aktivnosti preporučuje se aktivnost veća od 15%. U slučaju intenzivnije fizikalne terapije s druge strane preporučuju se i više aktivnosti FVIII i

## Što je profilaksa ili preventivno liječenje hemofilije?

Prof. dr. sc.  
Silva  
ZUPANČIĆ ŠALEK  
dr. med.



Klinička bolnica Sv. duh,  
Zagreb, Odjel za  
hematologiju i koagulaciju

Profilaksa se definira u vidu redovite intravenske primjene koncentrata faktora zgrušavanja u svrhu prevencije krvarenja. Ta se definicija promijenila u novom, trećem izdanju preporuka o liječenju hemofilije Svjetske federacije hemofilije iz 2020. godine zbog prisutnosti novih lijekova u liječenju hemofilije koji nisu faktori i primjenjuju se supkutano (1). Nova definicija profilakse glasi: redovita primjena lijeka intravenski, supkutano ili drugo, hemostatsko sredstvo ili sredstvo koje potiče hemostazu i učinkovito prevenira krvarenje.

Ideja profilaktičkog liječenja polazi od opažanja da se u osoba s blagom ili umjerenom hemofilijom s razinom faktora zgrušavanja od 1% ili više rijetko javljaju spontana krvarenja i imaju manja oštećenja zglobova. To je opažanje prvo opisala profesorica Inge Marie Nilsson iz Švedske, Centar za hemofiliju Malmö, potkraj 1950-ih, a prilagodili su ga profesor van Creveld i sur. u Nizozemskoj potkraj 1970-ih godina prošlog stoljeća.

Profilaksa sprječava krvarenja i oštećenje zglobova i stoga treba biti cilj liječenja kako bismo očuvali muskuloskeletnu funkciju. Profilaksa koja započinje u ranoj životnoj dobi pokazuje izvanredne rezultate na zglobovima i mišićima osoba s teškim oblikom hemofilije u usporedbi s liječenjem po potrebi.

Zlatni standard liječenja hemofilije je profilaktičko liječenje jer ono omogućava aktivno i potpuno sudjelovanje u svakodnevnom životu. Taj oblik liječenja nije samo za osobe s teškim oblikom bolesti (FVIII/IX < 1%) već i za one s umjerenim oblikom bolesti (< 3%) bez obzira na to radi li se o hemofiliji A ili B. Osobe s hemofilijom i razinom aktivnosti faktora od 1 do 3% (umjereni oblik bolesti) kandidati su za profilaksu samo ako imaju jaka krvarenja u zglobove ili bilo koju drugu lokalizaciju.

Nekoliko je oblika profilakse: kontinuirana (primarna, sekundarna i tercijarna) i intermitentna ili periodična.

Idealno je liječenje započeti prije prvog krvarenja ili najkasnije prije drugog krvarenja u zglob odnosno u dobi od tri godine bez dokazanog ranijeg krvarenja u zglobove. To se naziva primarnom profilaksom. Sekundarna profilaksa započinje profilaktičko liječenje nakon dva ili tri krvarenja u zglobove, ali prije dokazane bolesti u zglobovima, uglavnom u dobi od tri godine i više. Intermitentna ili periodična profilaksa primjenjuje se kraće vrijeme, nekoliko tjedana ili mjeseci.

Cilj je profilakse ograničiti posljedice krvarenja na zglobove i prevenirati daljnja krvarenja. Postoji i tercijarna profilaksa, koja započinje nakon prisutnog oštećenja zglobova, dokazano klinički i radiološki, što je najčešće već u odrasloj dobi. Cilj je liječenja usporiti progresiju zglobne bolesti, smanjiti bol i održati kvalitetu života.

Prije početka profilaktičkog liječenja potrebno je razmotriti određene elemente kako bi ono bilo učinkovito i prilagođeno svakoj osobi — personalizirano. Protokol je potrebno odrediti prema dobi osobe s hemofilijom, venskom pristupu, učestalosti i težini krvarenja, statusu zglobova, razini i vrsti fizičke aktivnosti, raspoloživosti i tipu koncentrata faktora zgrušavanja, individualnoj farmakokinetici i želji samog bolesnika. Profilaktički protokol mora biti dovoljno fleksibilan kako bi se mogao s vremenom mijenjati prema potrebama bolesnika. U Tablici 1 prikazani su tradicionalni protokoli profilakse kod osobe s hemofilijom za koje postoje dugogodišnji rezultati uspješnosti (4).

Emicizumab je novo hemostatsko sredstvo, bispecifično monoklonsko protutijelo koje sprječava krvarenje u osoba s hemofilijom A s inhibitorima i bez inhibitora (3). On

Tablica 1

Profilaktički protokoli	Hemofilija A	Hemofilija B
Švedski Malmö (visokodozni)	Svaki drugi dan 25-40 IU/kg	Tri puta tjedno 40-60 IU/kg
Nizozemski/Utrecht (srednje doze)	Tri dana tjedno 15-25 IU/kg	Dva puta tjedno 20-40 IU/kg
Kanadska eskalacijska doza	Jednom tjedno; postupno povećanje ako se pojavi probijajuće krvarenje 50 IU/kg	

je profilaktičko sredstvo koje održava razinu hemostaze bez spontanog krvarenja. Njegova aktivnost ima kontinuiranu, vodoravnu krivulju, primjenjuje se jednom tjedno, jednom u dva tjedna ili čak jednom mjesečno supkutano. Zbog tog novog hemostatskog sredstva promijenjena je i definicija profilakse.

Izbor lijeka danas može biti raznovrstan. I to kratkodjelujući plazmatski ili rekombinantni, a isto tako produženog vremena eliminacije odnosno nefaktorsko hemostatsko sredstvo (emicizumab). Koncentrati FVIII produženog vremena eliminacije produžuju djelovanje za 1,5 puta, a koncentrati FIX 3-5 puta u usporedbi s kratkodjelujućim koncentratima. Njihova je prednost to što se primjenjuju rjeđe u usporedbi s kratkodjelujućim koncentratima.

Individualizirana profilaksa prilagođena je svakom bolesniku temeljem farmakokinetičkih podataka bolesnika, njegove aktivnosti i želja. Važno je znati kako postoje velike farmakokinetičke varijacije ne samo ovisno o dobi (kraće poluvrijeme eliminacije lijeka u male djece u usporedbi s odraslima) već i u skupini osoba iste dobi gdje su razlike u eliminaciji lijeka gotovo 100%. Kad se tijekom profilakse pojave probojna krvarenja potrebno je dozu povisiti ili promijeniti učestalost primjene lijeka ili ponekad oboje. Farmakokinetika lijeka opisuje apsorpciju lijeka u tijelu, te distribuciju i eliminaciju lijeka iz tijela. Farmakokinetička analiza FVIII i FIX predstavlja sudbinu lijeka u tijelu odnosno koncentrata faktora u tijelu. Ona može biti izvedena na svakom pojedinom bolesniku, što zahtijeva brojna vadenja krvi ili temeljem populacijskih studija kad se izračunava krivulja eliminacije lijeka. Temeljem farmakokinetičkih podataka optimalna je tako vođena profilaksa i izbjega-

va se prekomjerna ili nedovoljna profilaktička doza lijeka. Takav je pristup validiran, no u stvarnom životu, prema podacima aplikacije WAPPS-HEMO koja ima 6788 bolesnika iz 467 centara, predstavlja samo malu skupinu osoba s hemofilijom na farmakokinetički vođenoj profilaksi (2).

Za održavanje redovite i pravilne profilakse vrlo je važno osigurati venski pristup bilo prirodnim putem ili postavljanjem Port-A-Cath-a. Radionice venepunkcije koje se održavaju niz godina tijekom ljetnog kampa Društva hemofilicara Hrvatske nedvojbeno su pomogle u svladavanju tehnike intravenske primjene lijeka.

Adherencija ili pridržavanje plana profilakse jedan je od najvažnijih faktora uspješnosti profilaktičkog liječenja. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije nepridržavanje uzimanja bilo kojeg lijeka iznosi 15 do 93% s prosjekom od 50%. Osobe s hemofilijom i liječnici moraju zajedno raditi na protokolu profilakse koji može provoditi svaka osoba s hemofilijom i njegova obitelj.

#### Literatura:

1. Srivastava, A, Santagostino, E, Dougall, A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 26(Suppl 6): 1-158.
2. Hermans C and Dolan G. Pharmacokinetics in routine haemophilia clinical practice: rationale and modalities — a clinical review. *Ther Adv Hematol* 2020, Vol. 11: 1-15.
3. Barg AA, Budnik I, Avishai E, Brutman-Barazani T, Bashari D, Misgav M, Lubetsky A, Kuperman A, Livant T, Kenet G. Emicizumab prophylaxis: prospective longitudinal real-world follow up and monitoring. *Haemophilia* 2021. 27:383-391.
4. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly A, Shapiro S, Talks K, Tunstall O, Bissd T. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with haemophilia A and B. *BJH* 190:684-695.

## Tetoviranje i hemofilija

Tetoviranje je sve popularnije među mladima, ali tetovaže nisu prikladne za svakoga. Nije rijetkost da upravo pacijenti s kroničnim kožnim promjenama ili nekim sistemskim bolestima žele tetovažu. Neki od njih doživljavaju tetoviranje kao postupak bez rizika i prethodno ne traže savjet liječnika. Drugi se pak brinu da će ih liječnik pokušati odgovoriti ili osuđivati. *Tattoo*-majstori nemaju dovoljno stručnosti ni obrazovanja koja su neophodna da klijentima daju zdravstvene savjete. S druge strane, u medicinskim publikacijama su ove teme vrlo slabo zastupljene. Stoga je važno da liječnik pruži svakom pacijentu primjerene i individualizirane savjete o tome je li tetoviranje moguće i, ako jest, pod kojim uvjetima. Najčešća stanja s povećanim rizikom su kronične kožne bolesti, pigmentne kožne promjene, prirodne srčane greške, šećerna bolest, poremećaji imuniteta i uzimanje immunosupresivnih lijekova te poremećaji zgrušavanja krvi.

Kontraindikacije (zapreke) za tetoviranje su jedno od najvažnijih pitanja vezanih za sigurnost pacijenata. Opći suvremeni stav je da apsolutnih kontraindikacija za tetoviranje nema, ali postoje brojna stanja u kojima osobe koje se žele tetovirati trebaju zatražiti liječnički savjet. Primjerice, najveći rizik za pacijente s kroničnim kožnim bolestima je nastanak jednake kožne promjene na tetovaži. Tetoviranje preko madeža i drugih pigmentnih lezija nije dopušteno. Kod pacijenata s prirodnim srčanim greškama postoji mali rizik za razvoj infektivnog endokarditisa. U osoba sa šećernom bolesti, iako rijetko, moguće je usporeno cijeljenje tetovaže i infekcije. Infekcije su moguće i u slučaju imunodeficijencije (stanja oslabljene imunosti). Danas je rizik od infekcija nakon tetoviranja znatno smanjen, zahvaljujući edukaciji koju prolaze *tattoo*-majstori te poštivanju standardnih higijenskih i dezinfekcijskih postupaka. Infekcije se obič-

no događaju zbog nepoštivanja ovih postupaka, posebice u slučaju amaterskih tetovaža napravljenih kod kuće ili kod neovlaštenih *tattoo*-majstora.

#### Nasljedni i stečeni poremećaji zgrušavanja krvi

Često se mladi pacijenti s nasljednim poremećajima zgrušavanja krvi (hemofilija, von Willebrandova bolest), ali i stariji sa stečenim poremećajima zgrušavanja ili oni koji uzimaju lijekove protiv zgrušavanja krvi (heparin, aspirin), žele tetovirati. Oni ponekad nisu svjesni da postoji rizik od krvarenja, pa će namjerno ili nenamjerno zatajiti svoju bolest *tattoo*-majstoru. Događa se i da *tattoo*-majstor ne pita klijenta za zdravstveno stanje.

Na internetu je prošireno mišljenje da je tetoviranje zabranjeno pacijentima s poremećajima zgrušavanja krvi. Velik broj pacijenata unaprijed sustavno odbijaju tetovirati zbog njihovog zdravstvenog stanja.

Sve je više zahtjeva za promjenama ovakvog strogog stava i pobornika sljedećih razmišljanja: (I) zdravstveni djelatnici (liječnici i medicinske sestre) trebaju razumjeti medicinska pitanja vezana za tetoviranje, pružiti pacijentu točne informacije o rizicima, ne osuđivati unaprijed; (II) pacijent treba razgovarati sa svojim liječnikom prije tetoviranja; (III) *tattoo*-majstori trebaju odgoditi tetovažu i uputiti klijenta da se savjetuje s liječnikom i (IV) treba razmotriti profilaktičku terapiju prije tetoviranja za ove pacijente.

Neke se osobe s hemofilijom osjećaju »drugacijima« jer su uvjerenе da se ne smiju tetovirati. Iskustvo je pokazalo da tetoviranje za neke od njih ima pozitivan psihološki učinak u smislu jačanja samopouzdanja, a ima ulogu i u strategiji suočavanja s bolesti.

Pacijenti na antitrombotskoj i antikoagulantnoj terapiji također trebaju razgovarati sa svojim liječnikom o mogućnosti privremenog prekida terapije za vrijeme tetoviranja.

Prof. dr. sc. prim.  
Jelena  
ROGANOVIĆ  
dr. med.



Klinika za pedijatriju,  
Klinički bolnički centar  
Rijeka

### Je li tetoviranje sigurno za osobe s hemofilijom

Osobe s hemofilijom ne krvare obilnije u odnosu zdrave osobe, nego krvare dulje. U teškim oblicima hemofilije dolazi do produljenog krvarenja nakon manje ozljede ili čak i ako nema ozljede (spontano krvarenje). U slučaju jačeg krvarenja, postoji opasnost nekontroliranog gubitka krvi koje može biti opasno po život ako se pojavi u vitalnim organima, primjerice mozgu.

Tetovaža predstavlja površinsku ozljedu. Stoga je prava osoba za odgovore na vaša pitanja vaš liječnik. Ako vam liječnik dopusti, savjetovat će vam kada primijeniti faktor. Važno je upozoriti *tattoo*-majstora da imate hemofiliju kako bi radio vrlo polako i nakon crtanja primijenio pritisak. Nije svejedno ni koji studio za tetovaže ćete odabrati. *Tattoo*-majstori bi uvijek trebali koristiti jednokratne igle i pojedinačne male epruvete tinte. Bolje je za svaki slučaj početi s malom tetovažom koju kasnije možete pretvoriti u veću. Uvijek uzmite faktor u slučaju da se dogodi nešto neočekivano.

Vodite računa o pravilnoj njezi kože nakon tetoviranja. Svoju novu tetovažu tretirajte kao otvorenu ranu i slijedite upute čak i ako su vam dosadne. Zaccjeljivanje obično traje 7 do 10 dana, ovisno o veličini tetovaže.

Izvor: <https://www.hemophiliafed.org/news-stories/2015/04/dear-addy-is-it-safe-to-get-a-tattoo-with-hemophilia/>

Dear Addy,

I want to get a tattoo, but am worried that my hemophilia will complicate things. Is this safe?

