

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

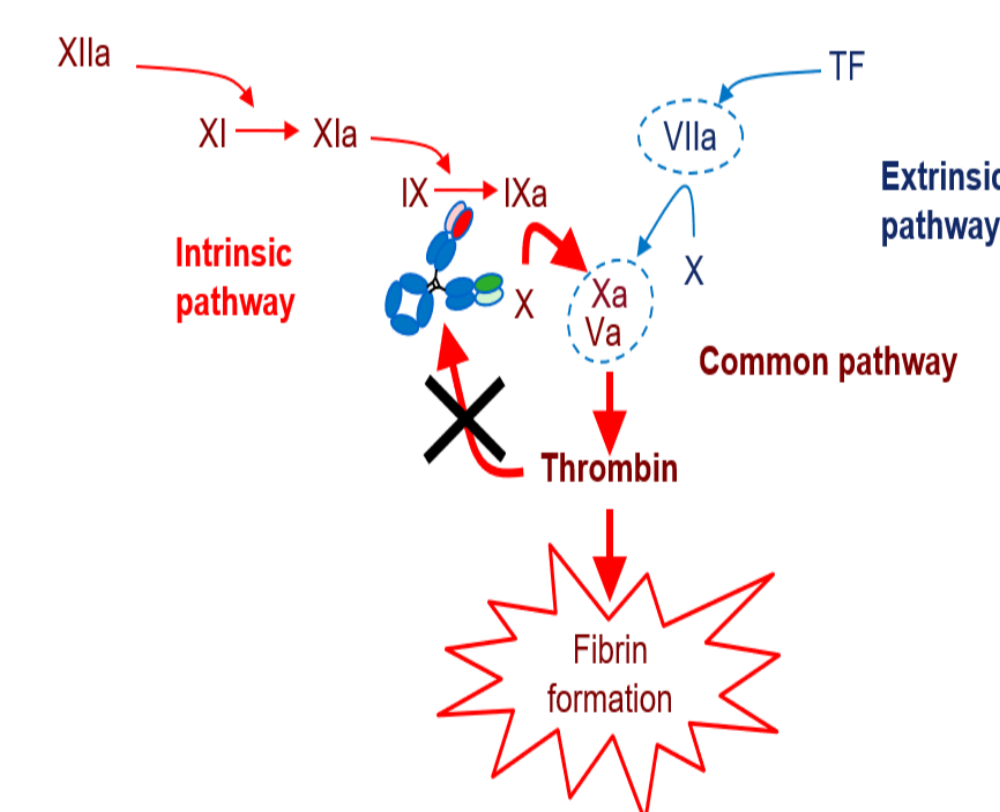
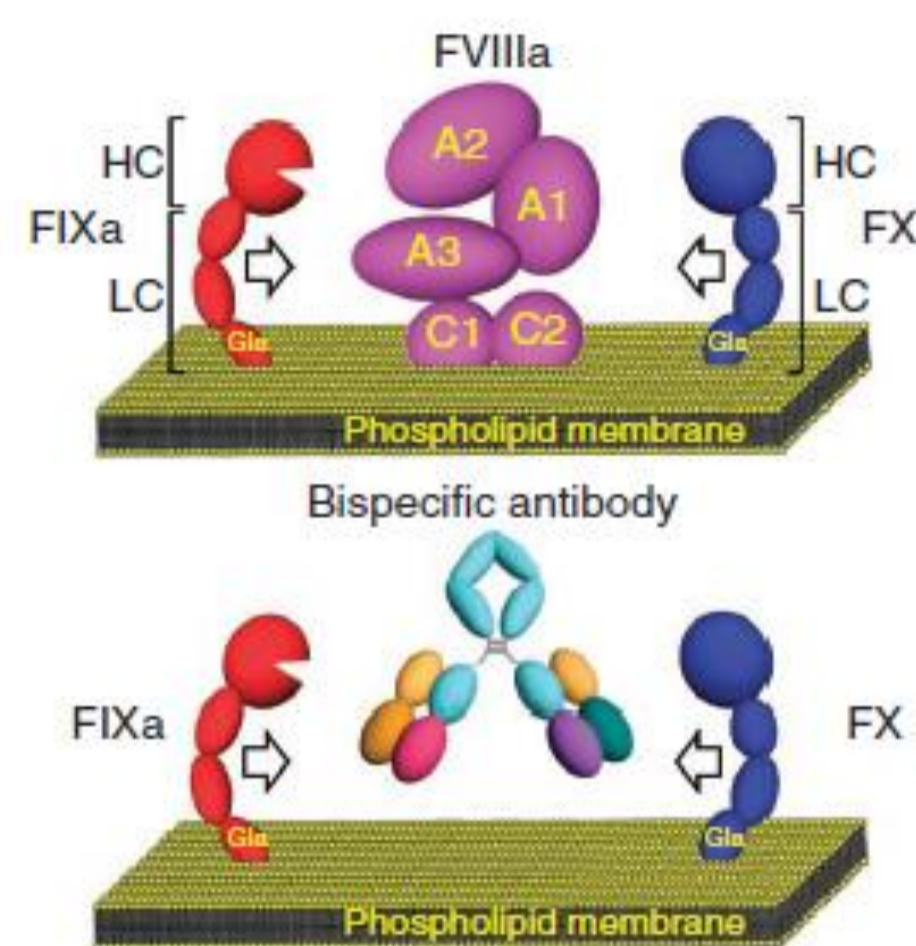
Το emicizumab είναι ένα διειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα που γεφυρώνει

τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX (FIXa) και τον παράγοντα X (FX) προκειμένου να υποκαταστήσει τη λειτουργία του ελλείποντα παράγοντα VIII (FVIII).

Χορηγείται σε εβδομαδιαίες υποδόριες εγχύσεις ως θεραπεία προφύλαξης στους ασθενείς με αιμορροφιλία Α με ανασταλτή έναντι του παράγοντα FVIII και στους ασθενείς βαριάς/μέσης/ελαφριάς μορφής χωρίς ανασταλτή

**Emicizumab :**

**Χρόνος ημίσειας ζωής  
28 ημέρες**



## ΣΚΟΠΟΣ

Στην παρούσα μελέτη περιγράφεται η εμπειρία μας από τη χρήση του emicizumab σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α με και χωρίς ανασταλτή έναντι του FVIII.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το emicizumab χορηγήθηκε σε

- 9 ασθενείς, μέση ηλικία 52 έτη (εύρος, 20-82) με βαριά /μέσης βαρύτητας αιμορροφιλία Α και ανασταλτή (2 ασθενείς low και 5 ασθενείς high responder ) και σε 1 ασθενή με μέσης βαρύτητας χωρίς ανασταλτή, με συχνά ετήσια αιμορραγικά επεισόδια (ABR:2-18), βαριά αιμορροφιλική αρθροπάθεια και κακή ποιότητα ζωής.
- Χορηγήθηκε αρχικά σχήμα εφόδου με 3mg/Kg/εβδομάδα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 1,5mg/Kg/εβδομάδα ως δόση συντήρησης, υποδορίως.
- Η παρακολούθηση των ασθενών έγινε με μέτρηση επίπεδων FVIII και ανασταλτή του FVIII με χρωμογονικές δοκιμασίες βόειου υποστρώματος (SIEMENS) και θρομβοελαστογραφία (ROTEM).
- Κλινικά εκτιμήθηκαν τα αιμορραγικά επεισόδια και η λειτουργικότητα των αρθρώσεων με το Hemophilia Joint Health Score (HJHS) ενώ για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο αντίληψης ποιότητας σωματικής και ψυχικής υγείας SF36.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 29.5 (5-54) μήνες.

❑ Κατά τη περίοδο της παρακολούθησης οι ασθενείς δεν εμφάνισαν αιμορραγικά επεισόδια εκτός από ένα αίμαρθρο γόνατος το οποίο αντιμετωπίστηκε με μια μόνο δόση 90μg/kg rFVIIa in bolus (ABR: 0-1).

❑ Το HJHS βελτιώθηκε σημαντικά με μείωση της μέσης συνολικής βαθμολογίας από 41.25 (12 -62) σε 26 (7-40) και αφορούσε την αισθητή υποχώρηση του οίδηματος και του πόνου, με ταυτόχρονη βελτίωση της κινητικότητας των αρθρώσεων στόχων.

