

# Esenciální trombocytémie a další myeloproliferace s trombocytémií v údajích registru pacientů léčených Thromboreductinem® do konce roku 2006

M. Penka<sup>1</sup>, J. Schwarz<sup>2</sup>, T. Pavlík<sup>3</sup>, R. Pytlík<sup>4</sup>, M. Doubek<sup>5</sup>, P. Dulíček<sup>6</sup>, D. Pospíšilová<sup>7</sup>, J. Kisošová<sup>1</sup>, A. Hluší<sup>8</sup>, M. Schützová<sup>9</sup>, O. Černá<sup>10</sup>, Y. Brychtová<sup>3</sup>, T. Szotkowski<sup>8</sup>, Z. Volková<sup>2</sup>, J. Seghetová<sup>11</sup>, V. Vozobulová<sup>9</sup>, I. Hadačová<sup>11</sup>, I. Hochová<sup>11</sup>, J. Voglová<sup>6</sup>, T. Lhoňanová<sup>12</sup>, B. Bubeník<sup>13</sup>, O. Zapletal<sup>1</sup>, M. Vránová<sup>14</sup>, M. Mičaníková<sup>14</sup>, L. Dušek<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

<sup>2</sup> Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, ředitel prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

<sup>3</sup> Institut biostatistiky a analýz MU Brno, přednosta doc. RNDr. Ladislav Dušek, CSc.

<sup>4</sup> I. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

<sup>5</sup> Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

<sup>6</sup> Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky LF UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

<sup>7</sup> Dětská klinika UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

<sup>8</sup> Hemato-onkologická Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.

<sup>9</sup> Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň, přednosta prim. MUDr. Vladimír Koza

<sup>10</sup> Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady Praha, přednosta doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D.

<sup>11</sup> Oddělení klinické hematologie FN Motol, Praha, přednostka prim. MUDr. Ivana Hochová

<sup>12</sup> Krevní centrum FN s.p. Ostrava, přednostka prim. MUDr. Zuzana Čermáková

<sup>13</sup> Krevní centrum s.r.o., Frýdek-Místek, přednosta prim. MUDr. Boris Bubeník

<sup>14</sup> Oddělení klinické hematologie Městské nemocnice Ostrava-Fifejdy, přednostka prim. MUDr. Milena Vránová

**Souhrn:** Od roku 2005 jsou v registru pacientů léčených Thromboreductinem® (anagrelidem) v rámci některých center ČR vedeny údaje o nemocných léčených tímto preparátem od roku 2004. Cílem registru je podchycení léčebných odpovědí při terapii Thromboreductinem® a nežádoucích účinků léku u pacientů s esenciální trombocytémií a dalšími myeloproliferacemi a následná analýza těchto dat. Dalším cílem je možnost podchycení dispozic ke vzniku klinické symptomatologie a komplikací onemocnění. Vedle samotného počtu trombocytů jsou sledovány i další rizikové faktory. V současné době jsou v databázi údaje o 336 nemocných. První analýzy údajů z registru ukazují na to, že anagrelid je velmi efektivní tromboreduktivní látka, jejíž podávání je spojeno s poměrně nízkým výskytem nežádoucích účinků (11,8 %), které jsou nezávažné a obvykle tranzitorní. Poměrně pomalu je dosahováno terapeutického cíle (podle rizikové stratifikace pod 400, respektive pod  $600 \times 10^9/l$  trombocytů), což je patrně dáno málo razantními korekcemi dávek.

**Klíčová slova:** anagrelid – esenciální trombocytémie – myeloproliferace – registr pacientů – Thromboreductin®

## Essential thrombocytemia and other myeloproliferations with thrombocytemia in the data of the register of patients treated with Thromboreductin® till the end of 2006

**Summary:** Since 2005, registers of patients treated with Thromboreductin® (anagrelid) kept by some centres in the Czech Republic have been supplied with data concerning patients whose treatment with this preparation started in 2004. The purpose of the register is to record responses to therapy by Thromboreductin® and adverse events in patients with essential thrombocytemia and other myeloproliferations, and to subsequently analyse the data. Another objective is to detect predisposition to clinical symptomatology and disease complications. Apart from thrombocyte count, additional risk factors are monitored. The database currently contains data for 336 patients. Initial analyses of data from the register point to the fact that anagrelid is a highly effective thromboreductive agent the administration of which is associated with relatively low incidence of adverse events (11.8 %) of mild and usually transitory nature. The therapeutic objective is attained at a relatively slow rate (according to overall stratification under 400 or under  $600 \times 10^9/l$  thrombocytes), which is probably due to insufficient dose adjustment.

**Key words:** anagrelid – essential thrombocytemia – myeloproliferation – register of patients – Thromboreductin®

## Úvod

Esenciální trombocytémie (ET) není onemocněním častým – její četnost činí 0,1–2,5 případů na 100 000 osob [3], ale prokazuje se, že má monoklo-

nální povahu [7,30]. Ke stanovení diagnózy myeloproliferativních chorob je možno použít buď klasifikace PVSG (Polycythemia Vera Study Group) [16] nebo klasifikace WHO [9]. Krité-

ria PCSG nedovolují odlišení ET od dalších myeloproliferativních onemocnění s trombocytémií (MPO-T), tj. časných fází idiopatické myelofibrózy (IMF) a prepolycytemického

stadia polycythaemia vera (PV). Obecně je výhodnější používat těch kritérií, která poskytují detailnější posouzení stavu a podstaty choroby, a dovolují tudíž odhadovat prognózu a zvolit i odpovídající léčebný postup a strategii, přičemž poskytují i odpovídající možnost zhodnocení léčebné odpovědi. V případě MPO-T je vhodné určit ihned v počátku správnou diagnózu. Jednotlivé typy MPO-T se významně liší v prognóze, a nadto lze předpokládat i odlišnou odezvu na léčbu [15, 30]. Právě proto je v případě MPO-T a při zvažování užití anagrelidu k jejich léčbě výhodnější dát přednost klasifikaci WHO, která požaduje vyšetření histologie kostní dřeně [29].

V současné době se stále více dostává do popředí pozornosti vyšetření a průkaz nebo vyloučení mutace V617F Janus kinázy 2 (JAK2), která může být nalézána až u 90 % případů polycythaemia vera, u 34–67 % případů idiopatické myelofibrózy a u 23–57 % esenciální trombocytémie [3]. Tato JAK2 mutace je spojena se ztrátou heterozygoty krátkého raménka 9. chromozomu (9p LOH), kde je lokalizován i gen *JAK2*. Mutace *JAK2*<sup>V617F</sup> je však patrně sekundární aberací, neboť k ní dochází již při klonální hematopoeze [10].