Sincerely,  
Un-Inked



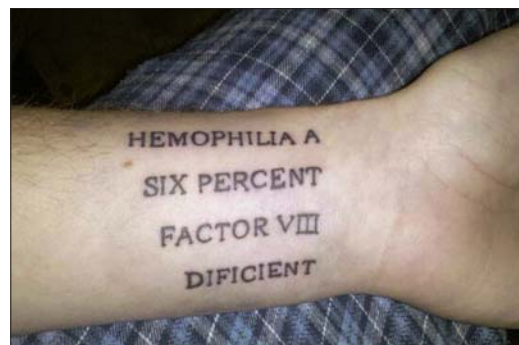
### Odgovori na najčešća pitanja

#### • Smiju li se osobe s hemofilijom tetovirati?

Da. Iako osobe koje boluju od poremećaja zgrušavanja krvi često izbjegavaju tetoviranje ili im ga drugi brane, i kod njih je tetoviranje moguće. Tetovaže nije lako ukloniti i u nekim slučajevima dolazi do trajne pigmentacije; dobro razmislite prije nego se odlučite na tetovažu.

Ako vam je tetovaža velika želja, razgovarajte sa svojim liječnikom!

#### • Smiju li se tetovirati osobe koje uzimaju lijekove protiv zgrušavanja krvi?



Da. Moguće je da će tetovaža u tih osoba krvariti nešto dulje nego u ostalih. Blago krvarenje nakon tetoviranja nije razlog za zabrinutost, ali je potrebno pažljivo praćenje.

#### • Zašto toliko krvaram pri tetoviranju?

Krvarenje tijekom tetoviranja je normalno i događa se zbog toga što igle za tetoviranje probijaju kožu kako bi se ubrizgala tinta.

#### • Koliko traje krvarenje zbog tetoviranja?

Krvarenja će biti tijekom i nakon tetoviranja. Krvarenje, zajedno s curenjem tinte i plazme traje u prosjeku 24 sata, a može varirati od 12 do 36 sati.

#### • Zašto neki ljudi uopće ne krvare kada se tetoviraju?

Zato što su igle za tetovažu vrlo tanke, ne prodiru duboko u tkivo pa ne probijaju male arterije ni vene.

#### • Smijem li piti alkohol nakon tetoviranja?

Alkohol se ne smije konzumirati ni prije niti nakon tetoviranja, zbog rizika pojačanog krvarenja i usporenog zarastanja tetovaže.

#### • Izblijede li tetovaže s vremenom?

Unatoč kvaliteti tetovaže, izgled se može s vremenom promijeniti tako da tinta postaje svjetlija i gubi se kontrast. Ipak, promjene kod profesionalno izrađenih tetovaža su u većini slučajeva više povezane sa zdravljem kože nego sa samom tintom.

#### • Može li se primati intravenska injekcija kroz tetovažu?

Vena se najčešće nalazi dodiranjem, ponekad je vidljiva, a ponekad nije. Venepunkcija bi oštetila tetovažu. Ako se ne može naći vena zbog tetovaže, venepunkcija se ne radi.

#### • Je li točno da tetovirane osobe ne odlaze u raj?

Ne postoji niti jedan dokaz da tetoviranje sprječava put do raja. Ako vjerujete da vam s tetovažom nije dopušten ulazak u raj, najbolje je da se ne tetovirate.

(Izvor: <https://teens.aboutkidshealth.ca/>)

## Koagulopatija u COVID-19 i hemofilija

Pandemija koronavirusne bolesti 2019. godine (engl. *Coronavirus Disease 2019*, COVID-19) dramatično je utjecala na svakodnevni život diljem svijeta. Među višestrukim različitim poteškoćama koje ta bolest može izazvati, koagulopatija i tromboze u COVID-19 bolesnika predmet su golemog medicinskog interesa.

Venske tromboembolije (VTE) uočene su kao važne komplikacije bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 unatoč primanju profilakse lijekovima protiv grušanja krvi. U VTE se ubrajaju plućna embolija i duboke venske tromboze, najčešće vena nogu, ali i tromboze drugih vena. Kao posebno obilježje COVID-19 opisane su tromboze plućne mikrovaskulature. Također, opisane su i arterijske tromboze kao komplikacije COVID-19 bolesnika, uključujući ishemijske moždane udare, infarkte miokarda ili periferne arterijske tromboze, no arterijske tromboze nastaju puno rjeđe od venskih tromboza u COVID-19.

### Pojačano grušanje krvi u COVID-19 bolesnika

Bolesnici s COVID-19 često su otežano pokretljivi ili nepokretni, imaju akutna upalna zbivanja koja dovode do pojačanog grušanja krvi, a nastaje i oštećenje endotela krvnih žila (izravno samim SARS-COV2 koronavirusom, posredno upalnim zbivanjima, a i jatrogeno, poput primjerice postavljanja središnjeg venskog puta). Sve to znatno povećava rizik nastanka tromboze. Kod tih su bolesnika opisane povišene aktivnosti faktora VIII, von Willebrandovog faktora, fibrinogena i D-dimera. Hospitalizirani COVID-19 bolesnici koji imaju teži oblik bolesti, pogotovo uz dodatne rizične čimbenike (nepokretni, stari, adipozni, muškarci, ranije preboljela VTE, rak, drugi komorbiditeti, hospitalizacija u jedinici intenzivnog liječenja), imaju i veći rizik

nastanka VTE-a nego oni s blagim ili asimptomatskim oblikom COVID-19.

Studije temeljene na obdukcijama utvrdile su mikrovaskularne tromboze u COVID-19 bolesnika koje mogu zahvatiti pluća i druge organe. Slikovne su studije utvrdile različiti radiološki izgled plućnih embolija (PE) u COVID-19 bolesnika za razliku od PE bolesnika koji nemaju COVID-19, s više periferno lokaliziranih ugrušaka u COVID-19 PE. Navedeno opažanje podržava hipotezu da PE u COVID-19 bolesnika nastaje više kao posljedica *in-situ* imunosne tromboze nego li zbog embolizacije iz tromboza dubokih vena u ekstremitetima. Razmatra se i utjecaj terapije protiv COVID-19 (antivirusni lijekovi, kortikosteroidi, anti-citokini, monoklonalna protutijela, rekovalescentna plazma) na protrombotski rizik kao i na interakcije s farmakološkom tromboprolifakcijom.

### Koagulopatija i COVID-19

Razvoj koagulopatije jedan je od najznačajnijih pokazatelja lošeg ishoda u COVID-19. Analiza bolesnika s COVID-19 pneumonijom pokazala je da su abnormalni koagulacijski testovi povezani sa smrtnim ishodom. U toj studiji bolesnici s COVID-19 pneumonijom, koji su preminuli, kod prijama u bolnicu imali su značajno više D-dimere i fibrinske degradacijske produkte te duže protrombinsko vrijeme (PV) nego preživjeli bolesnici ( $p < 0,001$ ). Diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK) razvilo je čak 71,4% umrlih s COVID-19 pneumonijom (medijan vremena nastanka DIK-a bio je 4 dana od prijama u bolnicu) za razliku od 0,6% u preživjelih. Metaanaliza 8963 COVID-19 bolesnika iz 23 studije utvrdila je da je trombocitopenija (niske vrijednosti trombocita) nastala u 18% bolesnika i da je bila povezana s povećanim ri-

Doc. prim. dr. sc.  
Dražen PULANIĆ  
dr. med.



Voditelj Odjela za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava

Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb

zikom teškog oblika COVID-19 bolesti i smrti.

### Smjernice za tromboprofilaksu u COVID-19

Brojna međunarodna medicinska udruženja objavila su preporuke o tromboprofilaksi bolesnika s COVID-19, često se ograđujući da se preporuke temelje na niskoj razini i niskoj snazi dokaza s obzirom na to da je riječ o novoj bolesti. Tako Međunarodno udruženje za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Hemostasis*, ISTH) navodi da svi hospitalizirani COVID-19 bolesnici (ne samo oni u jedinicama intenzivne njege) trebaju primati profilaktičke doze niskomolekularnog heparina, osim ako imaju kontraindikacije (na primjer, aktivno krvarenje ili trombocite manje od  $25 \times 10^9/L$ ). Smjernice Američkog društva za hematologiju (engl. *American Society of Hematology*, ASH) sugeriraju korištenje profilaktičkih (a ne intermedijarnih ili terapijskih) doza antikoagulanasa u COVID-19 bolesnika koji su kritično bolesni i koji nemaju sumnju ili dokazanu VTE, isto kao i CHEST i ACC (engl. *American College of Cardiology*) smjernice. CHEST smjernice sugeriraju da se direktni oralni antikoagulansi u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika ne koriste zbog mogućih interakcija s drugim lijekovima, te zbog rizika od rapidnog pogoršanja stanja s povećanim rizikom krvarenja. Ako bolesnik već otprije prima antikoagulantnu terapiju zbog nekog drugog razloga, može nastaviti s postojećom kroničnom terapijom osim ako ne postane kontraindicirana zbog promjene u kliničkom statusu; tada se preferira prijelaz na niskomolekularni heparin.

### Koagulopatija u COVID-19 bolesnika s hemofilijom

U COVID-19 bolesnika se dakle općenito više bojimo tromboze nego krvarenja, iako su i opasna krvarenja moguća, posebno u teško bolesnih kod kojih nastupi pad vrijednosti trombocita i kraha koagulacije. Situacija je svakako dodatno složena u osoba s nasljednim krvarećim koagulopatijama poput hemofilije, kada se u COVID-19 mogu javiti istodobno krvareće i trombotske komplikacije. Stoga je Povjerenstvo za sigurnost, opskrbu i pristup koagulacijskim proizvodima Svjetske federa-

cije hemofilije (engl. *Coagulation Products Safety, Supply and Access Committee of the World Federation of Hemophilia*, WFH) objavilo u časopisu *Haemophilia* prijedlog preporuka za zbrinjavanje koagulopatije u COVID-19 osoba s hemofilijom. U vrlo lijepo napisanom radu izdvajamo da se preporučuje nastavak primanja hemostatskog liječenja hemofilije u osoba koje ne zahtijevaju hospitalizaciju zbog COVID-19. U osoba s hemofilijom koje su hospitalizirane zbog COVID-19, profilaksa koncentratima faktora zgrušavanja može biti intenzivirana sukladno riziku krvarenja i primanja tromboprofilakse niskomolekularnim heparinom. U hemofilicara koji primaju emicizumab, lijek se treba nastaviti uzimati, a moguće i kombinirati s faktorom VIII i profilaktičkim dozama niskomolekularnog heparina, balansirajući između rizika krvarenja i rizika nastanka tromboze. U osoba s blagom hemofilijom treba svakako provjeriti razinu FVIII prije bilo kakve nadoknade faktora zgrušavanja jer bi mogle imati više vrijednosti FVIII tijekom upalnog zbivanja u COVID-19 u odnosu na vrijednosti FVIII prije te infektivne bolesti. U slučaju nastanka tromboze u hemofilicara s COVID-19 potrebna je puna antikoagulantna terapija preferirano niskomolekularnim heparinom uz još brižljiviju hemostatsku nadoknadu i titraciju koncentratima faktora.

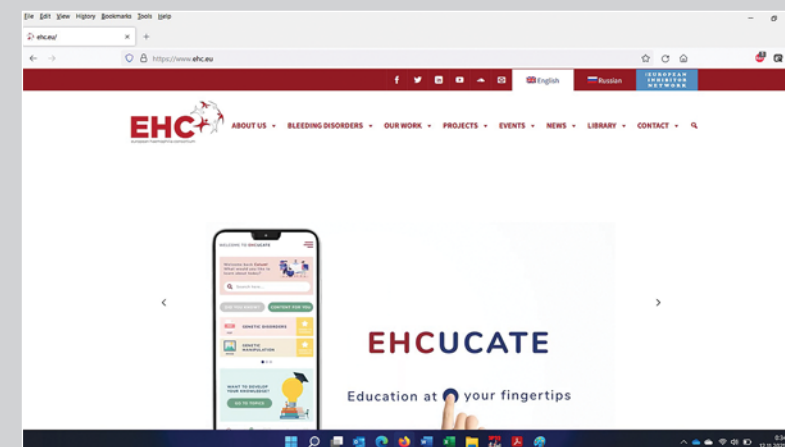
### Zaključak

S obzirom na to da je još uvijek riječ o novoj bolesti, nedostaju preporuke i stavovi temeljeni na kvalitetnim i snažnim dokazima o raznim aspektima COVID-19. Prijedlog smjernica za zbrinjavanje COVID-19 koagulopatije u hemofilicara koje je objavila Svjetska federacija hemofilije naglašava kako su podaci i medicinski dokazi o COVID-19 koagulopatiji u hemofiliji vrlo oskudni. Stoga te preporuke temelje na svojem konsenzusu oko interpretacije postojećih literaturnih navoda o COVID-19 koagulopatiji, trombozi i tromboprofilaksi u osoba koje nemaju nasljedne bolesti krvarenja, predmnijevajući mogući učinak u osoba s hemofilijom. Naglašavaju individualizirani pristup svakom bolesniku i uključivanje COVID-19 oboljelih hemofilicara u registre. Može se očekivati da će se, ovisno o novim spoznajama, navedene preporuke redovito obnavljati i doradivati.

### Literatura

1. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Apr;18(4):844-847.
2. Thachil J, Tang N, Gando S, i sur. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J* 2020 May;18(5):1023-1026.
3. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar;8(3):e11-e12.
4. Pulanić D. Tromboprofilaksa i koagulopatija u COVID-19 — aktualna saznanja. *Liječ Vjesn*. 2020;142(3-4):114-115.
5. Pulanić D. COVID-19: hemostaza i tromboze. *Bilten Krohema*. 2021;13(1):10-12.
6. Pulanić D. Tromboze i COVID-19. *Liječničke novine*. 2021;198:47.
7. Pipe SW, Kaczmarek R, Srivastava A, Pierce GF, Makris M, Hermans C; Interim Guidance; Coagulation Products Safety, Supply and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia. Management of COVID-19-associated coagulopathy in persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2021 Jan;27(1):41-48.

## DRUŠTVO HEMOFILICARA HRVATSKE ČLAN JE EUROPSKOGA KONZORCIJA HEMOFILIJE



## Bubrežne bolesti i komplikacije u bolesnika s hemofilijom

Dr. sc.  
Marijo  
VODANOVIĆ  
dr. med.



Internist — hematolog  
Klinika za unutarnje  
bolesti, Zavod za  
hematologiju

Spontana makrohaturija iz gornjeg ili donjeg dijela urinarnog trakta česta je u bolesnika s hemofilijom (BSH) i češća u odnosu na opću mušku populaciju, te je na drugome mjestu prema učestalosti krvarenja nakon mišićno-koštanog sustava. Javlja se u dječjoj dobi (25-60%), a kod odraslih prevalencija raste na oko 70% (1,2). To su međutim podaci iz doba prije uvođenja profilakse.