❑ Οι αλλαγές στις βαθμολογίες του HJHS και η εβδομαδιαία υποδόρια χορήγηση είχαν θετικό αντίκτυπο στο SF36.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπεία προφύλαξης με emicizumab σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α με η χωρίς ανασταλτή έναντι του FVIII οδήγησε σε σημαντική μείωση των ετήσιων αιμορραγικών επεισοδίων, βελτίωση της υγείας των αρθρώσεων, αύξηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία και σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Επιπλέον στις χειρουργικές επεμβάσεις το emicizumab έδειξε καλό προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, χωρίς την παρουσία αιμορραγικών/θρομβωτικών συμβαμάτων και με μικρή ανάγκη πρόσθετης αιμοστατικής θεραπείας.

### 11 ελάχιστον χειρουργικές επεμβάσεις

4 εξαγωγές δοντιών, 3 καθαρισμοί, 2 ενδοαρθρικές εγχύσεις, 1 ενδοσκόπηση και 1 εκκενωτική παροχέτευση υπο υπέρηχο αιμορροφιλικού ψευδοόγκου

### 2 μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις

Ολική αρθροπλαστική γόνατος λόγω βαριάς αιμορροφιλικής αρθροπάθειας (Εικ.1) και αφαίρεση ευμεγέθους κύστης άνω γνάθου (Εικ.2)



**57 year-old man**  
Εικ.1



**30 year old man**  
Εικ.2



Συμπληρωματική χορήγηση αιμόστασης απαιτήθηκε στις εξαγωγές δοντιών και στην παροχέτευση του ψευδοόγκου με 2 έως 3 δόσεις (90μggr/Kgr) ενεργοποιημένου παράγοντα (rFVIIa) και 3 έως 67 δόσεις (90-100μggr/Kgr) in bolus, στην αφαίρεση της κύστης άνω γνάθου και στην ολική αρθροπλαστική γόνατος (ΟΑΓ).



# Επίπτωση και προδιαθεσικοί παράγοντες θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με Οξεία μη Προμυελοκυτταρική Μυελογενή Λευχαιμία: Η εμπειρία δύο κέντρων

A. Ματθαϊακάκης<sup>1\*</sup>, Φ. Θεοδωρακάκου<sup>2\*</sup>, Χ. Ποντίκογλου<sup>1</sup>, Δ. Φωτίου<sup>2</sup>, Χ. Ματσούκα<sup>3</sup>, Ε. Παπαδάκη<sup>1</sup>, Β. Γκαλέα<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, <sup>2</sup>Θεραπευτική κλινική, ΕΚΠΑ, Γενικού Νοσοκομείου "Αλεξάνδρα", Αθήνα, <sup>3</sup>Αιματολογική Κλινική, Γενικό νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Αθήνα

\* αυτοί οι συγγραφείς συνεισέφεραν ισάξια στην μελέτη

## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

- Η επίπτωση θρόμβωσης στην οξεία μυελογενή μη προμυελοκυτταρική λευχαιμία (ΟΜΛ μη ΠΜΛ) δεν είναι καλά μελετημένη και υπολογίζεται μεταξύ 2 και 13% (1, 2).
- Η αντιμετώπιση της είναι δυσχερής λόγω σοβαρής και παρατεταμένης θρομβοπενίας και βασίζεται σε μελέτες ασθενών με συμπαγή νεοπλάσματα και άλλες αιματολογικές κακοήθειες.
- Σκοπός της εργασίας είναι η μελέτη της συχνότητας θρομβωτικών επιπλοκών και η αναγνώριση προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με ΟΜΛ μη ΠΜΛ.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

- Πρόκειται για αναδρομική μελέτη ασθενών με ΟΜΛ μη ΠΜΛ που διαγνώθηκαν και αντιμετωπίστηκαν σε δύο αιματολογικές κλινικές στο διάστημα 2018-2023.
- Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η καταγραφή της επίπτωσης των φλεβικών και αρτηριακών θρομβώσεων.
- Δευτερεύων, η καταγραφή του κλινικοεργαστηριακού προφίλ των ασθενών, των χαρακτηριστικών της νόσου και η διερεύνηση της συσχέτισης τους με τα θρομβωτικά επεισόδια.
- Συλλέχθηκαν δεδομένα στην διάγνωση της νόσου και στην διάρκεια της θεραπείας. Συμπεριλήφθησαν οι συμπτωματικοί ασθενείς με θρομβωση τεκμηριωμένη με απεικονιστικό έλεγχο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- De Stefano V, Sorà F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L, Zini G, Pagano L, Sica S, Leone G. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. J Thromb Haemost. 2005
- Libourel EJ, Klerk CPW, van Norden Y, de Maat MPM, Kruij MJ, Sonneveld P, Löwenberg B, Leebeek FWG. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for thrombosis in acute myeloid leukemia. Blood. 2016

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά κατά την διάγνωση		
Φύλο, n(%)	A	49 (51,6%)
	Γ	46 (48,4%)
Ηλικία, διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)		
		71 [20-94]
EOG, n(%)	0	11 (11,6%)
	1	46 (48,4%)
	2	18 (18,9%)
	3	16 (16,8%)
		4 (4,2%)
BMI, διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)		
		26 [18-44]
HCT-CI score, διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)		
		1 [0-7]
Φάρμακα	Αντιαιμοπεταλιακά	16 (16,8%)
	Αντιπηκτικά	11 (11,6%)
	Συνδυασμός	2 (2,1%)
Αριθμός Λευκών (x10 <sup>6</sup> /L) διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)		
		(200, 174.000)
Αιμοσφαιρίνη (g/dL), διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)		
		8,6 (4,8, 12,4)
Αιμοπετάλια (x10 <sup>9</sup> /L), διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)		
		64 (5, 850)
Ταξινόμηση κατά ELN 2022, n(%)	MΔ	30 (31,6%)
	AML with mutated NPM1	21 (22,1%)
	AML with inv(16)(p13.1q22)/CBFB::MYH11	2 (2,1%)
	AML with t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1	2 (2,1%)
	AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A	1 (1,1%)
	AML with mutated TP53	4 (4,2%)
	AML with myelodysplasia-related gene mutation	8 (8,4%)
	AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities	25 (26,3%)
	NOS	2 (2,1%)
	NO	57 (60,6%)
Disease qualifier, n(%)	Prior MDS or MDS/MPN	24 (25,5%)
	Therapy-related	12 (12,8%)
	Germline predisposition	1 (1,1%)
Κατηγορία κινδύνου ELN 2022, n(%)	Χαμηλού	19 (20%)
	Ενδιάμεσου	14 (14,7%)
	Υψηλού	29 (30,5%)
	MΔ	33 (34,7%)
Επιλεξιμότητα για εντατική χημειοθεραπεία, n(%)		
		40 (42,1%)

A: άνδρας, Γ: γυναίκα, MΔ: μη διαθέσιμο, AML: Acute Myeloid Leukemia, BMI: Body Mass Index, ELN: European LeukemiaNet, EOG: Eastern Cooperative Oncology Group, HCT-CI: Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index, NOS: Not Otherwise Specified, n: αριθμός

### Τα χαρακτηριστικά των ασθενών

- Η μελέτη συμπεριέλαβε 95 ασθενείς, εκ των οποίων οι 40 (42.1%) ήταν επιλέξιμοι για εντατική ΧΜΘ. Διάμεσο διάστημα παρακολούθησης ήταν 12 (0-55) μήνες. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την διάγνωση φαίνονται στον Πίνακα 1.
- Κανένας ασθενής δεν διεγνώσθη με αρτηριακή θρόμβωση.
- Φλεβική θρόμβωση παρουσίασαν 7 ασθενείς εκ των οποίων ο ένας παρουσίασε δύο επεισόδια. Τέσσερις (4.2%) διαγνώστηκαν παράλληλα με την διάγνωση της ΟΜΛ, 2 εμφάνισαν θρόμβωση σχετιζόμενη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα (ΚΦΚ), και 2 ενώ βρισκόταν σε αιματολογική ύφεση (Πίνακας 2). Κανένας ασθενής δεν έλαβε προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή. Ένας ασθενής παρουσίασε υποτροπή ΕΦΘ ενώ λάμβανε θεραπεία με ΧΜΒΗ.

- Σε μονοπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε συσχέτιση της κατηγορίας κινδύνου κατά ELN 2022 με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης στην διάγνωση (p=0.009) ενώ επιλεξιμότητα για εντατική ΧΜΘ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης μετά την έναρξη της ΧΜΘ (p=0,018).
- Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία, το ιστορικό θρόμβωσης, τον περιορισμό της κινητικότητας, την παρουσία ΚΦΚ, τις αιματολογικές παραμέτρους και τον αριθμό των βλαστών.
- Οι 2 ασθενείς με θρόμβωση ΚΦΚ αντιμετωπίστηκαν με αφαίρεση ΚΦΚ. Από τους υπόλοιπους, οι 4 έλαβαν αντιπηκτική αγωγή με ΧΜΒΗ που διεκόπη όταν ο αριθμός αιμοπετάλιων ήταν <50.000/μλ.