Mutace *JAK2*<sup>V617F</sup> zvyšuje na hematopoetických buňkách citlivost k růstovým faktorům, a tím přispívá ke zvýšené proliferační aktivitě a přežívání buněk. Pacienti se zmíněnou mutací mají agresivnější fenotyp, vyšší výskyt komplikací – především trombotických [24], a je nutno u nich i dříve zahajovat terapii [10]. Průkaz *JAK2* mutace V617F se stává součástí inovace klasifikačních kritérií, jak tomu nasvědčuje i navrhovaná klasifikace ECMP (European clinical, molecular, and pathological) [14]. Jejím nejvýznamnějším hlediskem je vedle histologického nálezu z kostní dřeně právě výsledek *JAK2* mutace.

ET většinou není onemocněním nejen příliš častým, ale ani nijak drama-

tickým, pokud není provázeno závažnými krvácivými nebo trombotickými projevy. K nim jsou disponováni nemocní v závislosti na počtu krevních destiček a také v závislosti na výskytu souběžných predispozičních faktorů. Těmi může být trombofilní či prokrvácivá zátěž nebo zvýšené kardiovaskulární riziko a také, jak se ukazuje a jak již bylo i naznačeno, i přítomnost *JAK2* mutace [17,23,24]. Právě především z důvodu účinné profylaxe vzniku zmíněné klinické symptomatologie indikujeme léčbu nemocných [13].

V případech, v nichž je přítomna v souvislosti s ET či MPO trombocytémie přesahující  $1\ 000 \times 10^9/l$  nebo dochází k nárůstu počtu trombocytů do 2 měsíců o více než  $200 \times 10^9/l$ , a zvláště za výskytu dalšího rizika (viz výše), doporučujeme léčbu vedoucí ke snížení, respektive normalizaci počtu destiček [17,23]. Především u mladších nemocných (< 60 let) s výjimkou těhotných (popřípadě žen reproduktivního věku plánujících otěhotnění) [32] může být lékem volby anagrelid – zejména pro svůj selektivní účinek na redukci zvýšeného počtu krevních destiček [1,2]. Většinou se začíná dávkou 1,0–1,5 mg denně, rozdělenou do 2 až 3 dávek a efekt snížení destiček se dostavuje zpravidla v době 1 až 3 týdnů [22]. V této době mohou být také nejčastěji pozorovány nejobvyklejší nežádoucí vedlejší projevy léčby. Průměrná dávka léku při zavedené léčbě může činit asi 2,0 až 2,5 mg denně, přitom se nedoporučuje překračovat denní dávku 5 mg.

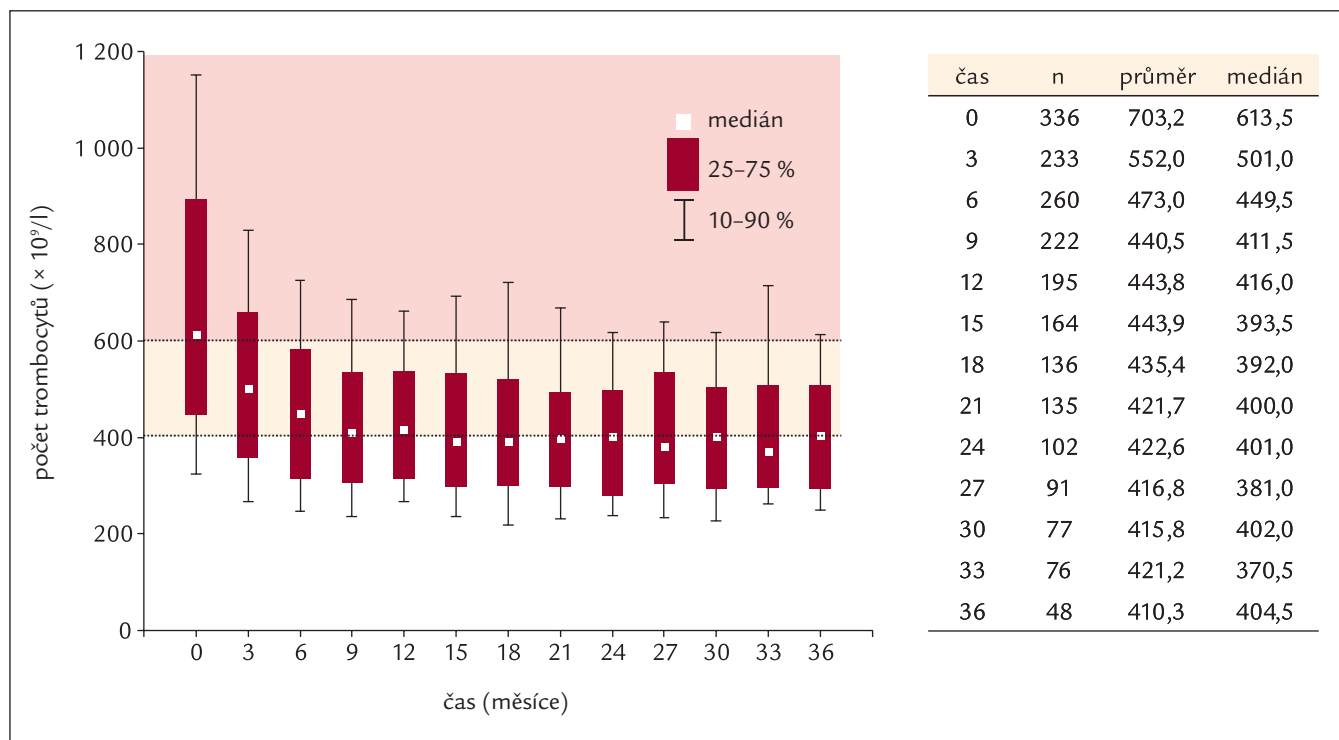
U pacientů, u nichž je to nutné, lze léčbu anagrelidem kombinovat, a to s interferonem [6] či hydroxyureou [4], čímž se dosáhne možnosti redukce dávky obou léků oproti dávce léku při monoterapii každým z nich. V některých případech je vhodné kombinovat léčbu cytoreduktivní, respektive tromboeduktivní s léčbou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) [11]. Jedná se o případy s počtem destiček od 600 do  $1\ 000$ , popř.  $1\ 200 \times 10^9/l$ , u nichž se zvyšuje riziko trombózy

a/nebo riziko kardiovaskulární – tedy hrozba tepenné trombózy (kardiaci, pacienti s cévním onemocněním mozku apod) a mikrovaskulární trombózy. V daných případech je však nutno vyloučit možnou současně se vyskytující prokrvácivou dispozici – ať již z důvodu choroby samotné nebo náchyllosti spojené s výskytem jiné choroby či patologického stavu (např. získaný von Willebrandův syndrom). Aspekt opatrnosti současného podávání ASA či jiných antitrombocytárních léků (thienopyridiny, nesteroidní antiflogistika apod) je umocněn i přítomností funkční poruchy krevních destiček u nemocných s trombocytémií, které se klinicky manifestují především při počtu destiček nad  $1\ 200 \times 10^9/l$ . Tento fenomén popisuje velmi trefně známý Michielsův model „doutníku a klínu“ [15,23].