Makrohaturija ili krvarenje iz mokraćnog sustava vidljivo golim okom javlja se gotovo isključivo kod dječaka starijih od pet godina s teškom hemofilijom. Uvođenjem kućne terapije i profilakse kod BSH-a smanjila se učestalost makrohaturije, dok se u bolesnika s blagim oblikom bolesti pojavljuje iznimno. U većini slučajeva hematurija nastaje spontano, bez podataka o prethodnoj traumi, često traje kratko i spontano prestaje. Bezbolna je, osim ako ne dođe do stvaranja intraureteralnih ugrušaka, kad se javlja bol tipa urinarnih kolika (oštra, jaka i nagla bol). Do krvarenja može dovesti napor, trauma ili uzimanje nesteroidnih antireumatika (NSAR) koje BSH često uzimaju u terapiji hemofilične artropatije. Gubitak krvi urinom nije velik i ne javlja se anemija. Bolesnici s teškim oblikom bolesti mogu imati recidivirajuće hematurije od ranog djetinjstva, pa se s vremenom mogu razviti i bubrežne komplikacije. Prentice i dr. (2) pratili su 35 BSH-a u dobi od 13 do 77 godina i samo osam bolesnika imalo je posve uredne testove bubrežne funkcije (urea, klirens kreatinina, kvantitativna proteinurija) i radiološke nalaze (intravenska urografija i renografija). Otprilike 36-58% bolesnika s akutnom hematurijom ima patološki nalaz intravenske urografije. Najviše patoloških nalaza imali su bolesnici s teškim oblikom bolesti, što je potvrdio i Lazerson (3).

Forbes i dr. kod istih su bolesnika ponovili nefrološku obradu nakon 11 godina i

pronašli patološke radiološke i/ili bubrežne testove samo kod dvojice kod kojih su promjene zamijećene već pri prvom testiranju. Autori su zaključili kako hematurija nije povezana s progresivnim gubitkom bubrežne funkcije te da je benigne prirode ako nema drugih pridruženih bubrežnih promjena. U toj studiji učestalost/prevalencija hematurije bila je visoka (67%), a kod bolesnika koji su intenzivnije liječeni koncentratima čimbenika VIII i IX 40% (3).

Recidivne hematurije prema ranije dostupnim podacima u literaturi ne ostavljaju dugotrajnije posljedice na bubrege kod BSH-a. Opstruktivna uropatija kad dolazi do proširenja mokraćovoda (uretera) sve do bubrežnih nakapnica je najčešći poremećaj koji je nađen u tim serijama bolesnika, a najčešće je uzrok hematom, smješten intrarenalno, unutar pelvisa ili distalnije u ureteru (4). Važno je dijagnosticirati retroperitonealno krvarenje (npr. iz mišića m. psoas majora) što je česta lokalizacija kod bolesnika s teškom hemofilijom kao moguć uzrok akutnih ili kroničnih bubrežnih promjena. Organizacija retroperitonealnog hematoma s posljedičnom fibrozom može dovesti do hidronefroze odnosno zastoj prolaza urina iz bubrega putem mokraćovoda do mokraćnog mjehura (5, 6). Nekoliko je teorija koje pokušavaju objasniti spontanu hematuriju bez morfoloških promjena urinarnog trakta kod BSH-a. Jedna je teorija reakcija glomerularnih kapilarnih klupka na različite inzulte kao što su trauma, alergija, infekcija, lijekovi što uključuje i različite faktore u liječenju hemofilije A ili B, toksini, koji zbog snižene hemostatske sposobnosti bolesnika mogu uzrokovati bijeg ili prodor eritrocita u urin, odnosno eritrocituriju (7).

Oštećenje bubrega imunskim mehanizmom druga je teorija koja objašnjava hematuriju. Primjena koncentrata faktora različite

pročišćenosti predstavlja antigeni podražaj koji dovodi do stvaranja protutijela i imunih kompleksa (antigen-protutijelo). Odlaganje imunih kompleksa na glomerularnoj membrani oštećuje glomerularna klupka i uzrokuje eritrocituriju ili pojavu eritrocita u urinu (nevidljivu okom), odnosno hematuriju. Ta se teorija temelji na spoznaji da bolesnici s hemofilijom koji su primali koncentrate čimbenika VIII i IX razvijaju protutijela na različite proteine, pa tako i na strukturne proteine bazalne membrane (1).

Pojava nefrotskog sindroma opisana je u bolesnika s hemofilijom B i inhibitorima. Tijekom primjene koncentrata FIX te osobe mogu razviti čak anafilaktičku reakciju. Najosjetljiviji su na tu pojavu bolesnici s velikim delecijama gena za faktor IX ili F9 (8).

Bolest bubrega česta je komplikacija infekcije HIV-om, osobito ako razviju AIDS. Opisani su različiti oblici glomerularnih oštećenja koji dovode do nefrotskog sindroma s razvojem renalne insuficijencije ili bez nje. Također su osim hematurije opisani urolitijaza, akutni pijelonefritis, neoplazme. Urolitijaza može biti povezana s primjenom inhibitora proteaza poput indinavira koji se koristi u liječenju HIV infekcije odnosno sindroma stečene imunodeficijencije ili AIDS-a (9, 10). Kronične bolesti bubrega posljedica su starenja i gubitka bubrežne mase te smanjenog protoka kroz bubrege i pridružene su uz druge bolesti poput arterijske hipertenzije (AH), dijabetesa melitusa (DM) ili su uzrokovane lijekovima. S obzirom na porast prevalencije DM-a raste i prevalencija makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija, pa tako i dijabetičke nefropatije. Postoje izvješća da bolesnici s hemofilijom imaju povišen rizik od akutne i kronične bolesti bubrega te povećan rizik od smrti zbog bubrežnog zatajenja, i to od 30 do 50 puta više u odnosu na opću populaciju, međutim bio je velik udio bolesnika s HIV-om (11, 12).

Zastupljenost akutnog bubrežnog zatajenja (ABZ) kao i kroničnog bubrežnog zatajenja bila je češća kod BSH-a nego među općom populacijom, 3,4/1000 vs. 1,9/1000, odnosno 4,7/1000 vs. 2,9/1000. Arterijska hipertenzija i HIV infekcija u snažnoj su korelaciji s KBZ-om, dok su drugi rizični čimbenici uznapredovala dob, crna rasa, prisutnost inhibitora, hematurija. Što se tiče pristupa za he-

modijalizaciju (HD), preferira se i preporučuje peritonealna dijaliza (PD) zbog manje potrebe za primjenom faktora i rizikom od krvarenja. HD zahtijeva primjenu koncentrata odgovarajućeg faktora, ali i heparina tijekom HD-a (12, 13). Rizični su čimbenici za nastanak i pogoršanje bubrežne bolesti hipertenzija, dijabetes, dob, infekcije HCV-om i HIV-om te nefrotoksičnost lijekova poput antivirusnih lijekova i antibiotika (1).

Ghosh i dr. pokazali su da bolesnici s umjereno teškom i teškom hemofilijom imaju povećan rizik od urolitijaze zbog smanjene pokretljivosti, mirovanja uslijed učestalih krvarenja u zglobove i neadekvatne nadoknade, terapije koncentratima faktora (14). Uvijek je potrebno razmotriti druge uzroke hematurije (mikroskopske ili makroskopske) — najčešći su uzrok urinarne infekcije, odnosno upala mokraćnog mjehura (cistitis) i prostate (prostatitis) (15).

Višu stopu hematurije imali su bolesnici s teškim oblikom bolesti koji su uzimali nesteroidne antireumatike (NSAR), ali je hematurija bila negativno povezana s češćom profilaksom (16).

Usprkos visokoj prevalenciji hematurije (34%) prisutnost bubrežnog zatajavanja nije bila znatnije izražena — bubrežna bolest nije ovisila o težini hemofilije, što govori u prilog tomu da adekvatna terapija/profilaksa u bolesnika s teškom hemofilijom štiti i od mišićno-koštanih krvarenja i od hematurije (17).

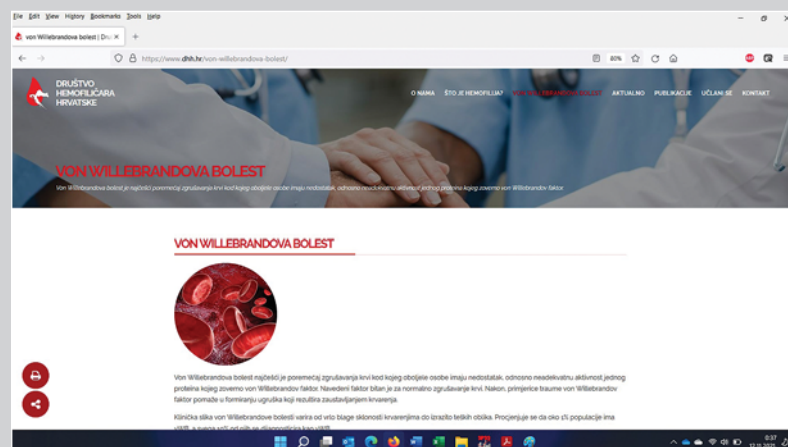
Presječna europska multicentrična studija (Holme i dr.) pokazala je da su dob i povišen indeks tjelesne mase rizični čimbenici za razvoj AH-a u BSH-a, dok bubrežna insuficijencija nije u korelaciji s hematurijom (18).

Kod BSH-a preporučuje se redovito mjerenje arterijskog tlaka barem svaka tri mjeseca. Od laboratorijskih nalaza potrebno je odrediti ureju, kreatinin, glomerularnu filtraciju (eGFR), zatim natrij, kalcij, fosfate, kalij, analizu urina. Od radioloških pretraga preporuča se redovito obavljati ultrazvučni pregled bubrega i urotrakta. U slučaju abnormalnosti jednog ili više navedenih nalaza savjetuje se odrediti klirens kreatinina iz 24-satnog urina. Za funkcionalnu pretragu bubrega preporučuje se učiniti dinamičku scintigrafiju bubrega s određivanjem glomerularne filtracije iz obaju bubrega pojedinačno (19).

## Literatura:

- Esposito P, Rampino T, Gregorini M, Fasoli G, Gamba G, Dal Canton A, i sur. Renal diseases in haemophilic patients: pathogenesis and clinical management. *Eur J Haematol.* 2013; 91: 287-294.
- Prentice CR, Lindsay RM, Bar RD, Forbes CD, Kennedy AC, McNicol GP, i sur. Renal complications in haemophilia and Christmas disease. *Q J Med.* 1971; 23: 349-354.
- Forbes CD, Prentice CR. Renal disorders in haemophilia A and B. *Scand J Haematol.* 1977; 30(Suppl.): 45-50.
- Kulkarni R; Soucie MJ, Evatt B and the Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Renal disease among males with haemophilia. *Haemophilia.* 2003; 9: 703-710. 5. Small M, Rose PE, MC Millan N, Belch JJ, Rolfe EB, Forbes CD, i sur. Haemophilia and the kidney; assessment after 11 year follow up. *Br Med J.* 1982; 285: 1609-1611.
- Dholakia AM, Horwath FH. The urinary tract in haemophilia. *Clin Radiol.* 1979; 30: 533-538.
- Beck B, Evans KT. Renal abnormalities in patients with haemophilia and Christmas disease. *Clin Radiol.* 1972; 23: 349-354.
- Thorland EC, Crost JB, Lujser JM, Warriar I, Shapiro A, Koerper MA, i sur. Anaphylactic response to factor IX replacement therapy in haemophilia B patients: complete gene deletions confer the highest risk. *Haemophilia.* 1999; 5: 101-105.
- Warriar I, Lusher JM. Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1988; 9(suppl 1): 25-28.
- Sreepada Rao TK. Acquired immune-deficiency syndrome. U: Massary SG, and Glassock RJ, ur. *Textbook of Nephrology.* Baltimore: Williams&Wilkins; 1995: str. 855-859.
- Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, i sur. Mortality among males with haemophilia: relations with source of medical care. *The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Blood.* 2000; 96: 437-442.
- Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL, Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Hemophilia Surveillance System Project I. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Haematol.* 2005; 79: 36-42.
- Lambing A; Kuriakose P, Lanzon J, Kachalsky E. Dialysis in the haemophilia patient: a practical approach to care. *Haemophilia.* 2009; 15: 33-42.
- Ghosh K, Jijina F; Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol.* 2003; 70: 410-412.
- Grossfeld GD, Carroll PR. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria. *Urol Clin North AM.* 1998; 25: 661-76.
- Qvigstad C, Cambell Tait R, de Moerloose P, Holme PA. On behalf of the ADVANCE Working Group. Hematuria in aging men with hemophilia: Association with factor prophylaxis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4: 309-317.
- Sun HL, Yang M, Sait AS, Von Drygalski A, Jackson S. Haematuria is not a risk factor of hypertension or renal impairment in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2016; 22: 549-55.
- Benedik-Dolničar M, Benedik M. Haematuria in patients with haemophilia and its influence on renal function and proteinuria. *Haemophilia.* 2007; 13: 489-492.
- Holme PA, Combescure C, Tait RC, Bernthrop E, Rauchensteiner S, Moerloose P. On behalf of the Advance Working Group Hypertension, haematuria and renal function in haemophilia — a cross sectional study in Europe. *Haemophilia.* 2016; 22: 248-55.

NA STRANICI DRUŠTVA HEMOFILICARA HRVATSKE  
OBIJE KORISNIH INFORMACIJA



## Laboratorij — važna karika u liječenju bolesnika s hemofilijom

Doc. dr. sc.  
Marija MILOŠ



Specijalist medicinske  
biokemije  
Klinički zavod za  
laboratorijsku dijagnostiku,  
KBC Zagreb

Uloga laboratorija u liječenju bolesnika s hemofilijom A i B iznimno je važna jer rezultati koagulacijskih laboratorijskih pretraga u krvi daju ključne informacije i neizostavan su dio procesa liječenja. *Laboratorijski nalazi imaju presudnu ulogu* u sljedećim kliničkim situacijama:

- *postavljanje dijagnoze hemofilije* — kada uslijed simptoma krvarenja i/ili temeljem obiteljske anamneze postoji klinička sumnja na ovu bolest
- *određivanje tipa bolesti (teški, umjereni i blagi oblik)* — temeljem dobivene aktivnosti faktora FVIII (hemofilija A) ili FIX (hemofilija B)
- *praćenje učinkovitosti terapije nakon primjene terapije* — mjerenjem aktivnosti FVIII / FIX nakon infuzije lijeka
- *komplikacije krvarenja* — za terapijsku odluku nužno je napraviti koagulacijske laboratorijske nalaze
- *redovni, kontrolni pregledi* — uključuju mjerenje aktivnosti faktora, ispitivanje prisutnosti i određivanje titra inhibitora.

### Uzimanje uzorka za laboratorijske analize

Rezultati laboratorijskih analiza velikim dijelom ovise o tzv. predanalitičkim čimbenicima kao što su način prikupljanja uzorka, identifikacija uzorka i doprema uzorka u laboratorij u kojem se izvode analize.