Πίνακας 2: Χαρακτηρισμός Θρομβωτικών Επεισοδίων

Θρομβωτικό επεισόδιο	Φύλο	Ηλικία	ECOG	HCT-CI score	Ταξινόμηση κατά ELN 2022	Κατηγορία κινδύνου κατά ELN 2022	Επιλεξιμότητα για εντατική χημειοθεραπεία	Θέση θρόμβωσης	Φάση νόσου	Αντιμετώπιση θρόμβωσης	Προδιαθεσικοί παράγοντες (εκτός ΚΦΚ)
1	Γ	63	1	0	AML with mutated NPM1	Χαμηλού	Ναι	Σχετιζόμενη με ΚΦΚ (PICC line)	Υποτροπή νόσου	Αφαίρεση ΚΦΚ	-
2α	A	69	1	1	AML with myelodysplasia-related gene mutation, prior MPN	Υψηλού	Ναι	Σχετιζόμενη με ΚΦΚ (PICC line)	Κατά την θεραπεία ένταξης	Αφαίρεση ΚΦΚ	JAK2, ετεροζυγωτία προθρομβίνης, νοσηλεία, ιστορικό θρόμβωσης μεσεντέριας φλέβας, ισχαιμικού ΑΕΕ, OEM, διηθητική μυκητίαση
2β								Μηριαία	CRi	Όχι	
3	Γ	66	1	0	AML not otherwise specified	Ενδιάμεσου	Ναι	Πνευμονική Εμβολή, υποτροπή ΕΦΘ	Κατά την διάγνωση	fondaparinux 7,5mg qd	λευκόσταση, πρόσφατη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, μειωμένη κινητοποίηση, κίρσοι κάτω άκρων
4	A	39	1	0	AML with myelodysplasia related cytogenetic abnormality	Ενδιάμεσου	Ναι	Πολλαπλές θέσεις (ΠΕ, κάτω κοίλη, λαγόνιος φλέβα)	Κατά την διάγνωση	επιπλοκή 8.000 bid	-
5	Γ	65	0	4	AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A, therapy related	Ενδιάμεσου	Ναι	Επιπλοής φλεβικό δίκτυο κάτω άκρου	Κατά την διάγνωση	tinzaparin 10.000IU qd	ενεργός καρκίνος ωσθηκών, λοίμωξη, πρόσφατη επιπλοής φλεβοθρόμβωση
6	A	77	1	1	MΔ	MΔ	Όχι	Επιπλοής φλεβικό δίκτυο κάτω άκρου	Κατά την διάγνωση	fondaparinux 2,5mg qd	πρόσφατη νοσηλεία
7	A	71	1	2	AML with myelodysplasia related cytogenetic abnormality, with prior MPN	MΔ	Όχι	Σπληνικό έμφρακτο	CR	Όχι	-

A: άνδρας, Γ: γυναίκα, ΕΦΘ: εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ΚΦΚ: Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας, MΔ: μη διαθέσιμο, ΠΕ: πνευμονική εμβολή, AML: Acute Myeloid Leukemia, CR: complete remission, ELN: European LeukemiaNet, EOG: Eastern Cooperative Oncology Group, HCT-CI: Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index,

### Συσχέτιση με τον κίνδυνο θρόμβωσης

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Τα επεισόδια φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς σε ΟΜΛ μη ΠΜΛ δεν είναι αμελητέα και μπορεί να επιπλέκουν την διάγνωση ή/και την περίοδο της θεραπείας.
- Η κατηγορία κινδύνου της νόσου και η εντατική ΧΜΘ σχετίζονται με τον κίνδυνο θρόμβωσης πιθανά μέσω αλληλεπίδρασης της αιμόστασης με τους μηχανισμούς παθογένεσης της νόσου, το προφίλ του ασθενούς και την θεραπεία.



## ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΡΙΒΑΡΟΞΑΒΑΝΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ- ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ



Α. Δεττοράκη, Κ. Μιχαλοπούλου, Μ. Παπά, Ν. Παπαγεωργίου, Ζ. Καψιμάλη, Σ. Θυμιανού, Σ. Σασλής, Ε. Περγάντου

Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων-Κέντρο Αιμορροφιλίας Παιδιών/Εφήβων, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίπτωση της φλεβικής θρόμβωσης στα παιδιά εκτιμάται σε 0.01-0.05 ανά 1000 παιδιά ανά έτος (20-100 φορές χαμηλότερη σε σύγκριση με τους ενήλικες). Στα παιδιά η θεραπευτική αντιμετώπιση στηρίζεται σε δεδομένα προερχόμενα από μελέτες σε ενήλικες. Η κλασική αντιπηκτική αγωγή συνιστάται είτε σε παρεντερική χορήγηση (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους), είτε σε χορήγηση από του στόματος κουμαρινικών αντιπηκτικών, οπότε χρειάζονται συνήθως συχνές αιμοληψίες για τη ρύθμισή της, παράλληλα με την ανάγκη διατροφικών περιορισμών. Αντίθετα, η ριβαροξαβάνη (ένα από νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά που δρα μέσω αναστολής του παράγοντα Χα) μπορεί να χορηγηθεί ακόμη και σε μικρότερους ασθενείς, ενώ δεν απαιτείται εργαστηριακός έλεγχος ρουτίνας. Η χορήγηση ριβαροξαβάνης στα παιδιά έλαβε έγκριση τον 1<sup>ο</sup>/2021.

### ΣΚΟΠΟΣ

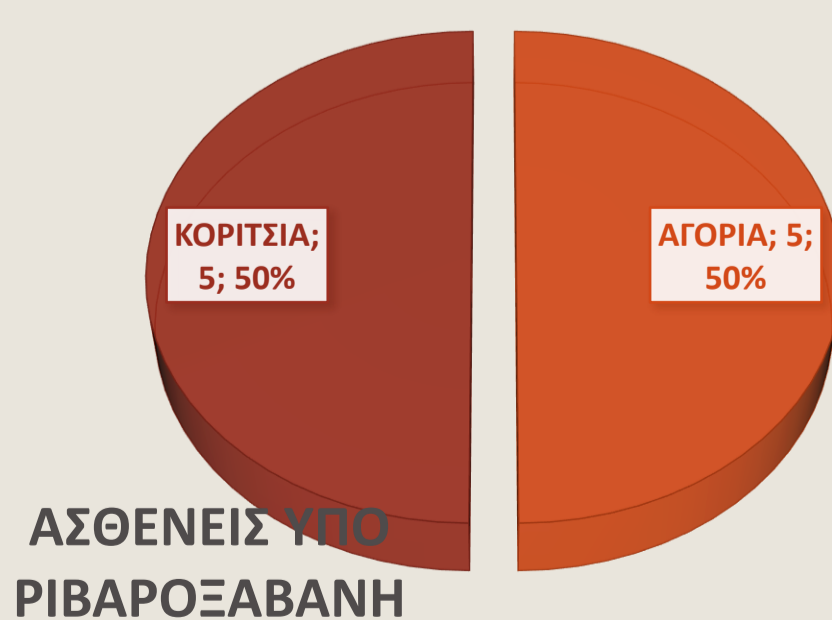
Περιγραφή αποτελεσματικότητας και ασφάλειας χορήγησης ριβαροξαβάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής.

### ΜΕΘΟΔΟΣ

Συμπεριελήφθησαν 10 παιδιατρικοί ασθενείς με φλεβική θρόμβωση που διαγνώστηκαν και παρακολουθούνται την τελευταία δεκαετία στο Κέντρο μας. Η διάγνωση της θρόμβωσης τεκμηριώθηκε με απεικονιστικό έλεγχο. Η χορήγηση ριβαροξαβάνης στους ασθενείς μας ξεκίνησε τον 7<sup>ο</sup>/2021.