Je dobře známo, že z nežádoucích účinků léčby anagrelidem jsou nejčastějšími bolesti hlavy (až u 30 % nemocných), průjem (15 %) a palpitace (11 %). Dále se však mohou objevovat také slabost, otoky, nauzea a bolest břicha, flatulence, zvracení, horečka, rash, závrať, dušnost, bolest na hrudi, anorexie, tachykardie, faryngitida, malátnost, kašel, parestezie, bolesti zad, svědění, dyspepsie, chřipkové obtíže a dehydratace. Většina obtíží přichází v úvodu terapie a většinou docela rychle a spontánně ustupuje [13].

V důsledku podávání anagrelidu nebyly za více než 15 let jeho používání pozorovány ani kancerogenní ani leukemogenní účinky. Teratogenní účinky nejsou známy, ale v pokusech na krysách byly zjištěny reprodukční poruchy, a tak i přesto, že účinek anagrelidu je druhově specifický, nedoporučuje se jej podávat těhotným ženám [28].

Ke kontraindikacím anagrelidu patří podávání tohoto léku kardiakům (NYHA IV, resp. III), u nemocných s jaterním (jaterní transaminázy zvýšeny 5krát proti normálním hodnotám) a ledvinným selháním (clearance endo-



Graf 1. Vývoj počtu trombocytů v čase u celého souboru pacientů.

genního kreatininu pod 30 ml/min). V souvislosti s podáváním anagrelidu je tedy nutné sledovat vedle počtu trombocytů i renální a jaterní parametry a v rámci objektivního vyšetření tlak krve a srdeční frekvenci. U starších nemocných je nutno zvažovat prospěch a riziko. U dětí naopak by dle dosavadních zkušeností neměly být zásadní rozdíly proti dospělým.

Lékové interakce nejsou známy, pokusy na zvířatech ale nevylučují možnost zvyšování účinku heparinu při jeho současném podávání.

V současné době je diagnostika a léčba na pracovištích, na nichž je v ČR poskytována péče nemocným s ET, respektive Ph negativními MPO-T, z hlediska základních přístupů více méně sjednocena. Nemálo k této situaci přispívají aktivity pracovní skupiny, která se problematikou MPO-T v naší zemi zabývá. Byla vydána doporučení diagnostických a terapeutických postupů u ET a MPO-T [17,23] a zorganizování sběru dat a vyhodnocování výstupů registrační databáze prezentované v tomto článku [18].

Registr pacientů léčených Thromboreductinem® je k dispozici od roku 2005. I když se původně zaměřoval na nemocné léčené Thromboreductinem®, je dnes rozšiřován i na nemocné s ET léčené jiným způsobem, nebo aktuálně neléčené. Do registru se dostávají i nemocní s jinými diagnózami v rámci Ph negativních MPO-T, ať již s původním podezřením na ET, či bez něj. V minulém roce byla podána informace o výstupech analýzy sbíraných dat a tato práce na ni navazuje [18].

### Soubor nemocných

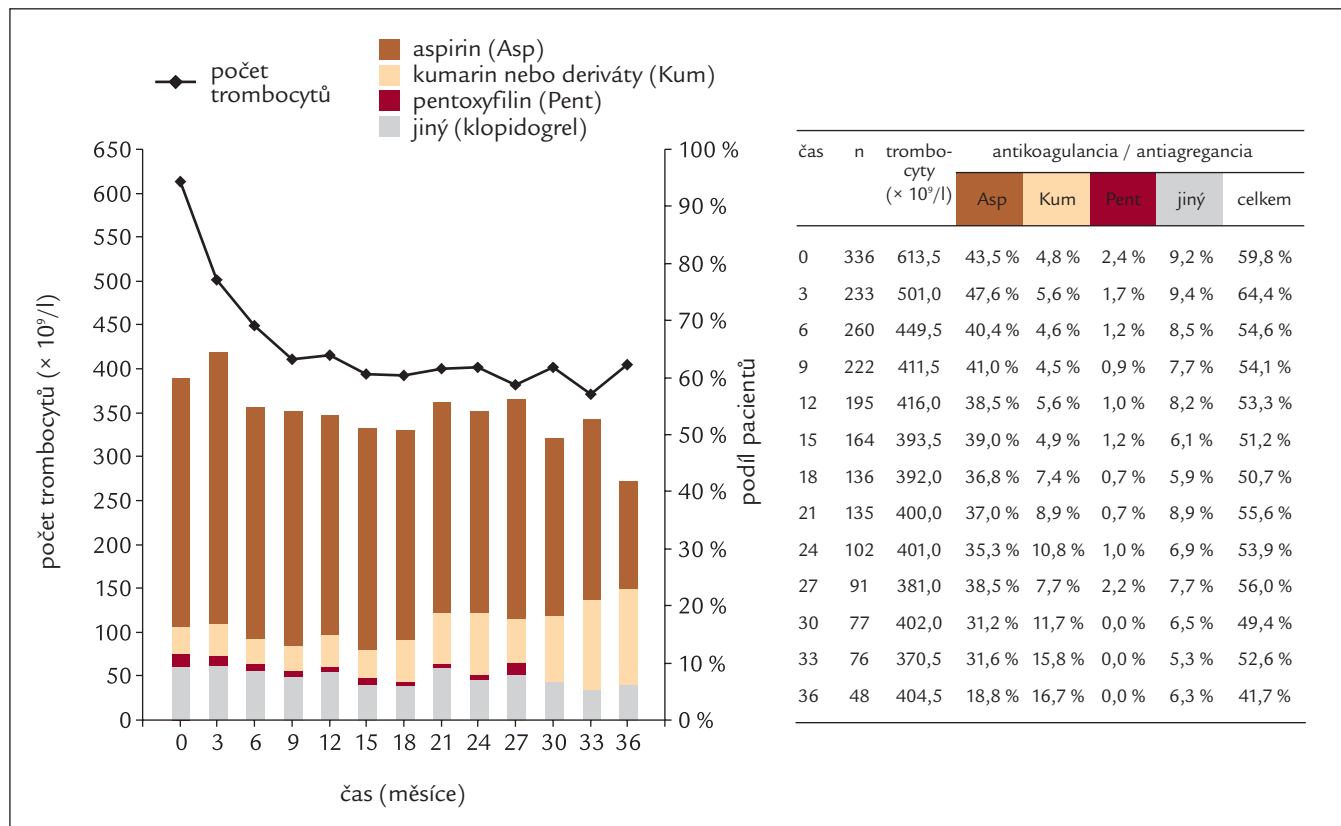
V současné době jsou v databázi registru údaje o 336 nemocných. Z toho 274 pacientů má ET, 25 IMF a 24 PV. V souboru jsou i 3 nemocní s chronickou myeloidní leukémií a 10 nemocných s jinou diagnózou. Dvoutřetinovou většinu tvoří ženy, věková stratifikace se pohybuje nadpoloviční většinou ve věkovém rozpětí 40–60 let. 271 pacientů bylo před započítáním léčby anagrelidem předléčeno, u 65 (asi 20 %) nemocných byl anagrelid užit jako primární tromboreduktivní léčba.