Prvi je korak prije laboratorijske analize *uzimanje uzorka krvi*, postupak koji mora provoditi iskusno i izvježbano laboratorijsko ili ambulantno/bolničko osoblje. Za koagulacijska ispitivanja uzima se uzorak venske krvi u epruvetu koja sadrži tekući natrijev citrat kao antikoagulant, tvar koja priječi zgrušavanje krvi u epruveti (epruveta s plavim čepom). Najčešće se krv uzima iz vena u području antekubitalne jame, u zavoju lakta. Tijekom tog postupka krv mora nesmetano

utjecati u epruvetu, a neposredno nakon uzorkovanja nužno je promiješati krv s antikoagulantom laganim okretanjem epruvete. U slučaju otežanog dotoka krvi u epruvetu ili nedovoljnog miješanja krvi s antikoagulantom može doći do nastanka ugruška u epruveti i postupak se mora ponoviti. Također, u slučaju otežanog dotoka krvi u epruvetu ili presnažnog miješanja krvi može doći do hemolize eritrocita u uzorku i potrebe za novim uzorkovanjem jer takav uzorak nije prikladan za koagulacijska laboratorijska ispitivanja. Za osnovne koagulacijske pretrage kod bolesnika s hemofilijom, a o kojima će biti riječi u nastavku, obično je dovoljno uzeti jednu epruvetu krvi od 5 mL. Najbolje je ako je osoba prije uzimanja uzorka krvi natašte, što je moguće osigurati kod redovnih obrada tj. dogovorenih pregleda u ambulanti ili kad bolesnik leži na bolničkome odjelu. Međutim, u hitnim situacijama krvarenja, koje se događaju u bilo koje doba dana i kada to nije moguće osigurati, krv se svejedno mora uzeti za hitna laboratorijska ispitivanja.

Nakon pravilno uzetog uzorka ključno je *uzorak ispravno obilježiti* i u što kraćem roku (idealno unutar 1 sata) *dostaviti u koagulacijski laboratorij* na sobnoj temperaturi. Transport uz hlađenje ili na ledu nije preporučan zbog moguće hladne aktivacije trombocita ili koagulacijskog sustava. Ispravno obilježen uzorak podrazumijeva jedinstvenu oznaku uzorka (ime i prezime, datum rođenja, matični broj osiguranika i sl.), a u današnje vrijeme informatizacije u većini laboratorija to je kritični kod koji sadržava sve potrebne podatke o bolesniku i uzorku.

### Laboratorijske analize

Koagulacijska laboratorijska ispitivanja kod bolesnika s hemofilijom uključuju sljedeće pretrage:

- aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV)
- mjerenje aktivnosti FVIII i FIX
- dokazivanje prisutnosti inhibitora i određivanje titra inhibitora u krvi bolesnika.

Uz koagulacijske laboratorijske pretrage, kod osoba s hemofilijom liječnik najčešće traži i određivanje *kompletne krvne slike* (uključuje broj eritrocita, hemoglobina, hematokrit te broj trombocita i leukocita).

Samo nalaz kompletne krvne slike i eventualno APTV mogu se izraditi u manjim laboratorijima, kao što su laboratoriji u domovima zdravlja i manjim bolnicama, a za ostale navedene pretrage nužna je analiza u specijaliziranim koagulacijskim laboratorijima kakvih je manji broj u Hrvatskoj, najčešće u većim bolničkim ustanovama. Jedan od takvih je koagulacijski laboratorij Kliničkoga zavoda za laboratorijsku dijagnostiku (KZLD) u KBC-u Zagreb, koji je ujedno laboratorij Centra za hemofiliju pri KBC-u Zagreb. U našem laboratoriju određivanje APTV-a i aktivnosti FVIII / FIX dostupno je 24 sata za hitne situacije.

APTV je jednostavna koagulacijska pretraga koja predstavlja tzv. metodu probira tj. metodu za brzo otkrivanje urođenih i stečenih poremećaja unutarnjeg puta zgrušavanja. Nakon dodatka reagensa koji aktivira unutarnji put zgrušavanja u uzorak bolesnikove plazme mjeri se vrijeme nastanka ugruška.

↓ Djelatnice koagulacijskog laboratorija KBC-a Zagreb ispred analizatora na kojem se svakodnevno određuju aktivnosti FVIII i FIX



Rezultat se izražava u sekundama, a referentni interval ovisi o laboratoriju tj. reagensu koji laboratorij koristi (u KZLD-u KBC-a Zagreb referentni je interval iznosi 20 do 30 s). Budući da hemofilija predstavlja urođeni manjak faktora zgrušavanja FVIII (hemofilija A) i FIX (hemofilija B) koji sudjeluju u unutarnjem putu zgrušavanja, APTV je kod osoba s hemofilijom patološki produljen, iako normalan nalaz APTV-a ne može isključiti blagi oblik bolesti. Samo temeljem patološkog nalaza APTV-a nije moguće razlučiti o kojem se poremećaju unutarnjeg puta zgrušavanja radi, tj. nije moguće dijagnosticirati hemofiliju A odnosno B.

*Protrombinsko vrijeme (PV)* također je koagulacijska metoda probira kojom se otkrivaju poremećaji u unutarnjem putu zgrušavanja. Kako FVIII i FIX ne sudjeluju u unutarnjem putu zgrušavanja, PV će kod bolesnika s hemofilijom biti normalan (referentni interval je >0,70 ili >70%).

Kako je hemofilija nasljedna bolest koju karakterizira manjak koagulacijske aktivnosti FVIII ili FIX (zbog urođene mutacije u genima za te faktore), za sigurno postavljanje dijagnoze hemofilije A i B nužno je izmjeriti *aktivnosti FVIII / FIX*. U tu svrhu postoje dvije metode: koagulacijska metoda i kromogena metoda. Najčešće se koristi koagulacijska metoda, koja predstavlja prilagođeni APTV i temelji se na svojstvu razrijeđene plazme bolesnika da skрати tj. korigira APTV deficiente plazme, plazme koja ima potpuni nedostatak aktivnost FVIII / FIX, a vrijeme nastanka ugruška ovisno je samo o aktivnosti ispitivanog faktora (FVIII / FIX) u uzorku plazme. Referentni interval za aktivnost faktora je 0,50 do 1,50 kIU/L (50 do 150%), a dokaz hemofilije A je snižena aktivnost FVIII, dokaz hemofilije B je snižena aktivnost FIX. Dobivena aktivnost faktora, osim za utvrđivanje dijagnoze, služi za *određivanje tipa tj. težine bolesti*. Teški oblik hemofilije definiran je aktivnošću faktora FVIII / FIX <0,01 kIU/L (<1%), umjereni oblik aktivnošću FVIII / FIX između 0,01 i 0,05 kIU/L (između 1 i 5%), a blagi oblik aktivnošću FVIII / FIX >0,05 do 0,40 kIU/L (od 5 do 40%).

*Koagulacijska metoda* najčešće se koristi za mjerenje aktivnosti faktora i njezinom se primjenom može otkriti većina bolesnika s hemofilijom. Međutim, postoje rijetke mutaci-

je u genu za faktore (približno 30% kod hemofilije A) koje dovode do blažih oblika hemofilije, a koje se ovom metodom ne mogu otkriti (dobije se normalan nalaz aktivnosti faktora), pa se manjak faktora može dokazati samo primjenom *kromogene metode*. To je razlog zbog kojeg specijalizirani koagulacijski laboratoriji moraju imati mogućnost izrade obiju metoda kako se ne bi dogodilo da se neki bolesnici s blagim oblikom bolesti ne otkriju, što može rezultirati teškim posljedicama krvarenja, primjerice pri operativnom zahvatu. Kromogena metoda se mora koristiti kod pacijenata čiji je nalaz APTV-a i aktivnosti FVIII koagulacijskom metodom uredan, a koji imaju osobnu ili obiteljsku anamnezu povezanu s krvarenjem.

Kromogena metoda koristi se sve više u dijagnostici hemofilije i zbog velikog broja novih lijekova s produljenim djelovanjem (engl. *extended half-life*, EHL), kod kojih je intervencijom u molekularnoj strukturi faktora FVIII / FIX postignuto dulje poluvrijeme života u cirkulaciji nakon primjene lijeka, čime je omogućena aplikacija lijeka u dužim vremenskim intervalima. Danas je na svjetskom tržištu dostupan velik broj novih pripravaka i FVIII i FIX, a primjenjuju se i u Hrvatskoj. Kod primjene tih lijekova također su uočene razlike u rezultatima između koagulacijske i kromogene metode. Opći je stav da je kromogena metoda bolja za praćenje tera-



čajno otežava daljnje liječenje. Češće se javlja kod hemofilije A nego kod hemofilije B. Inhibitori se u cirkulaciji vežu na FVIII / FIX iz lijeka, onemogućuju njegovo djelovanje, javljaju se učestalija krvarenja i bol povezana s krvarenjem te liječnik mora primijeniti tzv. zaobilaznu terapiju (engl. *bypassing agents*) kojom se uspostavlja hemostaza zaobilazeći FVIII /FIX. Na pojavu inhibitora kod bolesnika treba posumnjati uvijek kada terapija

↑ Izrada analize određivanja titra inhibitora na FVIII ili FIX

Tablica 1 — Tipični laboratorijski nalaz kod bolesnika s hemofilijom A i B

Pretraga	Hemofilija A	Hemofilija B
Eritrociti/hemoglobin/hematokrit	normalan/snižen*	normalan/snižen*
Broj trombocita	normalan	normalan
PV	normalan	normalan
APTV	produljen	produljen
FVIII aktivnost	snižena	normalna
FIX aktivnost	normalna	snižena

\* Eritrociti/hemoglobin/hematokrit — normalan ili snižen, ovisno o učestalosti i težini krvarenja. Bolesnici s težim epizodama krvarenja mogu imati anemiju (snižen broj eritrocita, hemoglobina i hematokrita).

pije ovim lijekovima, ali se zbog više cijene manje koristi u laboratorijima. Konačno, jedan novi lijek za hemofiliju A, emicizumab, koji ima posebno prilagođenu strukturu koja »imitira FVIII«, isključivo se prati primjenom kromogene metode, i to samo jednog tipa, koja koristi reagens humanog podrijetla.

Razvoj *inhibitora (protutijela) na faktor* koji bolesnik prima u nadomjesnoj terapiji ozbiljna je komplikacija hemofilije koja zna-

koncentratom faktora ne djeluje, tj. ako se usprkos infuziji odgovarajuće količine lijeka pojavljuju učestala krvarenja. Tada je nužno provesti ispitivanje na prisutnost inhibitora u krvi bolesnika. Ta se pretraga obavlja također i periodično, u sklopu redovne obrade bolesnika.

Metoda za dokazivanje *prisutnosti inhibitora* i određivanje *titra inhibitora* u krvi je Bethesda metoda ili Nijmegen prilagodba

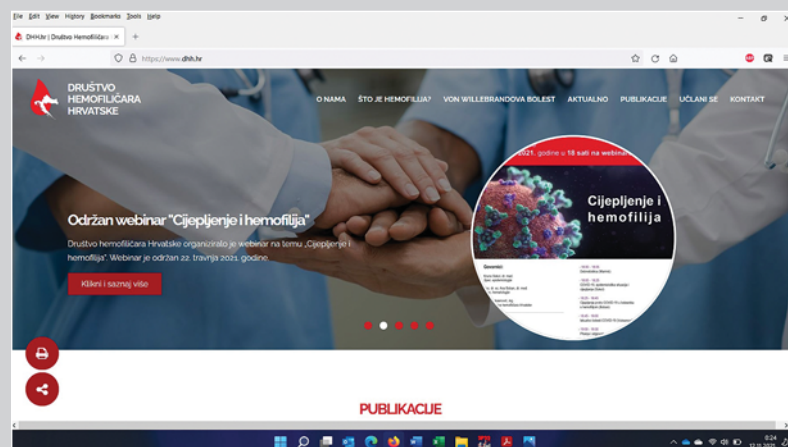
Točna dijagnoza temeljem točnih koagulacijskih nalaza APTV-a te aktivnosti faktora FVIII / FIX i inhibitora na faktore ključni su za pravilno i pravodobno liječenje bolesnika s hemofilijom. U slučaju pogrešnog nalaza moglo bi doći do primjene pogrešnog lijeka ili pogrešne doze lijeka, što kod oboljelih može biti iznimno opasno. Laboratorijska dijagnostika hemofilije je složena, posebno zbog razvoja i primjene velikog broja novih lijekova, te se kao takva mora provoditi u specijaliziranim koagulacijskim laboratorijima opremljenim potrebnom opremom i reagensima u kojima radi stručno osoblje s velikim radnim iskustvom. Također, s obzirom na to da je za pravilan izbor dijagnostičkog testa nužno poznavanje lijeka koji bolesnik prima, iznimno je važna i bliska suradnja laboratorijskih stručnjaka s liječnicima, hematolozima koji liječe bolesnika s hemofilijom.

Bethesda metode. Za razliku od drugih metoda, koje su automatizirane i brze, ona je dugotrajna, zahtijeva puno ručnog rada i obučeno osoblje trenirano za izradu. U prvom koraku dokazuje se prisutnost inhibitora miješanjem uzorka bolesnikove plazme s normalnom plazmom, pri čemu nepotpuna korekcija koagulacijske reakcije govori o prisutnom inhibitoru koji inhibira faktor iz normalne plazme. Ako se dokaže prisutnost inhibitora, potrebno je odrediti njihov titar koji se izražava u Bethesda jedinicama (kBU/L). Jedna Bethesda jedinica definira se kao onaj titar inhibitora koji inhibira 50% FVIII/FIX u krvi. Visokim titrom smatra se rezultat >5 kBU/L i obično je povezan s brzom inaktivacijom faktora iz apliciranog lijeka, dok se rezultat <5 kBU/L smatra niskim titrom i kod bolesnika je moguće primijeniti visoke doze koncentrata faktora.

#### Literatura

1. Key NS, Makris M, O'Shaughnessy D, Lillicrap D. Practical Hemostasis and Thrombosis. 2. izd. West Sussex: Wiley-Blackwell. 2009.
2. Kitchen S, Olson JD, Preston FE. Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis. 1. izd. West Sussex: Wiley-Blackwell. 2009; 43-50.
3. Mansouritorghabeh H. Clinical and Laboratory Approaches to Hemophilia A. Iran J Med Sci. 2015;40(3):194-205.
4. Hemophilia A. Drelich DA. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/779322-overview#a2>. Accessed July 20<sup>th</sup> 2021.

POSJETITE WEB-STRANICU  
DRUŠTVA HEMOFILIČARA HRVATSKE



## Preporuke za ispunjavanje dnevnika liječenja hemofilije

Josipa BELEV  
mag. med. techn.



Glavna sestra Odjela za trombozu i hemostazu Zavoda za hematologiju, KBC Zagreb

Dnevnik je žanr autobiografske književnosti u kojem autor svakodnevno ili povremeno bilježi svoja zapažanja i stanja. Vođeni definicijom dnevnika, bolesnici koji vode dnevnik kućne terapije trebaju bilježiti primjenu kućne terapije svakodnevno, dva ili tri puta tjedno, neki čak jednom tjedno ili jednom u deset dana ili/i samo prema potrebi, kada nastupi krvarenje.