Πίνακας 1: Μέση ηλικία παιδιών υπό ριβαροξαβάνη

	Μέση Τιμή (έτη)	SD (έτη)
Ηλικία Διάγνωσης Θρόμβωσης	14.7	4
Ηλικία Έναρξης Ριβαροξαβάνης	15.4	1.1



Εικόνα 1:Σύνολο παιδιών υπό ριβαροξαβάνη βάσει φύλου

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν 10 παιδιά (5/10 κορίτσια) με ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής που έλαβαν ριβαροξαβάνη. Από αυτά, ένα διαγνώστηκε με πνευμονική εμβολή, 5 με θρόμβωση φλεβών κάτω άκρων (2/5 με συνοδό εμφάνιση πνευμονικής εμβολής), 3 με θρόμβωση φλεβών άνω άκρων (στα πλαίσια συνδρόμου θωρακικής εξόδου) και ένα παιδί με θρόμβωση φλεβωδών κόλπων εγκεφάλου. Έγινε μετάβαση σε ριβαροξαβάνη, αφού οι ασθενείς είχαν λάβει βαρφαρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους για μέσο χρόνο  $9.7 \pm 10$  μήνες. Η διάμεση ηλικία στη διάγνωση της θρόμβωσης ήταν  $14.7 \pm 4.0$  έτη και στην έναρξη ριβαροξαβάνης  $15.4 \pm 1.1$  έτη (εύρος 13.4-17 έτη). Η διάρκεια παρακολούθησης κυμάνθηκε από 3-25 μήνες. Διαπιστώθηκε θετικός έλεγχος θρομβοφιλίας σε 5/10 παιδιά και πιο συγκεκριμένα : FVLEIDEN ετεροζυγωτία, prothrombin G20210A ετεροζυγωτία, διπλή ετεροζυγωτία, μέτρια ανεπάρκεια πρωτεΐνης S και ήπια ανεπάρκεια πρωτεΐνης C. Μόνο ένας έφηβος με ιστορικό θρόμβωσης φλεβών κάτω άκρων παρουσίασε μικρή υποτροπή της θρόμβωσης, μετά από έναν μήνα χορήγησης ριβαροξαβάνης. Να σημειωθεί πως ο συγκεκριμένος έφηβος είχε ήδη ιστορικό πολλαπλών υποτροπών-θρομβώσεων, υπό τη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Ο βιοχημικός έλεγχος δεν είχε παθολογικά ευρήματα, πλην ήπιας τρανσαμινασαιμίας σε μια εκ των ασθενών, που προϋπήρχε της έναρξης του αναστολέα του παράγοντα Χα. Νεφρική δυσλειτουργία δεν ανιχνεύθηκε. Διαταραχή της πήκτικότητας ανευρέθη περιοδικά στα περισσότερα παιδιά, πάντα σχετιζόμενη με τον χρόνο λήψης ριβαροξαβάνης. Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε παράταση PT και APTT 1-4 ώρες μετά τη λήψη του νεότερου αντιπηκτικού, ενώ συνήθως δεν διαπιστωνόταν διαταραχή των χρόνων πήξης αμέσως πριν τη χορήγηση ριβαροξαβάνης, οπότε ήταν και ο χρόνος που συστηνόταν να γίνεται ο έλεγχος της πήξης στα πλαίσια γενικότερου ελέγχου. Ουδείς παρουσίασε κλινικά σημαντική αιμορραγική διάθεση.

Πίνακας 2: Εντόπιση θρομβώσεων στα παιδιά υπό ριβαροξαβάνη

Εντόπιση Θρομβώσεων	Συχνότητα
Πνευμονική Εμβολή	1
Θρόμβωση Φλεβών Κάτω άκρων (DVT)	3
Πνευμονική Εμβολή +DVT	2
Θρόμβωση Φλεβών Άνω Άκρων (TOS)	3
Θρόμβωση Φλεβωδών Κόλπων Εγκεφάλου	1

Πίνακας 2: Θρομβοφιλία στα παιδιά υπό ριβαροξαβάνη

Θρομβοφιλία σε παιδιά υπό ριβαροξαβάνη
Ετεροζυγωτία FVLEIDEN
Ετεροζυγωτία Prothrombin G20210A
Διπλή Ετεροζυγωτία
Μέτρια ανεπάρκεια PS
Ήπια ανεπάρκεια PC

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- P. Connor, M. Kammen, J. Coutinho, Safety and efficacy of rivaroxabanin pediatric cerebral venous thrombosis. 22 December 2020, Vol 4, Number 24, Blood Advances
- J. Koscielny, C. Rosenthal, C. Heymann, Update on Direct Oral Anticoagulants, Hämostaseologie 2017: 37:267-275

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπεία παιδιών και εφήβων με ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης με τη ριβαροξαβάνη αποδεικνύεται επιτυχημένη με ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

### ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

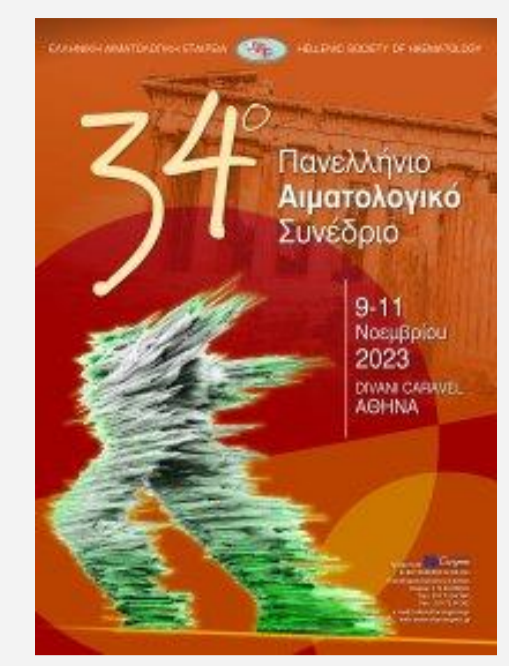
Αθηνά Δεττοράκη  
Παιδίατρος, MD, MSc, PhD, Κέντρο Αιμορροφιλίας/Μονάδα Αιμόστασης και Θρόμβωσης, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»  
E-mail: athinadett@gmail.com  
Τηλ. 6972540706



# ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΛΕΜΦΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗΣ ΑΡΧΗΣ

Σ. Βλάχου<sup>1,4</sup>, Μ. Καστή<sup>1</sup>, Π. Χριστοδούλου<sup>1</sup>, Σ. Αλέξης<sup>1</sup>, Ε. Κουρέα<sup>2</sup>, Α. Κούτρας<sup>3</sup>, Α. Συμεωνίδης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών "Παναγία η Βοήθεια", <sup>2</sup>Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Πανεπιστημίου Πατρών, <sup>3</sup>Ογκολογικό Τμήμα Παθολογικής κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών "Παναγία η Βοήθεια", <sup>4</sup>Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς "Οι Άγιοι Ανάργυροι"



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ:

- Η θρομβοκυττάρωση (αιμοπετάλια >400\* 10<sup>3</sup>/μL) ως εύρημα επί ασθενών με νεοπλασματική νόσο αποτελεί σχετικά συχνό εύρημα.
- Η παρανεοπλασματική θρομβοκυττάρωση αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα και εμφανίζεται συχνότερα σε προχωρημένα στάδια και σε επιθετικότερη νόσο.
- Ωστόσο, η συχνότητα, παθοφυσιολογία και προγνωστική σημασία της δευτεροπαθούς θρομβοκυττάρωσης δεν έχουν επαρκώς διερευνηθεί.
- Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθεί περισσότερο το εύρημα αυτό.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ:

- Συνολικά μελετήθηκαν 787 ασθενείς, 323 με λεμφικές και 464 με επιθηλιακές νεοπλασίες (53% άνδρες) διάμεσης ηλικίας 61 ετών (όρια 14-91) οι οποίοι είχαν ενεργό νόσο και δεν ελάμβαναν αιτιολογική θεραπεία τη στιγμή της αιμοληψίας, με εξαίρεση τους ασθενείς με Ca προστάτη (Πίν. 1).
- Καταγράφηκαν σε βάση δεδομένων η γενική αίματος, επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, αιματολογικές παράμετροι και ειδικές για την κάθε νόσο προγνωστικοί παράγοντες.
- Έγινε σύγκριση των ανωτέρων παραμέτρων μεταξύ ασθενών που παρουσίαζαν και ασθενών που δεν παρουσίαζαν θρομβοκυττάρωση στο σύνολο των ασθενών και σε επιμέρους υπο-ομάδες ασθενών με κολοορθικό καρκίνο, καρκίνο μαστού και NSCLC.