### Výsledky a jejich interpretace

K poklesu průměrného počtu krevních destiček pod hranici  $400 \times 10^9/l$  dochází od 15. měsíce léčby, přičemž hranici  $450 \times 10^9/l$  nepřesahuje počet destiček již od 6. měsíce. V daných obdobích činí dávka anagrelidu 2 mg, kdežto do 6. měsíce jen 1,5 mg (graf 1), naopak od 6. měsíce činí medián dávky po celou dobu dalšího sledování 2 mg.

V souvislosti se sledováním vývoje poklesu počtu krevních destiček pozorujeme prudší pokles u nemocných nepředléčených, a to především od počátku léčby do 3 měsíců jejího trvání. Poté je pokles méně strmý a kolísání je zcela závislé na dávce léku, což také potvrzuje tendence k mírně výraznějšímu kolísání počtu trombocytů v závislosti na častější úpravě dávky léku u nepředléčených nemocných ( $365\text{--}480 \times 10^9/l$  u předléčených,  $365\text{--}565 \times 10^9/l$  u nepředpečených), graf 1.

Analyzujeme-li léčbu z hlediska kombinační terapie, pak je její nejvýznamnější součástí užití kyseliny acetylsalicylové, je podávána 1/3 až



Graf 2. Počet trombocytů a léčba antikoagulancii a antiagregancii.

3/4 nemocných. Není tedy automatickou součástí léčby, jak to uvádějí někteří jiní autoři [7]. Je tomu tak z důvodů předcházení krvácivým projevům u nemocných, u nichž by je právě nasazení antiagregační léčby mohlo způsobit (např. nemocní se sekundárním von Willebrandovým syndromem) [17]. Celkové zastoupení kombinovaných léčebných postupů včetně podávání antikoagulantů (warfarin) kolísá mezi 41,7 až 64,4 % všech nemocných, což odpovídá potřebám vyplývajícím z klinických požadavků (prodělané trombózy či mikrovaskulární poruchy).

Antikoagulační léčba warfarinem, jak ukazuje graf 2, představuje u nemocných sice menší, ale nikoliv bezvýznamnou součást léčby a její podíl se postupem času zvyšuje, což je pochopitelné nejen s ohledem na sčítání příhod, pro něž je podáván, ale i s ohledem na stárnutí populace a její narůstající nemocnost, která si také může indikaci warfarinu vynutit.

Co se týká souběžné cytoredukční léčby, pak je současné podávání hydroxyurey nejčastější, zatímco interferon představuje menšinový podíl kombinované léčby. Ani toto zjištění nepřekvapuje, vezmeme-li v potaz, že nárůst podílu souběžné léčby také postupuje spolu s časem, a tudíž i narůstajícím věkem nemocných.

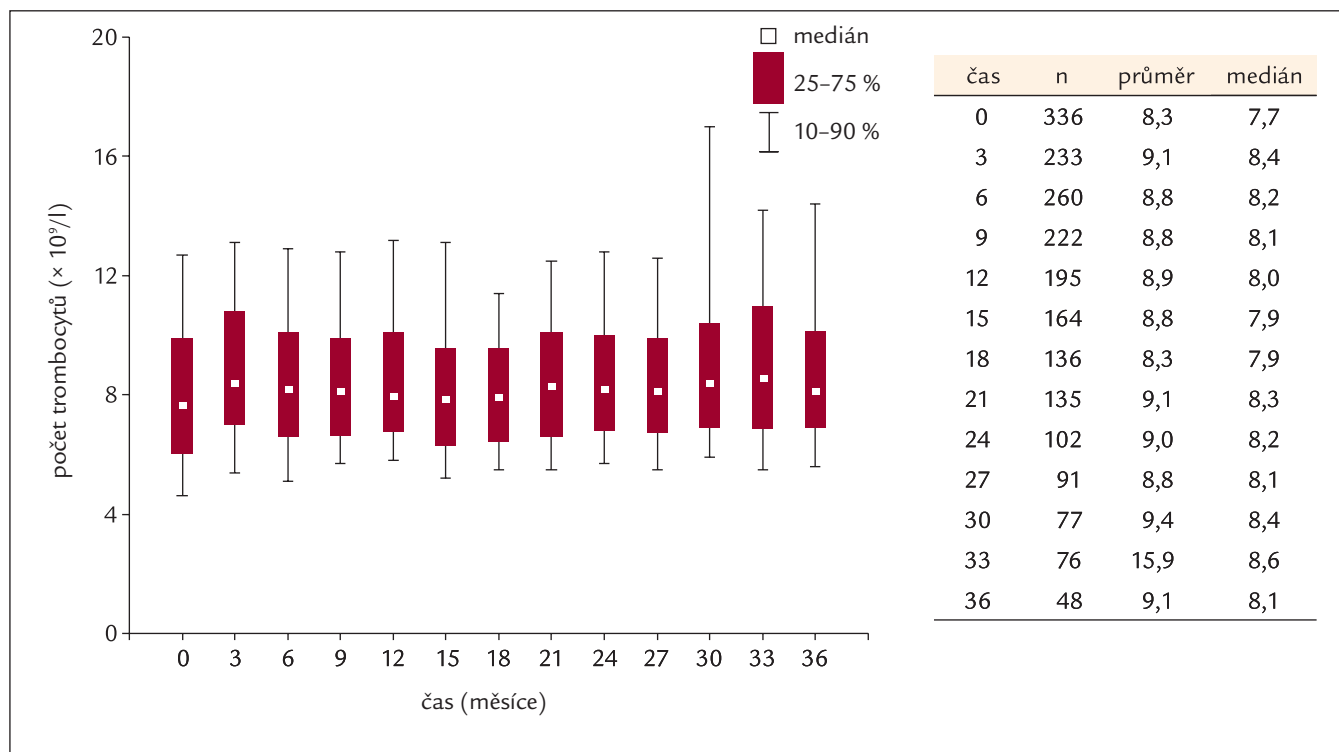
Ze 3 analyzovaných chorob MPO je ET léčena kombinovanou léčbou v nejnižším procentu (23 %) na rozdíl od CIMF (40 %) či PV (46 %).