Kao što znamo hemofilija je nasljedna bolest nedostatka faktora VIII ili faktora IX, a liječi se vrlo uspješno intravenskom nadomjesnom terapijom nedostatnog faktora u krvi ili primjenom modernih lijekova koji se primjenjuju pod kožu i premošćuju nedostatni faktor.

U Hrvatskoj je standard liječenja primjena nedostatnog faktora u obliku kućne terapije u kućnim uvjetima, na temelju odobrenja Hrvatskoga zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO). Zahtjev za odobrenje kućne terapije postavlja hematolog iz Centra za hemofiliju u kojem se oboljeli kontrolira. Liječnik prikuplja dokumentaciju i ispunjava posebne formulare kako bi prikupio sve potrebno za dobivanje odobrenja. Dokumentacija za taj oblik liječenja prilično je zahtjevna, a kada pristigne u HZZO provjerava je stručno povjerenstvo. Kako bi terapija bolesniku bila odobrena, dokumentacija mora biti pravilno ispunjena. Dio dokumentacije koju ispunjava liječnik čine nalaz specijalista s godišnje ili polugodišnje kontrole te formular u kojem liječnik precizno procjenjuje koliko je doza potrebno za profilaksu, a koliko za moguće liječenje krvarenja. Pri procjeni koliko će doza lijeka biti potrebno narednih godinu dana važnu ulogu ima i dokumentacija za koju je odgovoran sam bolesnik, a to je dnevnik provođenja kućne terapije. Nadalje, kod prvog zahtjeva za povjerenstvo bolesnik treba donijeti suglasnost ljekarne da joj veledrogerija is-

poruči lijek, a pri svakom sljedećem (odnosno kod svake kontrole jednom godišnje ili jednom u šest mjeseci, ovisno o trajanju odobrenja za liječenje) mora donijeti potvrdu ljekarne da je lijekove redovito preuzimao. Dokument bez kojeg povjerenstvo neće odobriti liječenje kućnom terapijom je precizno ispunjen dnevnik primjene kućne terapije koji oboljeli vodi tijekom razdoblja u kojem primjenjuje kućnu terapiju. Svaki dokument koji čini zahtjev povjerenstvu važna je karika za odobranje kućne terapije i detaljno se pregledava na godišnjoj kontroli u Centru za hemofiliju i u povjerenstvu HZZO-a.

Danas u Hrvatskoj postoji jedan oblik dnevnika koji službeno prihvaća HZZO. Tiskan je u obliku knjižice s rubrikama za upisivanje informacija koje precizno odgovaraju terapiji primijenjenoj tijekom razdoblja koje je odobrila osiguravajuća kuća, HZZO.

Osim dnevnika u tiskanom obliku postoje i dnevnicu u obliku aplikacija za mobilne uređaje koji, uz prethodno upisane podatke za pojedinog bolesnika, mogu određivati trenutnu koncentraciju faktora zgrušavanja krvi, a imaju i opciju podsjetnika za primjenu lijeka, program za kontrolu krvarenja i brojne druge mogućnosti koje se sukladno razvoju tehnologije periodično dodaju.

Bit će prihvaćen svaki oblik vođenja dnevnika s rubrikama koje zadovoljavaju zahtjeve liječnika koji procjenjuje koju će količinu lijeka tražiti odnosno s podacima koje povjerenstvo HZZO-a traži za odobranje tražene količine lijeka. Ako bolesnik na godišnju kontrolu donese dnevnik vođen u Excel tablici, napisan u wordu ili slično, a pruža potrebne informacije, on se može priložiti traženoj dokumentaciji. Svakako se preporučuje dnevnik voditi prema standardu. Centar za hemofiliju i Društvo hemofiličara Hrvatske

do sada su uspješno opskrbljivali sve bolesnike u Hrvatskoj standardnim dnevnicima.

Unaprijeđenjem praćenja primjene kućne terapije povećava se kvaliteta liječenja. Sukladno potrebama tijekom godine, a koje se vide u dnevniku kućne terapije, liječnik procjenjuje i razgovara s bolesnikom o tome je li u tom razdoblju imao dovoljno lijeka ili je potrebno korigirati zahtjev za kućno liječenje. Kvaliteta liječenja može se poboljšati jedino preciznim uvidom u redovito davanje lijeka u kućnim uvjetima.

Kada se govori o kućnoj terapiji misli se na primjenu koncentrata faktora zgrušavanja intravenski ili primjenu lijeka za hemofiliju koji se daje subkutano u kućnim uvjetima. Primjena kućne terapije može biti u vidu profilakse (primarne ili intermitentne) ili primjene terapije na zahtjev.

Primarna profilaksa znači primjenu terapije redovito prema preporuci liječnika, a ovisno o trajanju djelovanja faktora/lijeka u krvi. Važno je znati da je najbolja iskoristivost primjene lijeka u profilaktičke svrhe kada se lijek primjenjuje ujutro i to na dan kada je aktivnost najveća, npr. ponedjeljkom i četvrtkom ujutro, odnosno početkom i sredinom radnog tjedna, jer se za vikend očekuje manje aktivnosti. Ako je osoba aktivnija vikendom, primjena faktora svakako treba biti npr. u subotu ujutro i npr. u utorak ili srijedu. Redovitim upisivanjem profilaktičkih doza u

dnevnik kućne terapije najbolje se daje uvid u pravilno liječenje i poboljšava kvaliteta života osobe koja terapiju precizno primjenjuje u kućnim uvjetima. Istraživanja su pokazala da se uvođenjem profilakse u liječenje — s pretpostavkom da se profilaksa primjenjuje prema preporuci liječnika — broj krvarenja smanjio za 80 posto.

Intermitentna profilaksa odnosi se na primjenu dodatne doze terapije kako bi se spriječilo krvarenje prije neke teške fizičke aktivnosti. To su iznimne situacije i takve se doze lijeka moraju unaprijed dogovoriti s liječnikom na godišnjoj kontroli. Vrlo je važno taj oblik terapije zabilježiti u dnevnik kako bi pri idućoj procjeni mjesečne potrebe liječnik mogao uvrstiti u izračun i takve dodatne profilaktičke doze terapije.

Terapija na zahtjev podrazumijeva primjenu terapije u svrhu liječenja krvarenja nastalog bilo spontano ili nakon ozljede. Doza lijeka koja se primjenjuje za liječenje krvarenja također se mora dogovoriti s liječnikom na godišnjoj kontroli. Kod liječenja krvarenja trebalo bi dodatne doze terapije primjenjivati dok krvarenje ne stane. Točnije, za krvarenja koja se često ponavljaju (npr. u zglobovima koji se otprije zna da je rizičan za krvarenje) potrebno je primijeniti dodatne dvije doze terapije, a ako krvarenje ne prestane potrebno je konzultirati svojeg liječnika. Svaku primijenjenu dozu mora se upisati u dnevnik kako bi liječnik na idućoj godišnjoj kontroli mogao pravilno procijeniti potrebne količine lijeka za narednu godinu. Precizna evidencija primijenjenih dodatnih doza za liječenje krvarenja liječniku će pomoći u procjeni objektivne potrebe za dodatnim dozama lijeka.

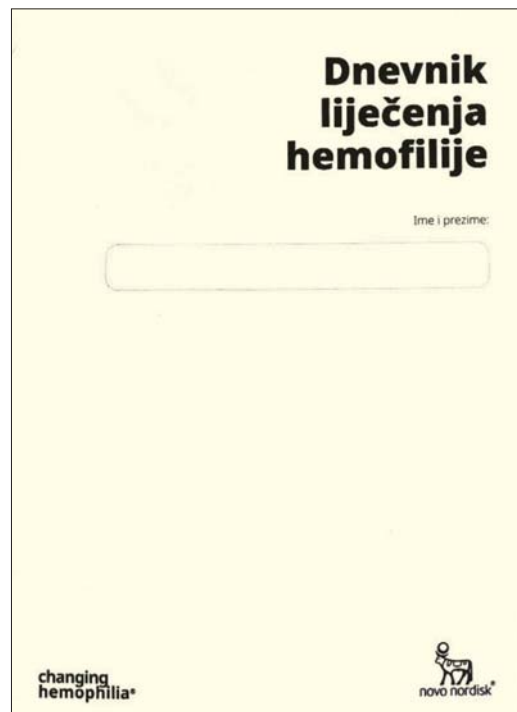
Navedeni oblici primjene terapije, bilo da se radi o subkutanoj ili intravenskoj primjeni, najčešći su oblici kućne terapije koje treba bilježiti u dnevnik terapije.

### Kako pravilno ispunjavati dnevnik kućne terapije?

Na godišnjoj kontroli svatko tko je na liječenju hemofilije u programu kućne terapije morao bi dobiti knjižicu u koju će redovito upisivati svoju primijenjenu terapiju.

Na prvoj stranici dnevnika s unutarnje strane detaljno je opisano kako pravilno ispunjavati dnevnik. Na suprotnoj strani nalazi se stranica s najvažnijim podacima o liječenju hemofilije: nazivom lijeka koji bolesnik pri-

→ Slika 1 — Naslovna stranica Dnevnika liječenja hemofilije



← Slika 2 — Prve stranice Dnevnika

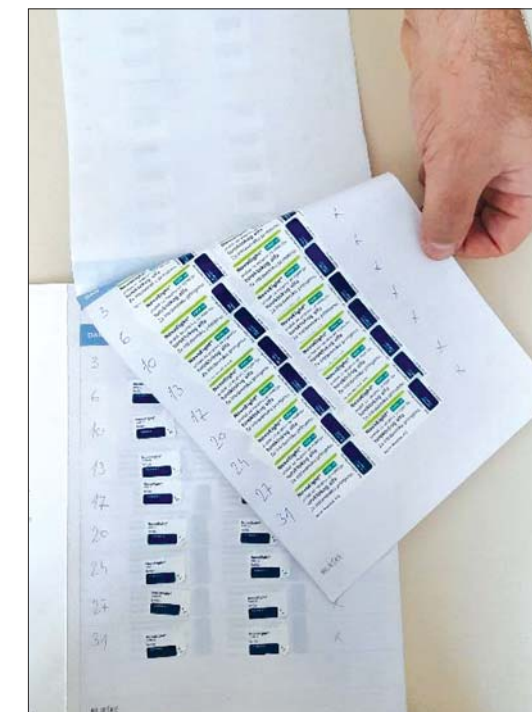
mjenjuje u kućnim uvjetima, profilaktičkom dozom faktora zgrušavanja i dozom koju će bolesnik primijeniti u slučaju krvarenja. Dozu za liječenje krvarenja bolesnik dogovara s liječnikom na godišnjoj kontroli. Na istoj stranici upisuju se sljedeći važni podaci: ime i prezime liječnika, broj telefona, te broj telefona koji je dostupan 24 sata kako bi se u slučaju hitnosti bolesnici imali kome obratiti (Slika 2).

Stranice dnevnika koje je potrebno ispunjavati redovito na način da se upisuje primijenjena terapija obvezno treba ispunjavati u duplikatu. Stranice dnevnika već su napravljene od indigo-papira odnosno papira koji napisano kopira na iduću stranicu. Stoga je važno uzeti dvije stranice dnevnika te ispod njih podložiti stranicu na kojoj su napisani podaci o terapiji. Na taj način spriječit će se kopiranje podataka na preostale stranice dnevnika (Slika 3).

Svaka stranica dnevnika pri samom vrhu ima označenu rubriku za upisivanje mjeseca, godine i imena i prezimena bolesnika. Stoga je važno da se ti podaci upišu čim se otvori nova stranica dnevnika kako se poslije ne bi na to zaboravilo jer originalna stranica dnevnika ide zajedno s dokumentacijom za produženje kućne terapije na povjerenstvo HZZO-a. Nadalje, na stranici dnevnika je i rubrika za upisivanje dana, a odnosi se na da-

tum u mjesecu kada je lijek primijenjen (Slika 4).

Sljedeća rubrika je »Broj primijenjenih doza« i pod tom rubrikom podrazumijeva se lijepljenje naljepnica sa bočica (Slika 5). Na originalni list dnevnika lijepi se naljepnica s bočice koja je na samom kraju etikete, a na kontrolni list lijepi se kontrolna naljepnica koja se nalazi pored nje. Gotovo svi koncentri faktora koji se koriste za liječenje hemo-



← Slika 3 — Dvije stranice Dnevnika





CARL LYONS  
Carl živi u Danskoj  
i ima hemofiliju A

## Zajedno pokrećemo promjene u hemofiliji

Novo Nordisk je posvećen pokretanju promjena u hemofiliji. Naš ključni doprinos je pronalaženje i razvijanje učinkovitih i sigurnih lijekova za osobe s hemofilijom i drugim rijetkim poremećajima zgrušavanja krvi. Ali znamo da za stvarne promjene u hemofiliji moramo učiniti više od opskrbe odgovarajućim lijekovima. Iz tog razloga surađujemo s našim globalnim partnerima kako bi podržali i olakšali postavljanje dijagnoze i pristup multidisciplinarnoj njezi.

Changing Haemophilia® je naša predanost u rješavanju neispunjenih potreba osoba s hemofilijom.

Saznajte više o našoj predanosti na: [novonordisk.com/changinghaemophilia.com](https://novonordisk.com/changinghaemophilia.com)

## Istraživanje kvalitete života odraslih osoba s hemofilijom u Hrvatskoj 2021.

Preliminarni prikaz osnovnih sociodemografskih i zdravstvenih obilježja

Doc. dr. sc.  
Marko MARINIĆ



Društvo hemofiličara Hrvatske upravo je u fazi realizacije projekta istraživanja kvalitete života odraslih osoba s hemofilijom u Hrvatskoj. Projekt se pod službenim nazivom »HEMOQoL — Kvaliteta života odraslih osoba s hemofilijom u Hrvatskoj — Medicinski i psihosocijalni aspekti« provodi u suradnji s Institutom društvenih znanosti Ivo Pilar iz Zagreba, a zamišljen je u dvije faze. Prva faza podrazumijeva pripremu i provedbu empirijskog istraživanja kvalitete života odraslih osoba s hemofilijom, a druga obradu i analizu dobivenih rezultata te publikaciju u obliku monografije.

Istraživanje se provodi među punoljetnim članovima Društva hemofiličara Hrvatske. Do vremena pisanja ovog teksta prikupljeno je 97 ispravno popunjenih upitnika, odnosno oko 72% poslanih upitnika. Već sada je jasno da će istraživanje donijeti puno zanimljivih rezultata i novih spoznaja koje će nam pomoći pri planiranju većeg dijela naših aktivnosti. No njima se nećemo baviti ovdje, pričekat ćemo završetak empirijske faze te u narednom razdoblju obavijestiti o konkretnim nalazima.