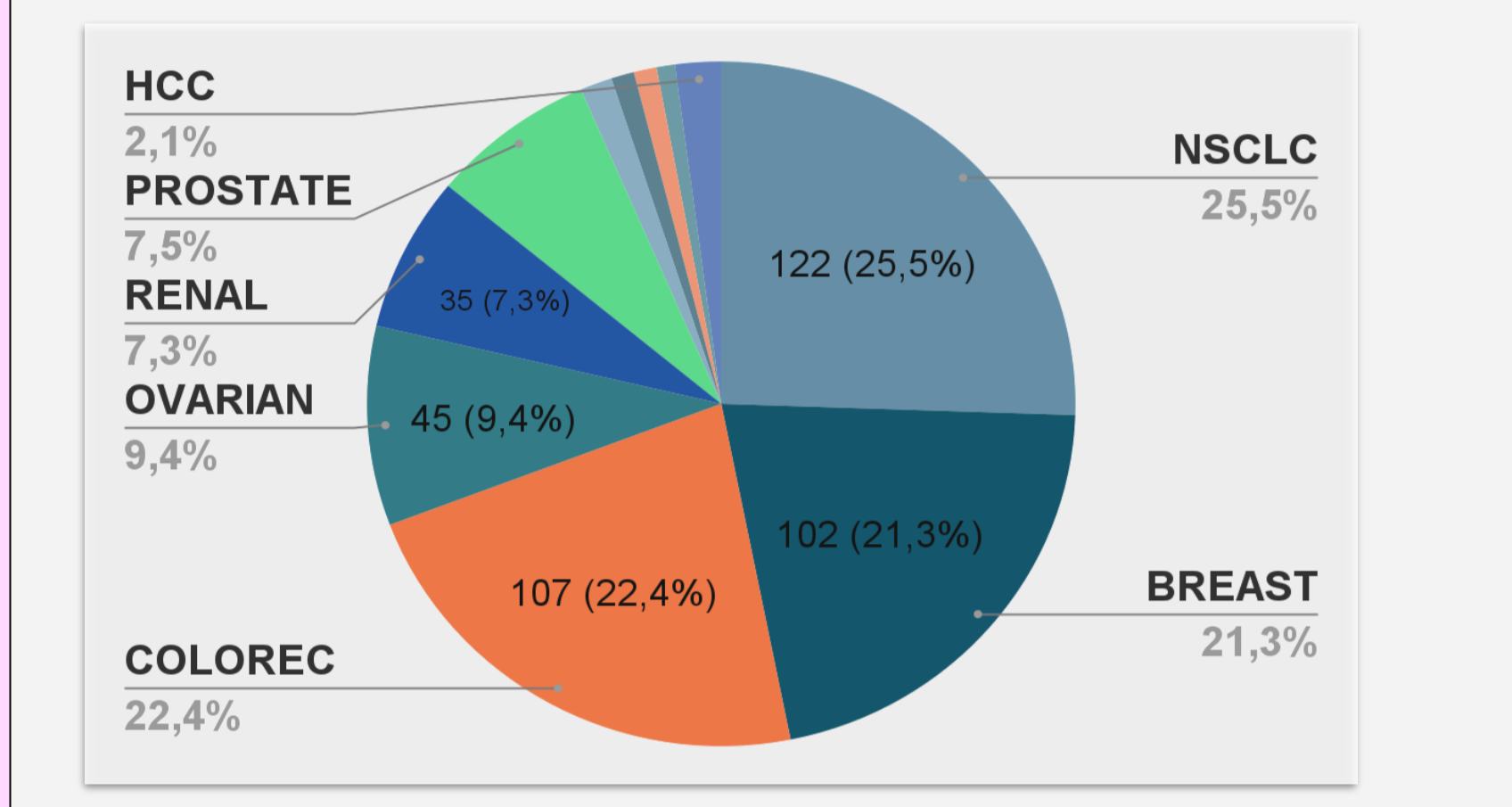
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- Θρομβοκυττάρωση παρατηρήθηκε σε 84 ασθενείς (18.1%) με επιθηλιακής αρχής νεοπλασία και 61 ασθενείς (18.9%) με λεμφικής αρχής νεοπλασία. Η κατανομή στα δυο φύλα ήταν παρόμοια.
- Διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ αριθμού αιμοπεταλίων και ηλικίας ( $r=-0.177$ ,  $p<0.001$ ) με θρομβοκυττάρωση να εμφανίζεται συχνότερα σε μικρότερες ηλικίες (31.3% σε ασθενείς ηλικίας κάτω του μέσου όρου και 22% σε ασθενείς ηλικίας άνω του μέσου όρου).
- Πιο συχνά παρατηρήθηκε σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο και Λέμφωμα Hodgkin (Πίνακας 2).
- Σε ασθενείς με επιθηλιακής αρχής νεοπλασίες διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ αριθμού αιμοπεταλίων και λευκών αιμοσφαιρίων ( $r=0.489$ ,  $p<0.001$ ), πιθανά στα πλαίσια αυξημένης φλεγμονώδους αντίδρασης, καθώς και μεταξύ αιμοπεταλίων και αιμοσφαιρίνης ( $r=0.697$ ,  $p<0.001$ ) αν και η μέση τιμή αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με θρομβοκυττάρωση (Hb=11.3) δεν απείχε αρκετά από τη μέση τιμή αιμοσφαιρίνης ασθενών χωρίς θρομβοκυττάρωση (Hb=12.7). Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα σε μελέτη ασθενών με HL και NHL.
- Παρουσιάζεται πιο συχνά σε ασθενείς με σταδίου 2 και 3 με λεμφικής αρχής νόσο (Πίνακας 3) και σταδίου 4 σε ασθενείς με επιθηλιακής αρχής νόσο (Πίνακας 4).
- **Κολοορθικός καρκίνος:**
  1. Πιο συχνή εμφάνιση θρομβοκυττάρωσης σε γυναίκες (34.2% έναντι 20.6% σε άνδρες) και σε μικρές ηλικίες (31.3% σε ασθενείς ηλικίας κάτω του μέσου όρου και 22% σε ασθενείς ηλικίας άνω του μέσου όρου).
  2. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αριθμού αιμοπεταλίων και CEA ( $r=0.372$ ,  $p<0.001$ ) και ασθενείς με θρομβοκυττάρωση παρουσιάζουν πιο αυξημένες τιμές CEA (μέση τιμή σε ασθενείς με θρομβοκυττάρωση ίση με 5583 και σε ασθενείς χωρίς, 1133).
  3. Η συχνότητα μεταλλάξεων BRAF, KRAS και μικροδορυφορικής αστάθειας δεν ήταν διαφορετικές στους δυο πληθυσμούς.
- **Καρκίνος μαστού:** Θρομβοκυττάρωση παρατηρήθηκε συχνότερα σε πορογενές καρκίνωμα (33.3% έναντι 16.7% και 0% σε άλλους ιστολογικούς τύπους), σε τοπικά προχωρημένη και μεταστατική νόσο και πιο σπάνια σε λεμφαδενική διασπορά (16.7% και 13.3% έναντι 2.2%).
- **NSCLC:** Θρομβοκυττάρωση εμφανίζεται πιο συχνά σε άνδρες (23.2% έναντι 13%).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ:

- Θρομβοκυττάρωση παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο και λέμφωμα Hodgkin και συχνότερα σε προχωρημένη και επιθετική νόσο.
  - Επίσης παρατηρήθηκε συχνότερα σε μικρές ηλικίες. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι οι πιο νεαροί οργανισμοί είναι ικανοί να αντιδράσουν πιο έντονα σε ερεθίσματα (π.χ. έκκριση κυτταροκινών από καρκινικά κύτταρα).
  - Η συσχέτιση της θρομβοκυττάρωσης με αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων θα μπορούσε να οφείλεται σε έντονη φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία προκαλείται από την ίδια τη νόσο (έκκριση κυτταροκινών και φλεγμονωδών μεσολαβητών) ή από την αντίδραση του οργανισμού σε αυτή.
  - Η συσχέτιση της θρομβοκυττάρωσης με την αιμοσφαιρίνη είναι πιθανόν να οφείλεται σε ύπαρξη αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης στα πλαίσια αναιμίας ή και στην ύπαρξη αναιμίας χρόνιας νόσου σε ασθενείς με πιο προχωρημένη και επιθετική νόσο, οι οποίοι εμφανίζουν και πιο συχνά αυξημένα αιμοπετάλια. Η απουσία μεγάλης διαφοράς, παρ' όλα αυτά, στην μέση τιμή αιμοσφαιρίνης στις 2 ομάδες ασθενών ίσως υποδεικνύει ότι δεν είναι ο μοναδικός μηχανισμός αύξησης τιμής αιμοπεταλίων.
- Βιβλιογραφία**  
 Lin R. J., Afshar-Kharghan V., & Schafer A. I. (2014b). Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion. *Blood*, 124(2), 184–187.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-562538>

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗΣ ΑΡΧΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ



ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ

Καρκίνος	Ποσοστό
COLORECTAL	26.17%
BREAST	5.88%
NSCLC	20.56%
HL	24.59%
NHL	15.42%

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΝΑ ΣΤΑΔΙΟ ΝΟΣΟΥ

ΣΤΑΔΙΟ	ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ
ΛΕΜΦΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	18,89%
1	14,86%
2	22,92%
3	22,41%
4	16,13%

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Επέκταση νόσου	ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ
ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗΣ ΑΡΧΗΣ ΝΟΣΟΣ	18,1%
ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ	6,52%
ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ	10%
ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΗ ΔΙΑΣΠΟΡΑ	12,64%
ΑΠΟΜΑΚΡΥΣΜΕΝΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	23,74%





Ά.Αδραμερινά, Μ.Βουσβούκη, Μ.Ζιάκα, Χ.Γκιμπριξής, Σ.Γέρου, Α.Τέλη, Μ.Οικονόμου  
Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Α.Π.Θ, Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκης

### Σκοπός

Η νόσος von Willebrand (vWD) είναι η πιο συχνή κληρονομούμενη αιμορραγική διαταραχή, χαρακτηριζόμενη από αιμορραγικά επεισόδια, κυρίως, από τους βλεννογόνους και, συνηθέστερα, επί επεμβατικών πράξεων. Έχουν αναγνωριστεί πολλοί υπότυποι της νόσου, ενώ, ο αιμορραγικός φαινότυπος των ασθενών ποικίλλει.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η περιγραφή της εμπειρίας ενός Παιδιατρικού Κέντρου Αναφοράς στη διάγνωση, παρακολούθηση και διαχείριση ασθενών με vWD.