Významným sledovaným ukazatelem léčby je kolísání počtu bílých krvinek. V této souvislosti lze s uspokojením konstatovat, že medián jejich počtu kolísá v celém intervalu sledování mezi  $7,7\text{--}8,6 \times 10^9/l$  a průměr od  $8,3$  do  $9,4 \times 10^9/l$  s výjimkou hodnoty průměru ve 32. sledovacím měsíci, v němž ojediněle vystupuje k vyšší hodnotě ( $15,9 \times 10^9/l$ ). K poklesu leukocytů k hodnotám nutícím upravit nebo změnit léčbu za celou dobu sledování a léčby anagrelidem

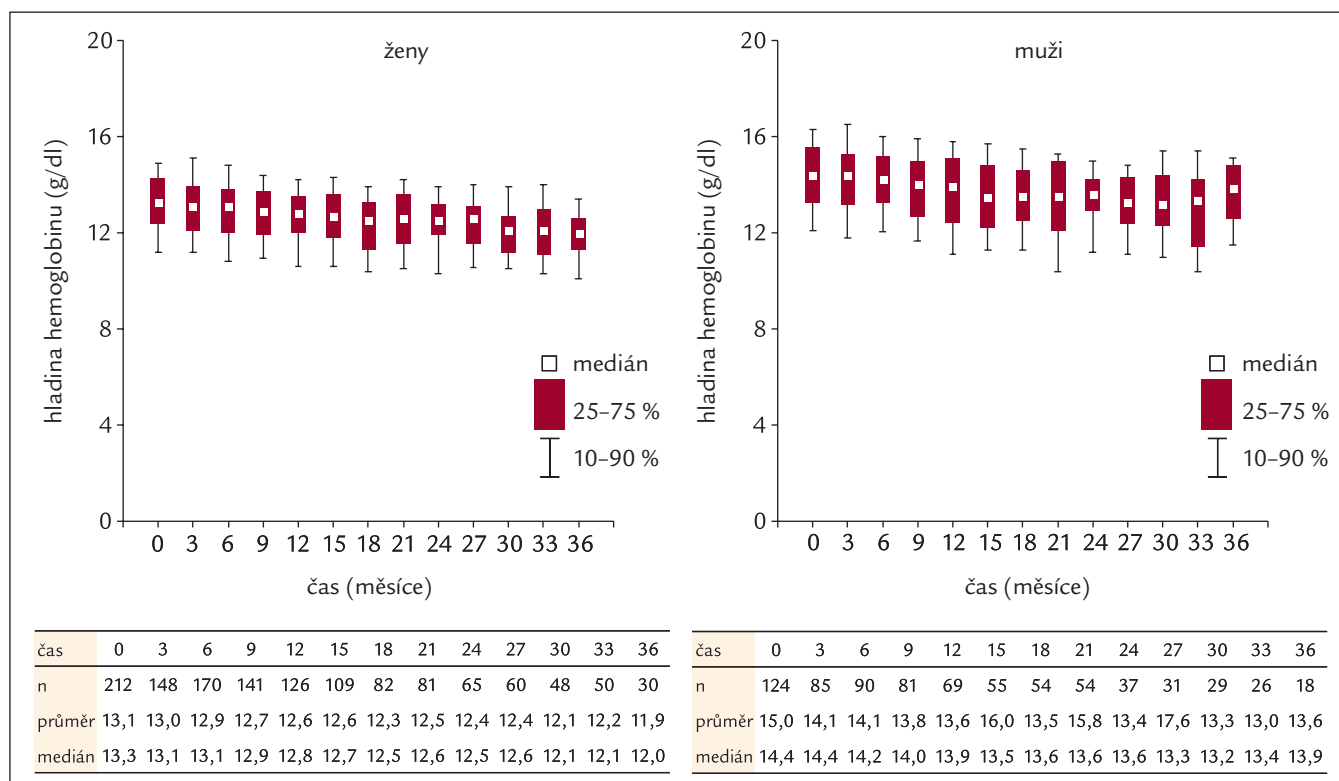
(včetně jeho kombinace s hydroxyureou) nedochází (graf 3).

Se zvláštní pozorností byla prováděna analýza kolísání hodnoty hemoglobinu v čase sledování a i zde je možno říci, že ani jeho hodnota nedosahovala subnormálních hodnot mediánu či průměru, a to ani u žen, ani u mužů, u nichž však byly zaznamenány hraniční hodnoty mediánu v pozdních měsících – 27. až 33. měsíc – sledování nemocných (graf 4).

Ze sledovaných „bezpečnostních“ parametrů stavu jater a ledvin – tedy hodnot AST, ALT a kreatininu – jsme u jaterních testů po celou dobu sledování zjišťovali pouze nízké procento výskytu nadnormálních hodnot. V případě kreatininu jsme pozorovali zvyšování procenta patologického nálezu s postupem času sledování nemocných, aniž by byly zaznamenány parametry svědčící pro selhání ledvin či vynucujících si změny nebo úpravy léčby.



Graf 3. Kolísání bílých krvinek.