U publikacijskom dijelu projekta inicijalno su predviđene dvije monografije, tj. jedan tekst, publiciran na hrvatskom i na engleskom jeziku. Hrvatsku verziju teksta namijenili smo svima nama članovima Društva hemofiličara Hrvatske, našim liječnicima, medicinskim sestrama, fizioterapeutima, psiholozima i stručnjacima raznih drugih profila koji se u radu susreću s osobama s hemofilijom. Publikaciju želimo dostaviti i svim medicinskim fakultetima te sestrinskim učilištima kako bi nove generacije imale priliku još tijekom školovanja naučiti puno više o specifičnostima hemofilije nego što je slučaj u ovom trenutku. Vjerujemo da je ulaganje u budućnost u tom smislu itekako vrijedno truda.

Englesku verziju monografije planiramo podijeliti s našom subraćom iz svijeta te međunarodnom znanstvenom i stručnom zajednicom, i to u sklopu konferencije Europskoga konzorcija hemofilije koje ćemo biti domaćini. Poznato vam je da smo uspjeli dobiti domaćinstvo tog najvažnijeg specijaliziranog događaja u Europi o hemofiliji, da se konferencija trebala održati u listopadu 2021. u hotelu Westin u Zagrebu i da je zbog pandemije odgođena za listopad 2023. godine. Nadamo se da će pandemija u tom trenutku biti stvar prošlosti te da ćemo našu publikaciju imati priliku podijeliti sudionicima konferencije na dobrobit osoba s hemofilijom i na međunarodnoj razini.

Ovaj tekst zamišljen je kao inicijalno predstavljanje uzorka, odnosno donosi tek uvid u osnovna sociodemografska i zdravstvena obilježja ispitanika. Koristit će se isključivo inferencijalna statistika, odnosno prikaz postotka odgovora na određena pitanja, dakle bez detaljnijih analiza i utvrđivanja uzročno-posljedičnih veza između različitih varijabli. Temeljita analiza tek će uslijediti i bit će publicirana nakon njezina završetka.

U prikazu osnovnih sociodemografskih obilježja krenimo od dobi. Distribucija po dobi prilično je ravnomjerna, tj. uglavnom prati udio oboljelih općenito u toj dobnoj skupini. Ipak, uočljivo je da je najviše ispitanika u dobi između 21 i 30 godine života — njih 24%. Pridodamo li im i ispitanike od 18 do 20 godina očito je da je čak trećina ispitanika mlađa od 30 godina, što na neki način demantira tvrdnje koje se povremeno mogu čuti na stručnim skupovima o svojevrsnoj pasivnosti mladih generacija i nevoljkom sudjelovanju u bilo kakvom radu matičnih udruga.

### Koliko imate godina, odnosno kojoj dobnoj skupini pripadate? (%)

Do 20 godina	8,30
Od 21 do 30 godina	24,00
Od 31 do 40 godina	15,60
Od 41 do 50 godina	19,80
Od 51 do 60 godina	19,80
Od 61 do 70 godina	7,30
71 i više godina	5,20
Ukupno	100

Većina ispitanika navodi da žive u gradu, a nešto manje od trećine na selu. Bit će vrlo zanimljivo naknadno usporediti kakve su razlike u kvaliteti života općenito (posebice u kontekstu zdravlja) u različitim ambijentima, ali i različitim podnebljima Hrvatske — o čemu nam govori sljedeća tablica. Većina je ispitanika iz Zagreba i okolice, odnosno ističu Zagreb kao njima najbliži grad. Najmanje je ispitanika s riječkog područja — što je očekivano jer ondje imamo daleko najmanji broj članova.

### Gdje trenutno živite? (%)

Na selu	29,47
U predgrađu	15,79
U gradu	54,74
Ukupno	100

### Koji je veliki grad najbliži Vašem mjestu stanovanja? (%)

Osijek	20,00
Rijeka	5,26
Split	21,05
Zagreb	53,68
Ukupno	100

U pogledu razine obrazovanja stojimo bolje od prosjeka Hrvatske. Osoba s višom ili visokom školom ili magisterijem i doktoratom je oko 30%. Međutim, treba imati na umu da je do sada, kako je navedeno, pristiglo oko 72% ispunjenih upitnika, odnosno da 28% ispitanika nije odgovorilo te ne možemo isključiti mogućnost da se taj postotak promijeni.

### Koji ste stupanj obrazovanja postigli? (%)

Bez škole	1,04
Nezavršena osnovna škola	3,13
Završena osnovna škola	7,29
Trogodišnja srednja škola	13,54
Četverogodišnja srednja škola	44,79
Viša škola	6,25

Visoka škola, magisterij, doktorat	23,96
Ukupno	100

Polovica je ispitanika zaposlena na razne načine, bilo u državnom ili privatnom sektoru, samostalnom poduzetništvu ili poljoprivredi. Učenika i studenata je 11%, a 27% osoba je u mirovini.

### Radna aktivnost? (%)

Stalno zaposlen u javnom ili državnom sektoru	13,54
Stalno zaposlen kod privatnog poslodavca	27,08
Samozaposlen (obrtnik, privatni poduzetnik)	8,33
Privremeno zaposlen	3,13
Poljoprivrednik	2,08
Učenik	3,13
Student	8,33
Umirovljenik	27,08
Nezaposlen	6,25
Ostalo	1,04
Ukupno	100

Statistika prethodnog pitanja pokazuje da je tek oko 10% ispitanika nezaposleno ili privremeno zaposleno te da ih je još 11% u procesu izobrazbe, no pokazatelji razine osobnih mjesečnih primanja pokazuju puno lošije rezultate. Ukupno gledajući, više od polovice ispitanika ima primanja manja od 5000 kuna, a što je taj iznos niži, problemi su veći. Stoga je i to jedan od pokazatelja nužnosti edukacije i profesionalnog usmjerenja osoba s hemofilijom kako bi, usprkos bolesti, mogle raditi na bolje plaćenim mjestima te ostvarivati adekvatnu razinu sredstava za život.

### Koliki su Vaši osobni mjesečni prihodi? (%)

Nemam nikakvih stalnih prihoda	11,46
Do 1000 kuna	5,21
Od 1001 do 2000 kuna	12,50
Od 2001 do 3000 kuna	9,38
Od 3001 do 5000 kuna	18,75
Od 5001 do 7000 kuna	18,75
Od 7001 do 10.000 kuna	14,58
Više od 10.001 kuna	9,38
Ukupno	100

Gotovo polovica ispitanika odraslih osoba s hemofilijom u Hrvatskoj nije u braku ili izvanbračnoj zajednici. Istraživanje iz 2011. godine pokazivalo je još veće postotke pa se čini da u tom smislu stojimo nešto bolje nego tada, no i dalje je jako puno neoženjenih/ne-

udanih. Naravno da ovdje treba imati na umu i prethodno spomenutu činjenicu da je oko 11% ispitanika još u procesu obrazovanja pa je i očekivano da (još) nisu u braku, no koliko je stvarno problematična činjenica velikog udjela osoba s hemofilijom koje nisu u braku pokušat ćemo doznati u nekoj naknadnoj analizi.

### Kakvo je Vaše bračno stanje? (%)

Neoženjen i nemam djevojku	28,10
Neoženjen, imam djevojku	13,50
Izvanbračna zajednica	7,30
U braku sam	44,80
Rastavljen	6,30
Ukupno	100

Odgovori na sljedeće pitanje zapravo su usklađeni s onima iz prethodnog, tj. nešto više od polovice ispitanika nema djecu. Od onih koji imaju djecu najčešće se radi o jednom djetetu, a zanimljivo je primijetiti i da oko 5% ispitanika ima četvero ili više djece.

### Koliko imate djece? (%)

Nemam djece	53,68
Jedno	17,89
Dvoje	12,63
Troje	10,53
Četvero	3,16
Petero ili više	2,11
Ukupno	100

Govoreći o osnovnim obilježjima vezanim uz zdravstveni status i samu hemofiliju, iz sljedeće je tablice razvidno da je, kao što je i očekivano, znatno više osoba s hemofilijom A — nešto više od 80%. Učestalost hemofilije B u općoj populaciji daleko je manja pa ovaj nalaz ne iznenađuje.

### Koju vrstu hemofilije imate? (%)

Hemofilija A	81,44
Hemofilija B	18,56
Ukupno	100

Najveći broj ispitanika ima potvrđenu dijagnozu teške hemofilije, odnosno najteži stupanj bolesti s aktivnošću faktora VIII/IX ispod 1%. I taj je nalaz očekivan, makar je u općoj populaciji distribucija težine bolesti vjerojatno drukčija, odnosno pretpostavljamo da ima puno više od 20% osoba s blagom hemofilijom koje ili nisu dijagnosticirane ili nemaju potrebu za kontinuiranom terapijom i ak-

tivnim liječenjem, a onda i članstvom u udruga oboljelih.

### Je li Vam poznato koji stupanj hemofilije imate? (%)

Teška hemofilija (razina faktora ispod 1%)	61,05
Umjereni oblik (razina faktora 1-5%)	12,63
Blagi oblik (razina faktora iznad 5%)	20,00
Nije mi poznato	6,32
Ukupno	100

Jedna od najvećih komplikacija liječenja hemofilije jest razvoj inhibitora, odnosno svojevrsne imunosti na osnovnu nadomjesnu terapiju. Među ispitanicima je 15% osoba s dijagnosticiranim inhibitorima, a nešto manje od petine ispitanika ne zna svoj status inhibitora.

### Imate li inhibitore na faktor? (%)

Da	15,46
Ne	65,98
Ne znam	18,56
Ukupno	100

Više od tri četvrtine ispitanika je na kućnoj terapiji, odnosno imaju na raspolaganju i primjenjuju terapiju u vlastitom domu. Uvođenje kućne terapije prekretnica je u liječenju hemofilije jer su prije toga osobe s hemofilijom za svako krvarenje morale po terapiju odlaziti u velike bolničke centre što je predstavljalo velik napor, ali i značajna kašnjenja u zaustavljanju već započetih krvarenja te nemogućnost prevencije novih krvarenja.

### Jeste li na kućnoj terapiji? (%)

Da	76,29
Ne	23,71
Ukupno	100

Nadalje, više od dvije trećine ispitanika na profilaktičkom su liječenju, odnosno preventivno uzimaju lijek kako bi se spriječila nova krvarenja i tako izbjegli veliki problemi koje mogu donijeti već započeta krvarenja. Za razliku od nekih bivših vremena kada kućne terapije i profilakse nije bilo, današnji oboljeli s dobro doziranom profilaksom, adekvatnom edukacijom te pridržavanjem režima primjene lijeka mogu živjeti gotovo normalno i bez većeg straha od krvarenja. Profilaksom se uvelike izbjegavaju oštećenja zglobova, ali i

preveniraju mnoga, ponekad i po život opasna krvarenja.

**Jeste li možda na profilaksi, tj. dajete li si lijek preventivno svakih nekoliko dana neovisno o tome postoji li krvarenje ili ne? (%)**

Da	68,42
Ne	31,58
Ukupno	100

Na kraju, a vezano uz prethodno spomenuti nedostatak kućne terapije, profilakse i kvalitetnog liječenja u prošlosti, značajan broj neadekvatno liječenih osoba s hemofilijom razvio je veliki broj artropatija, odnosno imaju velike probleme sa zglobovima. Opetovana krvarenja u zglobovima dovode do njihova oštećenja, a onda i invaliditeta. Manje od 40% ispitanika nema neki oblik invaliditeta, a svi preostali imaju. Gotovo trećina ispitanika ima invaliditet najvišeg stupnja, i premda ov-

dje ne radimo izračune korelacija, zasigurno se radi o »starijim« osobama, odnosno osobama koje u djetinjstvu i mladosti nisu bile adekvatno liječene.

**Jeste li osoba s invaliditetom? Na koliko je službeno procijenjen stupanj Vaše invalidnosti? (%)**

Nemam invaliditet	38,95
Imam invaliditet, ali nije procijenjen	16,84
Do 40%	1,05
41-60%	3,16
61-70%	8,42
81-100%	31,58
Ukupno	100

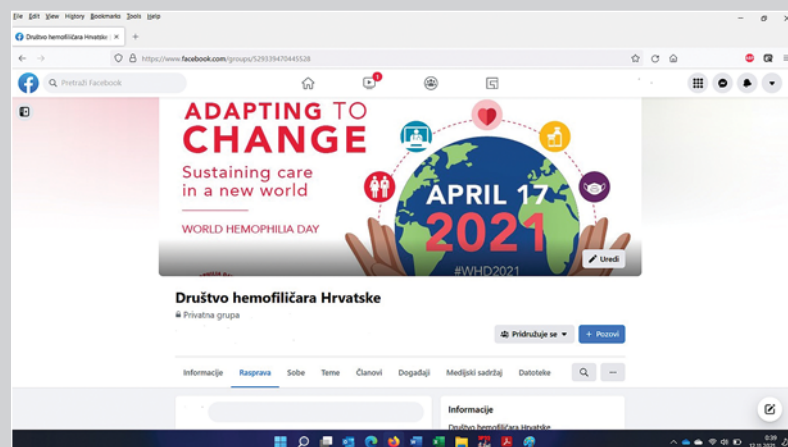
S ovime bih završio ovaj prikaz privremenih rezultata istraživanja, no, kao što je rečeno, temeljita analiza svih dobivenih rezultata tek slijedi. Sigurni smo da će nam donijeti mnoštvo zanimljivih i korisnih spoznaja.



**Poznavanje temeljne mutacije F8 gena pacijenta omogućuje bolje razumijevanje rizika od razvoja inhibitora i može utjecati na izbor lijeka s ciljem smanjenja tog rizika.**



PRIKLJUČITE SE FACEBOOK GRUPI  
DRUŠTVA HEMOFILIČARA HRVATSKE



## Aktivnosti u organizaciji Društva hemofilicara Hrvatske

Ivan PACLIK  
prof.



### 14. Edukacijski kamp DHH-a

Edukacijski kamp Društva hemofilicara Hrvatske obično se održava potkraj kolovoza, no zbog izvanredne situacije u zemlji uzrokovane pandemijom prošlogodišnji je održan virtualno i to nešto kasnije nego inače, 2. i 3. prosinca 2020. Uprkos novonastalim okolnostima, Kamp je kao i uvijek ponudio pregršt zanimljivih i korisnih predavanja renomiranih stručnih predavača.

Prvog dana predsjednik DHH-a Marko Marinić službeno je otvorio Kamp i pozdravio prisutne, odnosno virtualno uključene, te predstavio govornike i teme njihovih predavanja. Nakon toga, doktorica Jelena Matuzović govorila je o liječenju hemofilije iz perspektive HZZO-a. Objasnila je koje se vrste lijekova nalaze na osnovnoj, odnosno dopunskoj listi lijekova Zavoda te kako funkcionira sustav distribucije lijekova za kućnu terapiju, odnosno opisala je proceduru od preporuke bolničkog specijalista do podizanja lijeka u izabranoj ljekarni. Još jednom je pritom naglašena važnost ispravnog vođenja dnevnika terapije, koji je potrebno priložiti uza svu ostalu dokumentaciju prilikom predavanja zahtjeva za produžetak kućne terapije. Uz zanimljive statističke podatke o broju i dobi osiguranika na kućnoj terapiji, dr. Matuzović je istaknula i kako Hrvatska ni najmanje ne zaostaje za razvijenijim zemljama u pogledu liječenja osoba s hemofilijom.