### Μέθοδος

Μελετήθηκαν αναδρομικά ιατρικοί φάκελοι παιδιών και εφήβων με vWD. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία, ο τύπος της νόσου, ο τρόπος διάγνωσης, τα αιμορραγικά επεισόδια και η αντιμετώπιση αυτών.

Αιμορραγικές εκδηλώσεις	Αριθμός ασθενών (%)
Ρινορραγία	12 (34,3%)
Μηνορραγία	3 (8,6%)
Εκχυμώσεις	3 (8,6%)
Ουλορραγία	1 (2,9%)

Πίνακας 1. Αιμορραγικές εκδηλώσεις παιδιατρικών ασθενών

### Αποτελέσματα

Στη μελέτη έλαβαν μέρος **48 ασθενείς**, 26 (54,2 %) εκ των οποίων Αιμορραγικά επεισόδια αναφέρθηκαν σε 35 (72,9%) ασθενείς, με άρρενες. Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση ήταν τα 6,7 έτη (εύρος 1-17 έτη) και ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών 3 έτη (εύρος 1-16 έτη, IQR: 7).

Από το σύνολο των ασθενών:

- ✓ 17 (35,4 %) διεγνώσθησαν με **vWD τύπου 1**
- ✓ 25 (52,1 %) με **vWD τύπου 2**
- ✓ κανένας (0%) ασθενής δε διεγνώσθη με **vWD τύπου 3**, ενώ
- ✓ 6 (12,5 %) ασθενείς εμφάνισαν οριακά μειωμένα επίπεδα παράγοντα von Willebrand και χαρακτηρίστηκαν ως **low vWD**

Η διάγνωση της νόσου έγινε:

- σε 27 (56,3 %) ασθενείς στα πλαίσια γνωστού οικογενειακού ιστορικού,
- σε 12 (25%) λόγω εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων εκτός περιβάλλοντος χειρουργείου
- σε 5 (10,4%) λόγω μετεγχειρητικής αιμορραγίας και
- σε 4 (8,3%) στα πλαίσια τυχαίου εργαστηριακού ελέγχου

16 (45,7%) ασθενείς εμφάνισαν αιμορραγία από περισσότερα από ένα συστήματα, ενώ, σε 19 ασθενείς οι αιμορραγίες αφορούσαν στο ίδιο πάντα σύστημα. (Πίνακας 1)

Το **αιμορραγικό σκορ** εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον τύπο της νόσου ( $p= 0,026$ ), με υψηλότερες τιμές να παρατηρούνται στον τύπο 2.

Σε 21 (43,7%) ασθενείς τα αιμορραγικά συμβάματα αντιμετωπίστηκαν με τρανεξαμικό οξύ, ενώ σε 9 περιπτώσεις χορηγήθηκε, επιπλέον, συμπύκνωμα του ελλείποντα παράγοντα.

Κατά την περίοδο της παρακολούθησης, συνολικά, 13 (27,1%) ασθενείς υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση - στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (76,9%) ελάσσονος αιμορραγικού κινδύνου.

Μετεγχειρητικά συμβάματα περιγράφησαν σε 2 (4,1 %) περιπτώσεις, και αφορούσαν εμμένουσα αιμορραγία μετά από εξαγωγή οδόντων.

### Συμπεράσματα

- ✓ Τα αιμορραγικά συμβάματα σε παιδιατρικούς ασθενείς με vWD είναι περιορισμένα, προφανώς, λόγω απουσίας βαριάς μορφής του νοσήματος στον ελληνικό πληθυσμό.
- ✓ Τα συμβάματα είναι εύκολα διαχειρίσιμα και δεν αποτελούν τη συνήθη αφορμή της διάγνωσης.
- ✓ Η έγκαιρη διάγνωση παραμένει απαραίτητη για την άμεση εφαρμογή θεραπείας σε περίπτωση ανάγκης και, κυρίως, για τη σωστή περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών.





I. Βασιλόπουλος<sup>1,2,3</sup>, Α.Κουραμπά<sup>1</sup>, Α.Βαρακλιώτη<sup>1</sup>, Η.Κωνσταντίνου<sup>2</sup>, Α.Ζάννου<sup>1</sup>, Β. Αλετράς<sup>3</sup>, Δ. Νιάκας<sup>3</sup>, Ο.Κατσαρού<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Αιμοδοσία και Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, ΓΝΑ «Λαϊκό», <sup>2</sup> Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών , ΓΝΑ «Λαϊκό» , <sup>3</sup>Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ

Η νόσος von Willebrand (VWD) αποτελεί την πιο συχνή συγγενή αιμορραγική διαταραχή και οφείλεται σε ποσοτική ή ποιοτική διαταραχή του παράγοντα VWF. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής (ΣΥΠΖ) σε ενήλικες ασθενείς με VWD καθώς και η διερεύνηση των επιμέρους παραγόντων που την επηρεάζουν (δημογραφικών, κοινωνικών, οικονομικών και κλινικών) αλλά και η σύγκριση των αποτελεσμάτων μας με το γενικό πληθυσμό της Ελλάδας.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων ΓΝΑ «Λαϊκό» και συνολικά συμμετείχαν 127 ενήλικες ασθενείς με VWD. Η εκτίμηση της ΣΥΠΖ πραγματοποιήθηκε με αυτοσυμπλήρωση από τους ασθενείς των ερωτηματολογίων SF-36 και EQ-5D-5L. Ως εργαλείο εκτίμησης του κλινικού φαινοτύπου της νόσου έγινε χρήση του BAT score (Bleeding Assessment Tool) της ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis). Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS 22.0.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 40 έτη (28-52 έτη).
- 74,8% των ασθενών ήταν γυναίκες και οι μισοί περίπου των συμμετεχόντων έπασχαν από ελαφριά μορφή της νόσου.
- Το 85,8% είχε κάποιο αιμορραγικό επεισόδιο κατά τη διάγνωση, όλοι σχεδόν λάμβαναν κάποια θεραπεία ενώ ένα ποσοστό της τάξης του 7,1% είχε αρνητικό οικογενειακό ιστορικό.
- Η πλειονότητα δεν είχε Συν-νοσηρότητες.
- Στους Πίνακες 2,3 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα του δείγματος μας για την Κλίμακα SF-36, EQ-5D και το BAT Score.

Παραμετρική	Αριθμός (n)	Ποσοστό (%)	Ομάδα αίματος N (%)
Άνδρες	32	25,2	A 33 (26,0)
Γυναίκες	95	74,8	AB 10 (7,9)
<b>Τύπος</b>			B 4 (3,1)
1	78	61,4	O 80 (63,0)
2	41	32,3	
3	8	6,3	
<b>Λήψη Θεραπείας</b>			
Βαρύτητα*			Όχι 2 (1,6)
Μέση	36	28,3	Ναι 125 (98,4)
Ελαφριά	66	52,0	
<b>Συν-νοσηρότητες</b>			Όχι 87 (68,5)
Υπότυπος τύπου 2			Ναι 40 (31,5)
2A	27	65,9	
2M	1	2,4	
2N	3	7,3	
NA	10	24,4	
<b>Οικογενειακό ιστορικό</b>			Όχι 9 (7,1)
Επίπεδο μόρφωσης			Ναι 77 (60,6)
Έως Λύκειο ή Ιδ. Σχολή	47	37,0	Άγνωστο 41(32,3)
> AEI	80	63,0	Ναι 109 (85,8)
			Όχι 18 (14,2)

\*Ελαφρία: VWF:RCO 30–50 U dL<sup>-1</sup> ή/και FVIII:C 40–60 U dL<sup>-1</sup>. Μέσης: VWF:Ag 10–30 U dL<sup>-1</sup>, ή/και VWF:RCO 10–30 U dL<sup>-1</sup>, ή/και FVIII:C 20–40 U dL<sup>-1</sup>. Βαρία: VWF:Ag ≤ 10 U dL<sup>-1</sup>, ή/και VWF:RCO ≤ 10 U dL<sup>-1</sup>, ή και FVIII:C ≤ 20 U dL<sup>-1</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Castaman, G, et al. Clinical, economic, and health-related quality of life burden associated with von Willebrand disease in adults and children: Systematic and targeted literature reviews. *Haemophilia*. 2023; 29: 411–422. <https://doi.org/10.1111/hae.14655>  
Pappa E, Kontodimopoulos N, Niakas D. Validating and norming of the Greek SF-36 Health Survey. *Quality of life research* : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2005;14(5):1433-8.