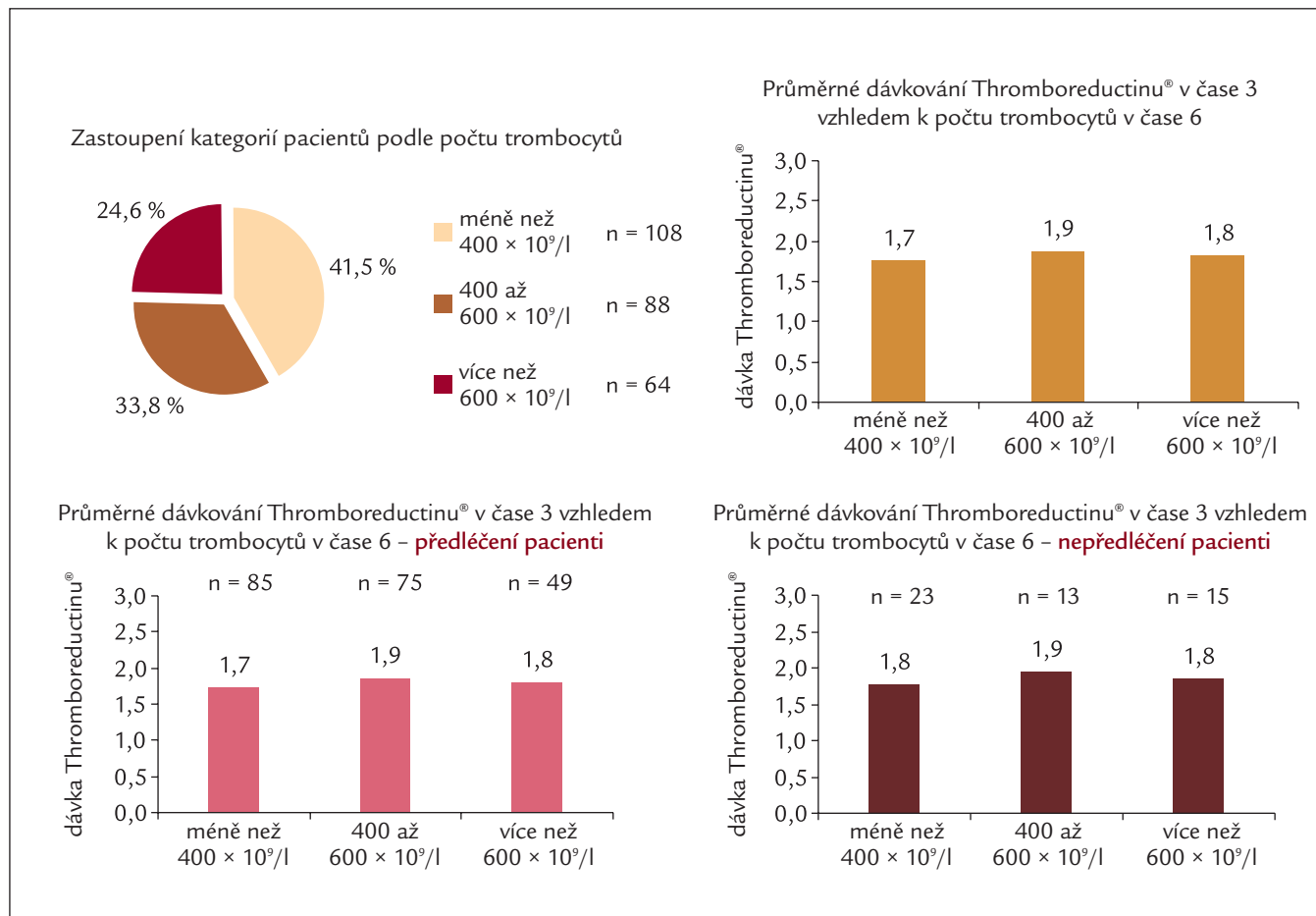


Graf 4. Hladina hemoglobinu v čase rozděleně u žen a mužů.

Pokud se týká celého spektra sledovaných parametrů, z klinických rizik jsme sledovali výskyt hypertenze, hyperlipidemie, obezity a také přiznání

kouření cigaret a z klinických projevů výskyt dosud prodělané hluboké žilní trombózy, krvácení, kardiovaskulárních projevů. Z laboratorních ukaza-

telů byla pozornost soustředěna na JAK2<sup>V617F</sup> mutaci, homocystein, inhibitory krevního srážení (antitrombin – AT, protein C – PC, protein S – PS),



Graf 5. Charakteristika pacientů vzhledem k počtu trombocytů v čase 6 měsíců od začátku terapie.

trombofilní mutace (Leidenská mutace faktoru V – FVL, mutace protrombinu 20210A – PT20210A), hladinu fibrinogenu (Fbg) a faktoru VIII a IX plazmatického systému krevního srážení (F VIII, resp. F IX), lupus antikoagulans (LA), antikardiolipinové protilátky (ACLA) a anti-β<sub>2</sub>-glykoprotein I.

Zatímco klinické údaje jsou vyplněny takřka stoprocentně, úplnost vyplnění laboratorních parametrů velmi kolísá. I přesto je vyplnění požadovaných parametrů takřka dvojnásobné v porovnání s předchozí analýzou z loňského roku. Necelých 50 % tvoří nemocní sledovaní první rok, celková doba sledování činí pak 66 měsíců.

Z vyhodnocení vyplývá, že z klinických ukazatelů choroby jsou nejčastějšími kardiovaskulární projevy postihující 22,3 % sledovaných. Venózní tromboembolizmus byl zachycen u 19,3 % a krvácení u 8,9 % nemoc-

ných. Zároveň však byla až u 28,6 % pacientů pozorována hypertenze, u 19,9 % nadváha a 14,3 % pacientů nepopíralo kouření cigaret. JAK2<sup>V617F</sup> mutace byla vyšetřena u třetiny (31,5 %) sledovaných pacientů a nalezena byla u poloviny vyšetřených osob.

Z dalších výsledků je zajímavým nálezem zvýšení hladiny homocysteinu, které může přispívat ke zvýšení pohotovosti k tepenné a žilní trombóze u 52,4 % všech vyšetřených, což činí 14,8 % z celkového počtu sledovaných. Relativně vysoký (asi 50 %) je i výskyt zvýšené hladiny faktoru VIII (přítěžující rizikový faktor trombózy) a defektu proteinu S (nezávislý rizikový faktor trombózy), jichž zvýšená hodnota se v obou případech vyskytuje u asi 13 % vyšetřených. FVL byl vyšetřen u více než 60 % všech nemocných a jeho výskyt byl zaznamenán u asi 10 % vyšetřených pacientů. Relativně

překvapivé je, že i když byl antitrombin i protein C vyšetřen u asi 60 % všech pacientů, defekt těchto inhibitorů byl prokázán v případě AT u 1,4 %, v případě PC dokonce jen u 0,6 % nemocných. Tyto výsledky svědčí pro to, že musí existovat další dispozice ke vzniku především trombotické symptomatologie. Celkový počet rizikových faktorů byl hodnocen také z hlediska kumulace faktorů u jednotlivých nemocných. Jeden rizikový faktor neslo přitom 26,8 % nemocných, 2 (24,1 %), 3 (14,9 %), 4 (6,8 %), 5 (3,9 %), 6 (1,5 %), 7 (1,2 %), a dokonce 8 (0,3 %) nemocných. Z tohoto pohledu se dá označit vznik klinických komplikací u nemocných za vcelku nepřilíš vysoký.