Profesor Ernest Bilić održao je predavanje o pedijatrijskoj skrbi za oboljele od hemofilije u doba korone. U uvodu podsjetio na neke činjenice o bolesti COVID-19 te o virusu koji tu bolest uzrokuje. U nastavku je naveo da djeca koja obole od COVID-19 infekcije uglavnom imaju blaže respiratorne probleme uz prolazni gubitak osjetila okusa i mirisa te da u 99% slučajeva prolaze kroz infekciju bez posljedica. Vrlo rijetko mogući su problemi uzrokovani pretjeranom upalnom reakcijom



organizma. Dodao je da prema preporukama Svjetske federacije hemofilije (WFH) ne postoji razlog za promjenu preporučenog liječenja zbog pandemije, da se ne treba bojati nastajanja lijekova za liječenje hemofilije te da je mogućnost prijenosa SARS-CoV-2 virusa preko lijekova za hemofiliju praktički nemoguća. Na kraju predavanja predstavljene su novosti u liječenju hemofilije, odnosno novi lijekovi kao i tehnološka pomagala, poput platformi i mobilnih aplikacija, koja mogu dodatno olakšati svakodnevni život oboljelih od hemofilije.

Zadnje predavanje prvoga dana održala je docentica Ana Boban na temu novosti u radu Centra za hemofiliju. Sudionici Kampa tako su doznali e-mail adrese i telefonske brojeve na koje se mogu javiti ili uputiti bilo kakvo pitanje vezano za liječenje. Spomenute su i naše drage medicinske sestre, a istaknuto je i da naš Centar prepoznaju u svijetu udruženja kao što su EAHAD (udruženje liječnika koji se bave hemofilijom i sličnim bolestima), EHC (Europski konzorcij za hemofiliju) i WFH (Svjetska federacija hemofilije). Docentica Boban pojasnila je kako su uloge Centra za hemofiliju dijagnosticanje, liječenje, edukacija i rehabilitacija, a cilj kojem se teži omogućiti svim oboljelima da vode aktivan život bez krvarenja, što se postiže redovnom primjenom lijekova, odnosno profilaksom. U tom smislu naglasila je i važnost farmakoki-

netičkog ispitivanja kod svakog pacijenta. Bilo je govora i o evaluaciji statusa zglobova, što je osobito važno kod starijih pacijenata kod kojih zglobovi često imaju velika oštećenja. Kraj prvoga dana Kampa obilježilo je virtualno druženje i pitanja koja su sudionici postavljali izravno putem *webinara* ili na e-mail adresu i na koja su govornici spremno odgovarali.

Drugi dan započeo je predavanjem svima nam poznate medicinske sestre Centra za hemofiliju Josipe Belev o kvalitetnoj provedbi kućne terapije te vođenju dnevnika liječenja. Magistra Belev objasnila je načine provođenja kućne terapije te razliku između primjene lijeka po potrebi i profilakse, kao i što oboljeli od hemofilije treba činiti u slučaju akutnog krvarenja kako bi posljedice bile što manje. Još jednom je istaknuta važnost pravilnog vođenja dnevnika liječenja te je detaljno pojašnjeno kako to ispravno činiti. Standardni dnevnik je u papirnatom obliku, no danas su na internetu dostupne razne verzije u obliku aplikacija. Dobar su izbor i dnevnicu u programima tipa Word i Excel, no najvažnije je da dnevnik sadrži sve informacije koje su liječniku potrebne za precizno određivanje kućne terapije.

Slijedilo je predavanje socijalne radnice Nikoline Čović o pravima koja možemo ostvariti na temelju hemofilije i/ili invaliditeta. Sudionicima je predstavljen priručnik o ostvarivanju prava osoba oboljelih od rijetkih bolesti, uz naglasak da ne postoje ista prava za sve oboljele od pojedine dijagnoze jer simptomi i posljedice bolesti na cjelokupno funkcioniranje i kvalitetu života mogu biti vrlo različiti. Spomenuta su i prava iz područja socijalne skrbi, poput osobne invalidnine i doplatka za pomoć i njegu, kao i prava iz sustava zdravstvenog osiguranja. Pojašnjeno je i kako se može ostvariti pravo na znak pristupačnosti za vozilo oboljele osobe te niz ostalih prava.

Nakon pitanja koja su sudionici postavili govornicima predsjednik Marinić zatvorio je Kamp. Za kraj je ponovno bilo predviđeno virtualno druženje. Iako je Kamp ocijenjen kao vrlo zanimljiv i koristan, svi su izrazili nadu da će se sljedeći održati na uobičajeni, »stari« način!

### Međunarodni dan hemofilije

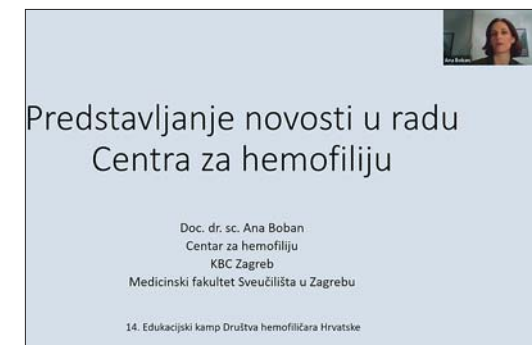
Kao što svi već dobro znamo, Međunarodni dan hemofilije obilježava se 17. travnja. Naža-



← Jelena Matuzović,  
dr. med.



← Prof. dr. sc.  
Ernest Bilić, dr. med.



← Doc. dr. sc.  
Ana Boban, dr. med.



← Josipa Belev,  
magistrica sestrinstva



← Nikolina Čović,  
diplomirana socijalna  
radnica



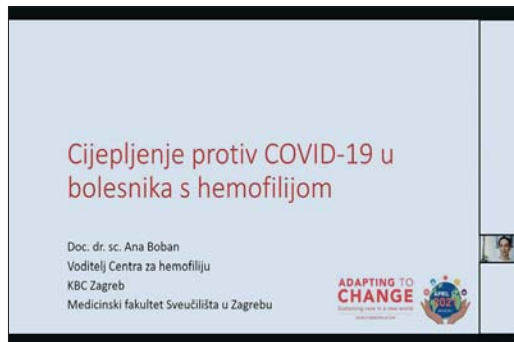
→ Doc. dr. sc. Ana Boban, dr. med. na fontanama



→ Doc. dr. sc. Marko Marinić na fontanama



→ Kruno Sokol, dr. med.



→ Doc. dr. sc. Ana Boban, dr. med.



→ Šime Vuksanović

lost, zbog globalne pandemije ni ove ga godine nismo mogli obilježiti na uobičajeni način — druženjem oboljelih od hemofilije, članova njihovih obitelji te medicinskog osoblja na nekoliko lokacija diljem Hrvatske.

Da taj dan ipak ne bi ostao zaboravljen, fontane u Zagrebu i Splitu, kao i dvije lokacije u Rijeci bile su osvjetljene crvenom bojom. Također, voditeljica Centra za hemofiliju za odrasle docentica Ana Boban i predsjednik Društva hemofilicara Hrvatske Marko Marinić uputili su čestitku svim oboljelima od hemofilije i ostalih poremećaja zgrušavanja krvi, kao i njihovim obiteljima videoporukom koju ste mogli vidjeti na našoj mrežnoj stranici i na društvenim mrežama.

Osim toga, razni prilozima o Danu hemofilije te našim aktivnostima objavljeni su u mnogim tiskanim medijima, emitirani putem radiopostaja kao i gotovo svih domaćih TV kuća. Prigodan tekst čak se mogao pročitati i na teletekst stranicama Hrvatske radiotelevizije!

Kako bismo ipak svi skupa ostali povezani i informirani u ova teška vremena, Društvo hemofilicara Hrvatske organiziralo je 22. travnja 2021. webinar čija je tema, naravno, bila aktualna: Cijepljenje i hemofilija. Svrha webinar bila je prenijeti sve bitne činjenice o toj temi, ali i omogućiti pratiteljima da postavite pitanja koja ih zanimaju.

Govornici su bili docentica Boban, svima nam poznati tajnik DHH-a i epidemiolog Kruno Sokol te naš član Šime Vuksanović. Predsjednik DHH-a Marko Marinić otvorio je webinar i poželio dobrodošlicu svim pratiteljima, nakon čega je Kruno Sokol detaljno opisao trenutačnu epidemiološku situaciju s bolesti COVID-19 i objasnio pojedinosti o cijepljenju. Nakon njega, docentica Boban govorila je o cijepljenju protiv COVID-19 u bolesnika s hemofilijom. Na kraju je Šime Vuksanović opisao svoje iskustvo iz perspektive osobe koja je tu bolest preboljela.

Nakon predavanja i prezentacija uslijedio je dio u kojem su pratitelji mogli postaviti pitanja. Bila je to prilika da naši govornici s relevantnim podacima i znanjem razriješe neke nedoumice koje su mnogi imali s obzirom na to da smo putem medija i društvenih mreža svakodnevno »zatrpavani« informacijama o bolesti COVID-19 koje i ne moraju biti točne. Nakon pitanja i odgovora, Marko Marinić pozdravio je sve sudionike te izrazio nadu kako ćemo se sljedeći put okupiti na »staronormalni« način — na nekom druženju uživo!

## Konferencije EHC-a

Zbog globalne pandemije Europski konzorcij hemofilije (EHC) bio je primoran otkazati godišnju konferenciju koja se 2020. trebala održati u glavnom gradu Danske Kopenhagenu. Kao i sva druga događanja koja organizira EHC održana je virtualno, a predviđeno je da će Kopenhagen biti domaćin 2022. (nakon Zagreba). No, početkom ove godine EHC je donio odluku da se stvarna okupljanja u njihovoj organizaciji neće održavati ni tijekom 2021., stoga nam je kao domaćinu bilo ponuđeno da budemo virtualni sudomac ili da se konferencija u Zagrebu održi tek 2023. Budući da je od same prijave za domaćinstvo glavna ideja bila ugostiti predstavnike ostalih zemalja u Hrvatskoj i predstaviti se u najboljem svjetlu, Upravni odbor Društva hemofilicara Hrvatske odlučio je da ćemo za to pričekati 2023. godinu uz nadu da će tada sve opet (konačno) biti normalno.

Spomenuta konferencija EHC-a trajala je od 5. do 9. listopada 2020., dakle ukupno pet radnih dana, a sva predavanja počinjala su u kasnim popodnevним satima. Generalna skupština, kojoj su nazočili samo predstavnici društava članova, održana je dan ranije, kao i nekoliko radionica. U ponedjeljak 5. listopada Declan Noone otvorio je konferenciju, prvu otkad je postao predsjednik EHC-a. Uslijedila je panel-rasprava o bolovima osoba s hemofilijom, osobito onih starijih. Na kraju prvoga dana održan je prvi simpozij u organizaciji jednog od sponzora, a naglasak je bio na problemima osoba koje boluju od von Willebrandove bolesti.

Drugi dan ponudio je zanimljiva predavanja poput onoga o individualnom pristupu pacijentu te odabiru terapije koja mu najviše odgovara. Posebno je istaknuto kako mladi ne smiju prekidati ili preskakati profilaksu iako imaju osjećaj da je s njima sve u redu. Nakon toga bilo je govora o terapiji kod novo-

rođenčadi i male djece, zatim o starenju i poremećajima zgrušavanja krvi. S obzirom na velik napredak medicine oboljeli žive mnogo dulje nego prije pedesetak godina što je donijelo i neke nove izazove.

Trećega dana bilo je najviše govora o blažim oblicima hemofilije, von Willebrandovoj bolesti i poremećajima zgrušavanja krvi kod žena, a četvrti dan započeo je diskusijom o novim terapijama koje su trenutačno u različitim stadijima razvoja. Tako je bilo govora o prednostima i nedostacima standardne plazmatske terapije, rekombinantnih lijekova te novog načina liječenja pacijenata s inhibitorima. Prikazan je napredak do kojeg se došlo u razvoju lijekova s produženim djelovanjem, subkutanom umjesto intravenskom primjenom, a objašnjeno je i na kojem je stupnju razvoja genska terapija.

Posljednjeg dana raspravljalo se o važnosti informiranosti oboljelih, komunikaciji pacijenata i liječnika pri odlučivanju o terapiji. Održano je vrlo zanimljivo predavanje o društvenim mrežama, njihovim prednostima i koristi pri komuniciranju oboljelih od hemofilije te dobivanju relevantnih podataka.

Na kraju svakog dana bilo je organizirano virtualno druženje za sudionike, a nakon predavanja bilo je predviđeno vrijeme za pitanja i odgovore. Nakon posljednjeg simpozija predsjednik Noone zatvorio je Konferenciju izrazivši želju da se što prije svi nađemo na nekom skupu uživo.

Potkraj lipnja 2021. održana je još jedna EHC-ova Leadership Conference, skup za predsjednike i voditelje društava hemofilicara zemalja članica. I ona se zbog poznatih nam razloga odvijala virtualno, a Društvo hemofilicara Hrvatske predstavljali su predsjednik Društva Marko Marinić i Ivan Pačlik, član Upravnog odbora. U tri dana trajanja, od 24. do 26. lipnja, raspravljalo se o mnogim tema-

Ivan PAČLIK  
prof.



ma važnim za osobe oboljele od hemofilije te drugih poremećaja zgrušavanja krvi i skrbi o njima, no za razliku od velike godišnje konferencije broj sudionika bio je bitno manji i naglasak je bio na interakciji.

Početak je bio rezerviran za svojevrsno »razbijanje leda«, aktivnost koju su organizatori osmislili kako bi motivirali prisutne, pa su zamolili sudionike da razmisle na koje bi mjesto, bilo gdje na svijetu, putovali kad bi se odmah ukinula sva ograničenja zbog pandemije COVID-19. Sljedećeg dana sudionici su u sličnoj aktivnosti trebali razmisliti o stvarima vezanim za pandemiju koje bi što brže željeli zaboraviti, ali i nekim navikama koje bi možda bilo dobro zadržati.

Zatim je održano predavanje o razvoju terapija za oboljele od poremećaja zgrušavanja krvi nakon čega je uslijedila rasprava o budućnosti udruga pacijenata, njihovoj zadaći te načinima na koje pacijent može pridonijeti njihovom uspješnijem funkcioniranju. Drugog dana većinom se razgovaralo o tome ka-

ko se gotovo sve počelo događati virtualno te o psihološkim posljedicama takvih aktivnosti s naglaskom na komunikaciju pacijenata s liječnicima te pacijenata međusobno. Osvrnuli smo se i na moguće pozitivne i negativne strane pretjerane upotrebe interneta u istraživanju i traženju rješenja za medicinske probleme, a zaključak je bio da Google i internet općenito, iako su ponekad od velike koristi, ipak ne mogu zamijeniti razgovor s liječnikom.