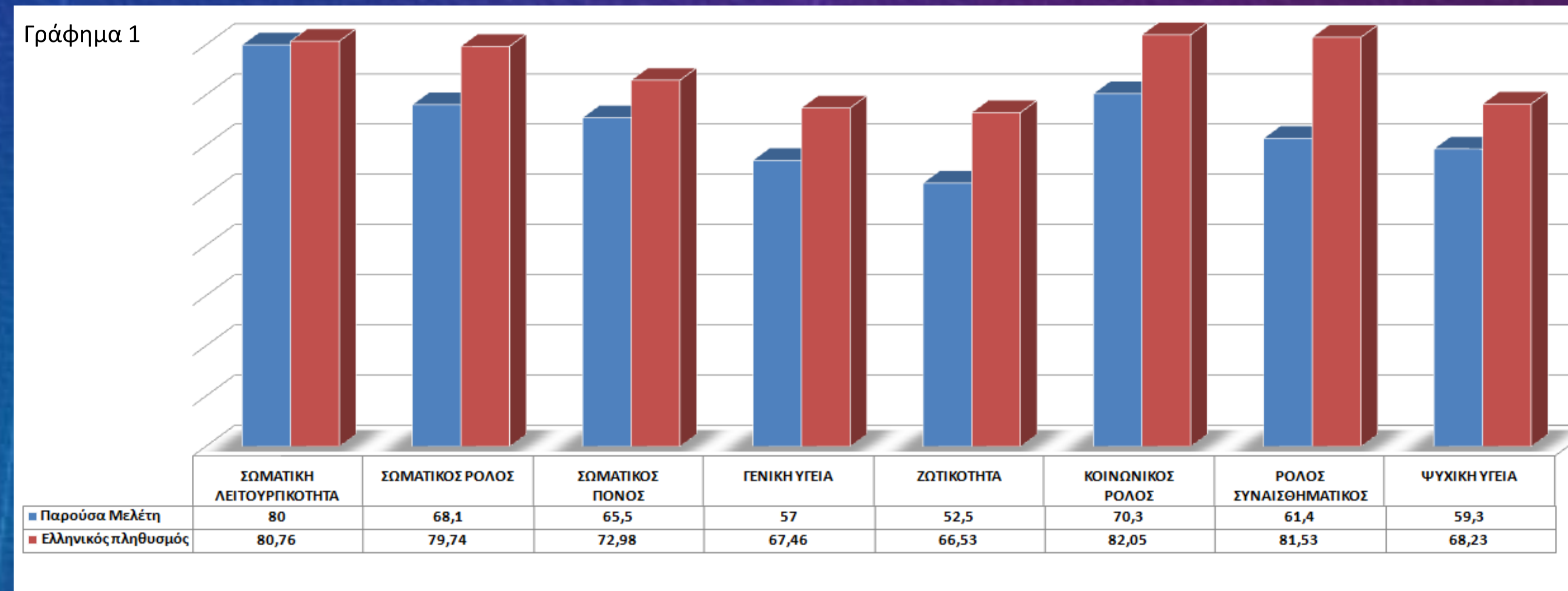
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. Εύρος)
Συνοπτ. Κλίμακα Φυσικής υγείας SF36	20,3	66,9	47,5 (10,4)	-
Συνοπτ. Κλίμακα Ψυχ. Υγείας SF36	14,2	61,8	42,2 (10,9)	-
EQ-VAS	10.0	100.0	76.0 (±17.1)	76.0 (70.0-85.0)
EQ-5D	-0.48	1.0	0.50 (±0.34)	0.49 (0.24-0.85)
BAT-SCORE	0	36	10.2 (±7.6)	8 (5-13)

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα για τις συνοπτικές κλίμακες του SF-36, το EQ-5D και το συνολικό σκορ αιμορραγίας BAT Score. 4 άτομα του δείγματος (3,1%) παρουσίασαν την ελάχιστη τιμή του BAT Score, και 2 άτομα (1,6% του δείγματος) τη μέγιστη τιμή. Η μέση τιμή του σκορ ήταν 10,2 μονάδες (± 7,6). Η μέση τιμή για την Κλίμακα EQ-5D ήταν 0,5, ενώ για την κλίμακα πόνου EQ-VAS η μέση τιμή ήταν 76,0 μονάδες (SD=17,1).

Η βαθμολογία του SF-36, σε όλες τις διαστάσεις, ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με του γενικού πληθυσμού της Ελλάδας, με εξαίρεση τη Σωματική Λειτουργικότητα. Γράφημα 1

Το BAT Score σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με 5 διαστάσεις του ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής SF36 και με το συνολικό σκορ του EQ-5D (συσχετίσεις κατά Spearman). Πίνακες 3,4 .



Διάσταση	Rho (P)
Σωματική Λειτουργικότητα	-0,27 (0,002)
Σωματικός Ρόλος	-0,25 (0,005)
Σωματικός Πόνος	-0,216 (0,015)
Γενική Υγεία	-0,30 (0,001)
Ζωτικότητα	-0,05 (0,593)
Κοινωνικός Ρόλος	-0,12 (0,183)
Συναίσθηματικός Ρόλος	-0,14 (0,118)
Ψυχική Υγεία	-0,09 (0,344)
Συνοπτική Κλίμακα Φυσικής Υγείας	-0,31 (<0,001)
Συνοπτική Κλίμακα Ψυχικής Υγείας	-0,07 (0,464)