Shora byl rozebírán problém dávkování anagrelidu. Na tomto místě bychom se k němu vrátili z hlediska účinku na počet trombocytů. Rozčle-

nění souboru dle počtu trombocytů tvoří více méně stejnoměrné zastoupení nemocných s počtem destiček pod  $400 \times 10^9/l$ , dále s hodnotou kolísající mezi  $400-600 \times 10^9/l$  a konečně s počtem nad  $600 \times 10^9/l$ . Asi nepřekvapí, že u nemocných s dosažením poklesu počtu destiček do 3 měsíců od začátku léčby pod  $400 \times 10^9/l$  je dávka anagrelidu nejvyšší (1,5 mg/den), pak se postupně ve zmíněných stratifikačních skupinách snižuje. Skupina s počtem destiček  $400-600 \times 10^9/l$  byla léčena v průměru 1,3 mg anagrelidu denně, skupina nemocných s hodnotou nad  $600 \times 10^9/l$  dostávala v průměru pouze 1,0 mg denně. V dalším průběhu (6. měsíc) narůstal (v souladu s očekáváním) podíl nemocných s počtem destiček pod  $400 \times 10^9/l$  (41,5 %) a zároveň i dávka v jednotlivých skupinách dle počtu destiček (1,7 ... 1,9 ... 1,8 mg/den – viz graf 5). Je tedy patrné vyrovnávání dávek v jednotlivých skupinách nemocných s dosahováním rozdílného počtu destiček – a to dokonce jak ve skupině předléčených, tak i nepředléčených pacientů. V další době sledování byla pozorována setrvalá tendence zvyšování dávky anagrelidu zejména – jak se dalo očekávat – ve skupině s počtem destiček nad  $600 \times 10^9/l$ , kde dosahuje hodnoty 2,6 mg anagrelidu na 24 hod. Tento trend se dále prohlubuje se zvýšením průměrné dávky anagrelidu (2,5 mg/den) i u nemocných s hodnotami destiček mezi 400 až  $600 \times 10^9/l$ , a to i ve 12. měsíci sledování. Zmíněnou strategii lze označit za velmi pozvolné navyšování dávek anagrelidu ve skupině, u níž nebyla dosud zaznamenána odezva na léčbu nebo byla zaznamenána pouze částečně. Tento trend byl příliš pozvolný a z hlediska klinických požadavků na dosažení léčebné odezvy ne zcela uspokojivý. Jeho vysvětlení lze hledat nikoliv v nedostatku účinnosti léčby nebo zkušeností s ní, ale spíše asi ve sféře ekonomického zatížení a eventuálních obav z nežádoucích účinků vyšších dávek anagrelidu.

Nežádoucí projevy onemocnění a léčby byly rozděleny na progresi choroby do závažnější formy onemocnění, dále na výskyt trombózy, krvácení či kardiovaskulární symptomatologie a konečně na nežádoucí účinky léčby. Transformace ET, respektive změna diagnózy ET na diagnózu idiopatické chronické myelofibrózy je pozorována v 16 případech, vesměs při původní diagnóze podle kritérií PVSG, tj. bez jednoznačného iniciálního histologického nálezu ve vzorku kostní dřeně. Po jednom případě byla zaznamenána transformace do PV a do akutní leukemie.

Komplikace, respektive klinické projevy byly zaznamenány u 14 nemocných (4,2 %) z toho u 9 byly pozorovány kardiovaskulární (tepenné a mikrovaskulární) projevy – 3krát tranzitorní ischemická ataka, 1krát poruchy vidění, 3krát tepenné problémy na dolních končetinách, 1krát erytromelalgie, 1krát zhoršení anginózních obtíží; pouze 1krát hluboká žilní trombóza.

Nežádoucí účinky léčby byly zaznamenány u 38 nemocných (11,3 %). Výskyt 1 příhody byl pozorován u 46 pacientů, kdežto u 12 byly zaznamenány 2 nežádoucí projevy. Z jednotlivých nežádoucích účinků léčby byla u 13 nemocných pozorována cefalea, u 10 nemocných bušení srdce a u 8 anémie. Zatímco se bolesti hlavy objevují spíše zpočátku, k projevům anémie dochází po celou dobu, s vyšším podílem ke konci sledovaného období.

Analýze byl podroben také vztah výskytu rizikových parametrů k nežádoucím účinkům léčby, ke komplikacím, k progresi choroby. Významný vztah nebyl v žádné z vyjmenovaných souvislostí prokázán, což může být v současné době stále dáno nedostatkem danými neúplným souborem dat.

Mliv prodělaných příhod trombózy, krvácení či kardiovaskulárních projevů na výskyt vedlejších účinků léčby prokazuje jen tendenci zvyšování výskytu nežádoucích účinků u nemocných s historií krvácení – tedy snad s horším

nastavením nemoci (zatím bez zjištění závislosti na přítomnosti JAK2 mutace, či zvýšené hodnotě počtu trombocytů).

Nakonec se zaměření naší analýzy týkalo taktéž pochopitelně i okolností ukončení léčby. K ukončení léčby došlo ve 34 případech (10,1 %) – ve 4 případech pro bolesti hlavy, ve 4 případech došlo k ukončení léčby ze strany nemocného bez udání důvodu, ve 3 případech pro úmrtí a ve stejném pro těhotenství. Ve 2 případech byla léčba ukončena z důvodu výskytu komplikací onemocnění a ve 2 případech (0,5 %) z důvodu nedosažení léčebné odezvy. Ve 3 případech byla léčba ukončena z jiných neuvedených důvodů, a v celých 13 případech dokonce z neznámých důvodů.

Co chybí v naší analýze? Je to rozbor souvislosti bezprostřední dispoziční ke snazšímu vzniku poruchy krevního srážení vedoucí ke klinickým projevům na základě podrobnějšího vyšetření koagulace, ať již ve smyslu doplnění současných vyšetření o vyšetření hyperkoagulačních markerů doplněného eventuálně o destičkové a endoteliální mikropartikelule nebo generaci trombinu, což by mohlo přinést další vysvětlení k otázce, proč za některých okolností dojde, a proč za jiných naopak nedojde k rozvoji klinické symptomatologie, aniž by byl vztahován tento problém jen k počtu krevních destiček, ale jak ukázali Schwarz et al i k trombofilním dispozicím či mutaci JAK2 [24].

### Závěr

Thromboreductin® snižuje vcelku spolehlivě počet trombocytů, a to relativně snadněji u nepředléčených pacientů. Ke stabilizaci počtu trombocytů dochází přibližně v 9. měsíci od začátku terapie. Tento fakt má zjevně souvislost s dávkováním léku, respektive jeho velmi pozvolným navyšováním, které odráží zatím ne zcela uspokojivou strategii léčby. Souběžná léčba antikoagulancii a antiagregancii je podávána v průběhu sledování přibližně u 50 % pacientů, zatímco současnou kombi-

novanou cytoreduktivní léčbu má méně než 15 % pacientů. S ohledem na zjištění výskytu symptomů choroby během léčby u 14 nemocných se jedná o opatření nepostrádající charakter uspokojivé péče, i když je možné jistě dosáhnout jejich dalšího zdokonalení. Zejména v otázce tepenné trombózy je možno zvažovat posouzení účinnosti zavedené antiagregační léčby, možnost kombinace antiagregancí nebo doplnění jejich podávání o reologika.