Posljednjeg dana naglasak je bio na inkluziji svih pacijenata, edukaciji, dostupnosti novih informacija, planiranju zajedničkih aktivnosti i svemu onome što može unaprijediti kvalitetu života oboljelih od hemofilije i ostalih poremećaja zgrušavanja krvi. Nakon konstruktivne debate sudionici su se pozdravili, predsjednik EHC-a Declan Noone zatvorio je Konferenciju, a svi zajedno izrazili smo nadu da na sljedećoj o COVID-u i pandemiji više neće biti govora!



# HEMOFILIJA A



# HEMOFILIJA B



**MIJENJAMO  
SVIJET PACIJENATA  
S HEMOFILIJOM**



Pfizer Croatia d.o.o.,  
Slavonska avenija 6, 10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel.: 01 390 87 77, Fax.: 01 390 87 70  
PP-HEM-EEP-0036 Datum izrade: srpanj, 2021.

## Hemofilija i brak — osobno iskustvo

Elvis IMAMOVIĆ  
Tuzla,  
Bosna i Hercegovina



Pozdrav ekipa.

Zovem se Elvis i rođen sam u Tuzli davne 1982. godine. Nažalost s hemofilijom A, teški oblik, a naknadno sam razvio inhibitore te kao i većina nas »starijih« bio sam zaražen i hepatitisom C.

Iako danas hemofilicari žive relativno dobro, nije oduvijek tako bilo. Najteži period svakako je onaj od 1991. do 1995. godine: liječenje krioprecipitatom plus nesretni rat, no-

ći nespavanja, agonija bola i što sve ne. Dosta kasnije, početkom kućne terapije, mislio sam da ću napokon i ja proživjeti koju godinu bez bola, ali ne lezi vraže — dođoše inhibitori. I tako sam od 2009. do 2019. liječen faktički ledom (u Bosni i Hercegovini pacijenti s inhibitorima nemaju adekvatnu terapiju), a sad zamislite da nemate faktora: svakodnevna krvarenja, bolovi, nedostatak socijalizacije, društvenog života, a o nekoj karijeri ne možeš ni sanjati.

Ipak u tim teškim vremenima (koja još nisu iza mene, no nadam se da će uskoro biti) najveći oslonac bila je moja porodica, i zato ću vam ispričati priču koja objedinjuje hemofiliju i brak.

Ja nju kad sam vidio, odmah sam znao da je to to. Plavušica prekrasnog osmijeha, pristojno obučena za razliku od tadašnje mode, na nozi nanožnica (za nas muške — nešto kao narukvica, samo na nozi) uokvirila je prekrasno stopalo s brižljivo lakiranim noktima. Nema dalje.

Znači ja sam znao, samo je falio još jedan mali detalj — trebalo je da zna i ona.

Pazi koji sam ja srećković! Bila je medicinski tehničar i mislila je da zna i ona.

Par stranica iz interne i to je to. Ali nije znala da isplaniraš novogodišnju noć s prijateljima a ostaneš kod kuće kako bi mi mijenjala led, nije znala da koliko god ti se spava ne možeš zaspati kad se netko pored tebe cijelu noć okreće i pokušava namjestiti zglob koji boli, nije znala da će zadnje dane trudnoće provesti sama jer eto baš tad sam dobio gastro krvarenje u jednjak i dok se jedan život rađao, moj je bio na rubu da nestane, a kad je rodila mahali smo jedno drugom i rukama pravili srca, ja s hematologije a ona s ginekologije. Jer ja sam vam takav srećković da 1 od 10.000 prvo imam hemofiliju, pa da onda od 10 koji je imaju budem u ona dva



Što za mene znači hemofilija? Nekima je to nepoznata a nekima kao meni i više nego dobro poznata riječ. Hemofilija je nešto što je meni oduzelo pravo da kažem »vidjet ćeš ti kad tebi moj otac dođe«. Pitate se zašto to nisam mogla reći? Pa zato što je u to vrijeme moj otac imao krvarenje. Naravno, krvarenje bi kad-tad popustilo, ali to je ostavljalo posljedice i na mene i na moju majku i na mog oca. Da se razumijemo, ja se ne žalim, hemofilija je dio mog života. Ali ponekad se zapitam zašto baš mom ocu, na svijetu postoji 7,43 milijarde ljudi, a to zadesi baš mog oca.

Ponekad je zanimljivo igrati se medicinske sestre, ali većinom krvarenja mog oca završe tugom. Ne mogu reći da mi to nekad nije nažalost poslužilo, na primjer kad se drugarica želi igrati sa mnom, ali meni nije do toga pa se izvučem i kažem joj »Izvini, ja bih se igrala s tobom, ali otac mi ima krvarenje pa mu moram donositi led i pomagati mu«. Moj život bi bio lakši, kada malo bolje razmislim sve bi bilo lakše, kad bi mi otac dobio Hemlibru (Hemlibra je lijek koji sprečava krvarenja mom ocu). Nekako čitavo vrijeme pričam samo o njemu iako on nije jedini hemofilicari ali šta ću ja. Želim samo naglasiti da ovaj tekst nije planiran, ovaj tekst je iz ♥

Una Imamović, 10 godina

što imaju inhibitore, a gratis je što sam rođen u Bosni gdje takve liječe malo bolje nego što je to Rasputin radio u 19. stoljeću. Nije znala, a kaže i da jest, opet bi.

E to vam je dragi moji ljubav.

Sada imamo djevojčicu koja je centar našeg svijeta i koja onako kad me baš pritisne, tri dana nespavanja, bolovi, ono kad piškim u flašu jer pored svog stida ne mogu stati na tu nogu jer užasno boli, dođe i kaže, babi nemoj da si tužan, skontaj sebi da ako ne bi bilo hemofilije ti sigurno ne bi bio isti čovjek, a ovakav si baš savršen.



LIBERATE  
LIFE

# Ja ću odlučiti kojim putem ću poći

i živjeti slobodno  
uz hemofiliju

Inicijativa Liberate Life je vizija slobodnog života uz hemofiliju.  
Saznajte više i upoznajte druge osobe s hemofilijom na našim web stranicama.

**Nadamo se da će Vas nadahnuti da živite slobodno**

Saznajte više na:  
[liberatelife.hr](http://liberatelife.hr)  
Liberate Life Facebook stranici

**sobi**  
rare strength

NF-1765A-07/2021

## Opet

Opet sam se sinoć zaljubio u te  
U te iste oči u taj isti stas  
Pa zbog tebe opet berem ruže žute  
Da ti ih donesem vjerno kao pas

Opet sam se sinoć tebe nauživo  
Ko pijanac vina preko svake mjere  
Pa sad opet blistam nestalo je sivo  
Nesreću mi s lica tvoja ljubav pere

Da bar mogu ostat na ovome putu  
Da izdrži narav barem ovo ljeto  
Kaže zbogom krčmi i bludnome kutu  
U srcu bi mome bilo kao sveto

Predugo je ljeto za nemirne duše  
Ubrzo ću sreću objesit o gredu  
U snovima mojim nadanja se ruše  
Pred vratima pakla prvi sam u redu

Vlado Tančik

## Dječji kutak

## Dragi naši maleni i oni malo veći čitatelji!

Ove stranice rezervirane su samo za vas. Ovdje objavujemo vaše radove pa vas pozivamo i ohrabujemo da nam ih šaljete. Možete nam poslati primjerice neku pjesmu koju ste napisali svojoj simpatiji iz razreda, učiteljici, mami, tati, baki, djedu, svom gradu, proljeću, biciklu ili bilo kome/čemu drugome. Možete nam slati svoje likovne radove, koji mogu, ali i ne moraju biti tematski vezani uz hemofiliju. Možete crtati i slikati sve što vam je drago i u vašim očima lijepo. Neke od tih radova objavit ćemo na ovim stranicama. Stoga vas još jedanput pozivamo da slobodno šaljete sve što mislite da može uljepšati ovaj naš časopis, a mi ćemo vam biti jako zahvalni, baš kao što smo zahvalni i onima koji su poslali svoje radove za ovaj broj.

Hvala!

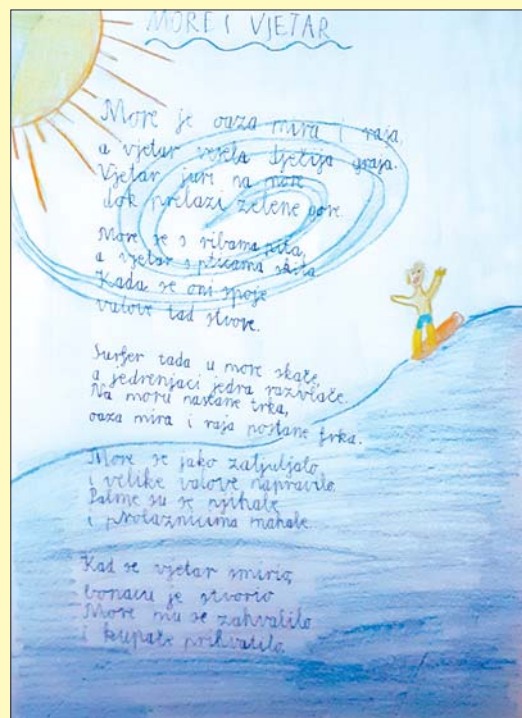
Pozdraaaaaaaaaaaaaav!!!



2



1



3



4



6



5



7



11



13



8



10



12



9

1  
Lana Romić (9)  
Županja

2, 3, 4, 5, 6  
Antonio Mikulić (11)  
Osijek

7, 8, 9  
Nikola Lukić (8)  
Sikirevci

10  
Dominik Vučićević (7)  
Zagreb

11  
Niko Mikulandra (10)  
Dubrovnik

12, 13  
Marko Baksa (9)  
Zagreb

14  
Gloria Mikulić (10)  
Osijek

Radove šaljte  
na e-mail adresu:  
info@dhh.hr

ili poštanskim putem  
na adresu:  
Društvo hemofilicara  
Hrvatske  
Uredništvo časopisa  
Hemofilija  
Kišpatičeva 12  
10000 Zagreb



14

## In memoriam



U travnju ove godine ostali smo bez dva naša subrata po hemofiliji — Ivana Posavca iz Koprivnice i Željka Rastića iz Zagreba.

I Ivan i Željko bili su dugogodišnji članovi Društva hemofilicara Hrvatske i rado su se odazivali svim našim aktivnostima. Bili su iznimno dragi i dobri ljudi te bismo zasigurno svi mi koji smo ih poznavali mogli ispričati puno lijepih anegdota iz naših zajedničkih trenutaka. No anegdotama nije mjesto u ovakvom tekstu, njih će se prepričavati uživo, ovdje nam ne preostaje ništa drugo nego reći — Bila nam je čast poznavati ih!

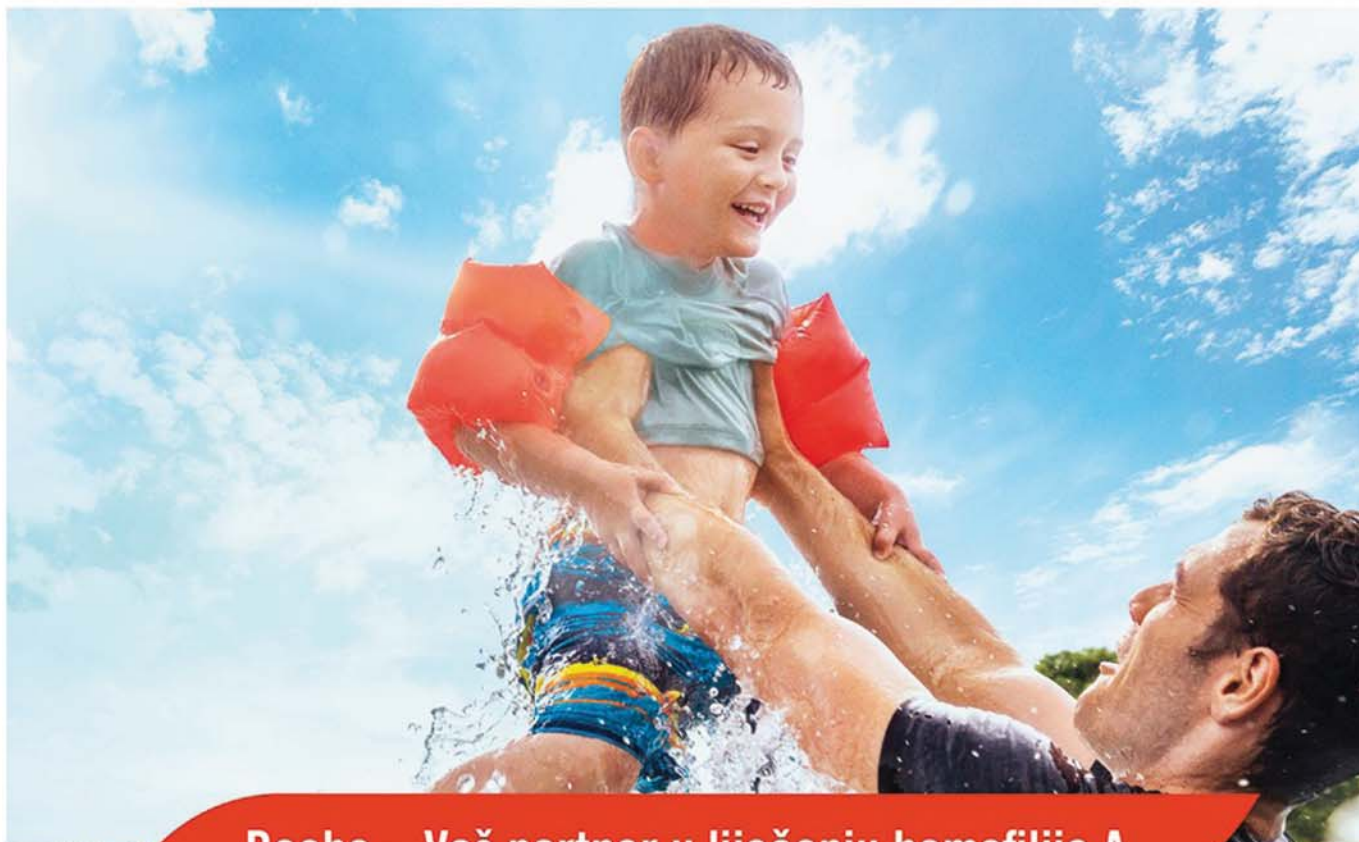


Premda nije bio osoba oboljela od hemofilije, von Willebrandove bolesti ili nekog drugog poremećaja zgrušavanja krvi, Zvonko Šalek bio je naš dragi član i uvijek vjeran i pouzdan suradnik volonter. Pomagao nam je kad god je trebalo, ali i pomoć nudio čak i kada je nismo tražili. Mogli bismo nabrajati brojne njegove kvalitete, no opet bismo sigurno nešto izostavili. Stoga ćemo jednostavno reći — Bio je velik čovjek i gospodin!

Počivali u miru!

## DONATORI I SPONZORI





**Roche – Vaš partner u liječenju hemofilije A**



Roche d.o.o. | Ulica grada Vukovara 269a, 10 000 Zagreb | [www.roche.hr](http://www.roche.hr)

Datum sastavljanja: kolovoz 2020. | Roche interna oznaka materijala: M-HR-00000251