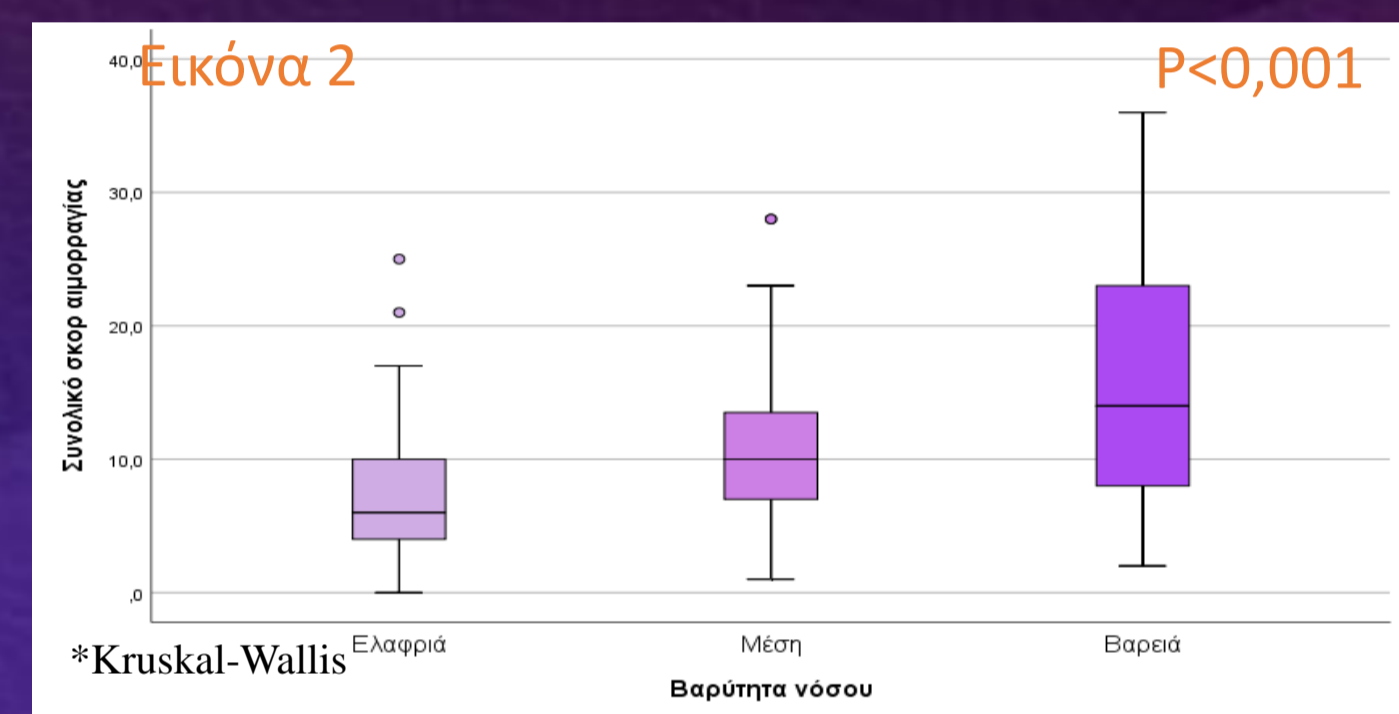
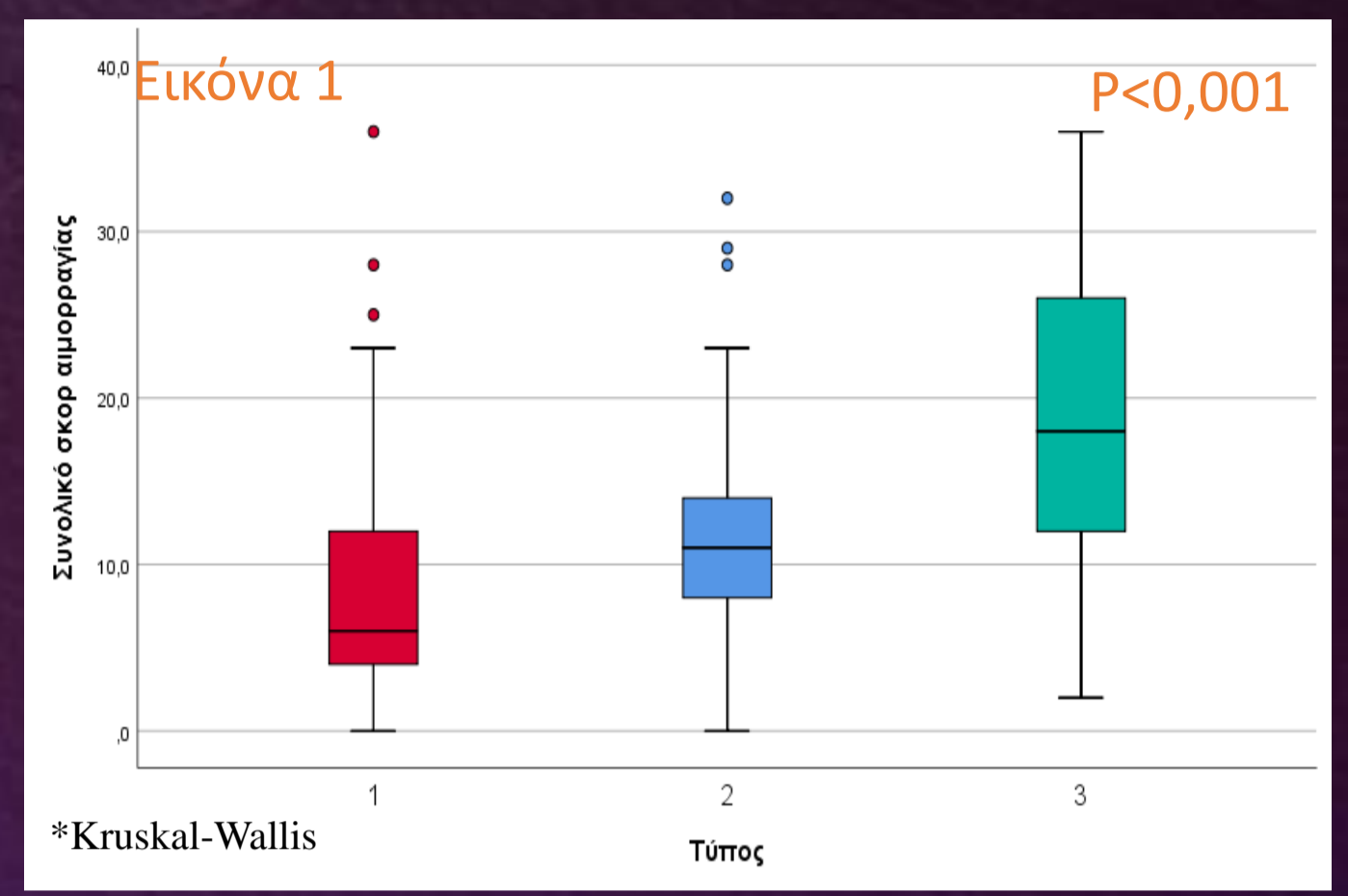
Διάσταση	Rho (P)
EQ-5D	-0,24 (0,007)

Παράγοντας	β+	SE	p-value
Σωματική Λειτουργικότητα			
Ηλικία	-0,52	0,12	<0,001
Εκπαιδευτικό επίπεδο			
Μέχρι Λύκειο (αναφορά)			
Μεταπτυχιακό/Διδακτορικό	12,16	4,0	0,003
Σωματικός ρόλος			
Εκπαιδευτικό επίπεδο			
Μέχρι Λύκειο (αναφορά)			
AEI	15,15	6,90	0,030
Μεταπτυχιακό/Διδακτορικό	43,44	9,78	<0,001
Σωματικός πόνος			
Εκπαιδευτικό επίπεδο			
Μέχρι Λύκειο (αναφορά)			
AEI	14,97	4,79	0,002
Μεταπτυχιακό/Διδακτορικό	28,80	6,61	<0,001
Συνολικό σκορ αιμορραγίας			
Συνολικό σκορ αιμορραγίας	-0,62	0,29	0,033
Γενική υγεία			
Συνολικό σκορ αιμορραγίας	-0,67	0,24	0,005
EQ-5D			
Ηλικία	-0,01	0,002	<0,001

linear regression analysis /stepwise

Διάσταση	Rho (P)
Σωματική Λειτουργικότητα	-0,27 (0,002)
Σωματικός Ρόλος	-0,25 (0,005)
Σωματικός Πόνος	-0,216 (0,015)
Γενική Υγεία	-0,30 (0,001)
Ζωτικότητα	-0,05 (0,593)
Κοινωνικός Ρόλος	-0,12 (0,183)
Συναίσθηματικός Ρόλος	-0,14 (0,118)
Ψυχική Υγεία	-0,09 (0,344)
Συνοπτική Κλίμακα Φυσικής Υγείας	-0,31 (<0,001)
Συνοπτική Κλίμακα Ψυχικής Υγείας	-0,07 (0,464)

Διάσταση	Rho (P)
EQ-5D	-0,24 (0,007)



Μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με τύπο 1 της νόσου και αυτούς με τύπο 2 ή 3 αλλά και σε ασθενείς με ελαφριά μορφή της νόσου σε σχέση με αυτούς που έχουν μέσης ή βαριά μορφή. Εικόνες 1,2

Σύμφωνα με πολυπαραγοντική ανάλυση, διάφορα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά αναγνωρίστηκαν ως σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες της μειωμένης ποιότητας ζωής.

- Το αυξημένο BAT Score βρέθηκε να μειώνει το Σωματικό Πόνο και τη Γενική Υγεία
- Η αύξηση της ηλικίας μειώνει τη Σωματική Λειτουργικότητα, τη Συνοπτική Κλίμακα Φυσικής Υγείας και το EQ-5D
- Το γυναικείο φύλο μειώνει σε μεγάλο βαθμό τη Ζωτικότητα (κατά 8,3 βαθμούς).
- Το αυξημένο μορφωτικό επίπεδο ήταν ένας προγνωστικός παράγοντας βελτιωμένης ποιότητας ζωής, επηρεάζοντας σε μεγάλο βαθμό σχεδόν όλες τις διαστάσεις του SF36.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η ΣΥΠΖ των ασθενών με VWD βρέθηκε ότι είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.
- Η ηλικία, το φύλο, η τοποθεσία κατοικίας και η αυξημένη βαθμολογία BAT αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες που ασκούν αρνητική επίδραση σε διάφορες διαστάσεις του SF36, ενώ το επίπεδο εκπαίδευσης είχε θετική επίδραση σε πολλές υποκλίμακες του .
- Η μέτρηση της ποιότητας ζωής με τη χρήση των ερωτηματολογίων SF-36 και EQ-5D-5L θα παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την καθημερινή ζωή των ασθενών, την αντίληψή τους για την ευημερία και την υγειονομική τους φροντίδα.