Vážné komplikace (progrese do dalších onemocnění) se objevily u 16 pacientů, a to nás nutí ještě více k tomu podchytit v podrobnostech onemocnění hned na počátku stanovování jejich diagnózy. V tomto smyslu se jeví být užívání klasifikace WHO nutností. Lze totiž spekulovat, že některé případy „ET“ byly ve skutečnosti IMF podle klasifikace WHO, eventuálně že se mohlo jednat o nepřesnosti při úsilí tyto pacienty diagnostikovat podle klasifikace WHO.

Nežádoucí účinky léku se v čase sledování vyskytovaly u méně než 10 % pacientů a v žádném z hodnocených případů nebyly fatální příhodou. Přibližně 10 % pacientů již z nejrůznějších důvodů ukončilo terapii a tento údaj rovněž nelze pokládat za znepokojivý.

Očekáváme, že další analýzy dat z registru pacientů trpících ET či MPO-T léčených Thromboreductinem® přinesou ještě podrobnější informace a povedou k odhalování dalších klinicko-laboratorních souvislostí.

## Literatura

1. Abe Andes W, Noveck RJ, Fleming JS. Inhibition of platelet production induced by an antiplatelet drug, anagrelide, in normal volunteers. *Thromb Haemost* 1984; 52: 325.
2. Barbui T, Barosi G, Grossi A et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2004; 89: 215–232.
3. Brière JB. Essential thrombocythaemia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2–3: 1–17.
4. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 113.
5. Doubek M, Brychtová Y, Doubek R et al. Anagrelide in pregnancy: report of a case of essential thrombocythaemia. *Ann Oncol* 2004; 83: 726–727.
6. Elliott MA, Tefferi A. Interferon- $\alpha$  therapy in Polycythemia Vera and essential Thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 463.
7. Green A, Campbell P, Buck G et al. The Medical Research Council PT1 trial in essential thrombocythaemia. *Blood* 2004; 104: 5a–6a (Abstr. 6).
8. Harrison CN, Gale RE, Machin SK et al. A large proportion of patients with a diagnosis of essential thrombocythemia do not have a clonal disorder and may be at lower risk of thrombotic complications. *Blood* 1999; 93: 417–424.
9. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al (eds). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press 2001: 352.
10. Kralovics R, Teo SS, Li S et al. Acquisition of the V617F mutation of JAK2 is a late genetic event in a subset of patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 2006; 108: 1377–1380.
11. Landolfi R, Rocca B, Patrono C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanism and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 20: 203–222.
12. Messa RA, Tefferi A, Jacobsen SJ et al. Population-based incidence and survival figures in Essential Thrombocythemia and agnogenic myeloid meta-plasia: an Olmsted County study. *Am J Hematol* 1999; 61: 10–15.
13. Michiels JJ, Kutti J, Stark P et al. Diagnosis, pathogenesis and treatment of the myeloproliferative disorders essential thrombocythemia, polycythemia vera and essential megakaryocytic granulocytic metaplasia and myelofibrosis. *Netherlands J Med* 1999; 54: 46–62.
14. Michiels JJ, De Raeve H, Hebeda K et al. WHO bone marrow features and European clinical, molecular, and pathological (ECMP) criteria for the diagnosis of myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 2007; In press.
15. Michiels JJ, Thiele J. Clinical and pathological criteria for the diagnosis of essential thrombocythemia, polycythemia vera and idiopathic myelofibrosis (agnogenic myeloid metaplasia). *Int J Hematol* 2002; 76: 133–145.
16. Murphy S, Peterson P, Iland H et al. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 1997; 34: 29–39.
17. Penka M, Schwarz J, Pytlík R et al. Doporučený postup diagnostiky a terapie esenciální trombocytémie a trombocytémie provázející myeloproliferativní onemocnění. *Vnitř Lék* 2005; 51: 741–751.
18. Penka M, Doubek M, Schwarz J et al. Anagrelid v léčbě esenciální trombocytémie a dalších myeloproliferací s trombocytémií sledovaných v registru pacientů ČR. *Vnitř Lék* 2006; 52: 498–503.
19. Petrides PE. Anagrelid: decade of clinical experiences with its use for the treatment of primary thrombocythaemia. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1781–1798.
20. Petrides PE, Beykirch MK, Trapp OM. Anagrelide, a novel platelet lowering option in essential thrombocythaemia: treatment experiences in 48 patients in Germany. *Eur J Haematol* 1998; 61: 71.
21. Pettitt RM, Silverstein MN, Petrone ME. Anagrelide for control of thrombocythemia in polycythemia and other myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 1997; 34: 51.
22. Pytlík R, Cmunt E, Kleibl Z et al. Úloha anagrelidu v léčbě esenciální trombocytémie. *Transfuz Hematol Dnes* 2004; 10: 154–160.
23. Schwarz J, Pytlík R, Doubek M et al. Analysis of risk factors: the rationale of the guidelines for diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative disorders with thrombocythemia of the Czech Hematological Society. *Semin Thromb Haemost* 2006; 32: 231–245.
24. Schwarz J, Markova J, Volkova Z et al. The majority of patients with Ph-negative MPD with thrombocythemia and major thrombosis have either inherited thrombophilia or JAK2 V617F gene mutation. *Abstr. Second ESH Euroconference on Myeloproliferative Disorders: Molecular Pathogenesis and Therapy*, Madeira, poster 23, 2006.
25. Silverstein MN, Tefferi A. Treatment of essential thrombocythemia with anagrelide. *Semin Hematol* 1999; 36: 23–25.
26. Solberg LA jr, Oles KJ, Tarach J et al. The effects of anagrelid on human mega-



karyocytopoiesis. *Blood* 1989; 6274 (Suppl 1): 20a.

**27.** Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak W et al. Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. *Cancer* 2004; 101: 2239–2246.

**28.** Storen EC, Tefferi A Long-term use of anagrelid in young patients with essential thrombocythemia. *Blood* 2001; 97: 836–866.

**29.** Thiele J, Kvasnicka HM, Graeff AS et al. Follow-up examinations including se-

quential bone marrow biopsies in essential thrombocythemia (ET): A retrospective clinicopathological study of 120 patients. *Am J Hematol* 2002; 70: 283–291.

**30.** Thiele J, Kvasnicka HM, Zankovich R et al. Clinical and morphological criteria for the diagnosis of prefibrotic idiopathic (primary) myelofibrosis. *Ann Hematol* 2001; 80: 160–165.

**31.** Tsimberidou MA, Colburn DE, Welch MA et al. Anagrelide and imatinib mesylate combination therapy in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Can-*

*cer Chemother Pharmacol* 2003; 52: 229–234.

**32.** Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2001; 66: 152.

*prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.*

*www.fnbrno.cz*

*e-mail: m.penka@fnbrno.cz*

*Doručeno do redakce: 22. 5. 2007*

[www.kardiologickeforum.cz](http://www.kardiologickeforum.cz)