

Vplyv rizikových faktorov trombózy na výskyt trombotických komplikácií u pacientov s esenciálnou trombocytémiou

Prof. MUDr. Mikuláš Hrubíško, CSc.^{1,2}, prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.³, MUDr. Antónia Hatalová¹, doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD.¹, doc. MUDr. Angelika Bátorová, CSc.¹

¹Klinika hematológie a transfuziológie, LF UK, SZU a UNB, Bratislava

²Katedra hematológie a transfuziológie LF SZU, Bratislava

³Ústav lekárskej a klinickej biofyziky LF UPJŠ, Košice

Cieľ: Esenciálna trombocytémia (ET) je myeloproliferatívna neoplázia (MPN) s relatívne benígnym priebehom v porovnaní s ostatnými MPN. Medzi pacientmi sú však veľké interindividuálne rozdiely čo do frekvencie výskytu a závažnosti tromboembolických a/alebo krvávacích komplikácií. Naším cieľom bolo zistiť, ako rizikové faktory trombózy (RF) ovplyvňujú výskyt komplikácií v priebehu ET.

Súbor pacientov a metódy: Súbor tvorí 567 pacientov z celého Slovenska s diagnózou ET liečených anagrelidom, z toho je 196 mužov (35 %) a 371 žien (65 %) s priemerným vekom 56 rokov (rozsah 18 – 92 rokov). Celkové obdobie sledovania bolo 6 – 108 mesiacov. Vytvorili sme dotazník, v ktorom sme registrovali dávkovanie a znášanlivosť lieku, jeho prípadné nežiaduce účinky, komplikácie samotného ochorenia (krvácanie, mikrovaskulárne príhody, trombózy arteriálne i venózne) a základné parametre krvného obrazu i biochemických vyšetrení.

Výsledky: Zistili sme štatisticky významný negatívny vplyv všeobecných, ako aj trombofilných RF na výskyt trombóz pred liečbou i počas nej. Z faktorov samotného ochorenia hrá výrazne negatívny vplyv vyšší počet trombocytov. Výsledky poukazujú na dôležitosť normalizácie počtu trombocytov ako významného rizikového faktora trombózy. Dávkovanie anagrelidu je vo všeobecnosti nižšie ($\phi = 1,65$ mg) ako maximálna možná dávka anagrelidu 5 mg. Rovnako je významným RF trombózy aj akýkoľvek údaj o trombóze v anamnéze. Nežiaduce účinky sa vyskytovali u menšiny chorých (12,7 %) a boli väčšinou mierneho charakteru a len prechodné na začiatku liečby. **Záver:** Za komplikácie v priebehu ET sú zodpovedné nielen rizikové faktory ochorenia samotného, ale aj sprievodné RF, či už všeobecné, alebo trombofilné. Nepriaznivým RF sú zvýšené hodnoty trombocytov, preto je snaha o ich zníženie významnou prevenciou trombotických ako aj krvávacích komplikácií. V tomto svetle nie je stratégia „watch & wait“, v čase, keď sú k dispozícii moderné necytostatické lieky (anagrelid, interferón- α), namieste. Slovenské odporúčania pre liečbu ET sú s týmto poznaním v súlade.

Kľúčové slová: esenciálna trombocytémia, myeloproliferatívne ochorenia, anagrelid, trombofília, trombóza, trombocyty, rizikové faktory trombózy.

Effect of thrombotic risk factors on the occurrence of thrombotic complications in patients with essential thrombocytemia

Objective: Essential thrombocytemia (ET) is a myeloproliferative neoplasm (MPN) with a relatively benign course when compared with other MPN's. But there are great interindividual differences between patients concerning the frequency and seriousness of occurrence of thrombotic and/or bleeding complications. Our goal was to assess how the risk factors of thrombosis (RF) influence the occurrence of complications during the course of ET.

Patients and methods: Our group of patients consists of 567 patients from whole Slovakia with the diagnosis of ET treated with anagrelide, 196 (35 %) males and 371 (65 %) women with average age 56 years (range 18 – 92 years). The total follow-up time was 6 – 108 months. A questionnaire for registering of drug dosage and tolerance, adverse events, disease complications (bleeding, microvascular events, arterial and/or venous thromboses) and basic hematologic and biochemical parameters has been established.

Results: We have found statistically significant negative influence of general as well as thrombophilic RF of thrombosis on thrombosis occurrence before as well as during the treatment. We have found that the disease specific risk factor – increased number of platelets – significantly correlates with thrombosis occurrence. Our results show that normalization of platelets number plays a crucial role in decreasing the risk of thrombosis. But the dosage of anagrelide is generally lower ($\phi = 1,65$ mg) than the maximally possible dose of 5 mg. We have observed that any thrombosis in anamnesis is also a RF of thrombosis further in the course of the disease. Adverse events have been found only in a minority of patients (12,7 %) and were usually only mild and transient.

Conclusions: Complications of ET are caused not only by RF of the disease itself, but also by general as well as thrombophilic risk factors. High platelets numbers are also an adverse RF of thrombosis, as well as thrombosis before treatment. Therefore the effort to decrease platelets numbers is an important prevention of hemorrhagic and thrombotic complications. From this point of view the strategy „watch & wait“ in the situation, when we have the possibility to treat ET with modern non-cytostatic drugs (anagrelide, interferon- α), is no more actual. Slovak guidelines for the treatment of ET are in consistence with these findings.

Key words: essential thrombocytemia, myeloproliferative disorders, anagrelide, thrombophilia, thrombosis, platelets, thrombotic risk factors.

Úvod

Esenciálna trombocytémia (ET) patrí medzi takzvané Philadelphia negatívne (Ph-) myeloproliferatívne neoplázie (MPN), kam patrí aj polycytémia vera a primárna myelofibróza. Na druhej strane chronická myelocytová leukémia (CML) je MPN charakterizovaná prítomnosťou Philadelphia chromozómu – translokáciou t(9;22). CML sa priebehom a liečbou pomerne dosť odlišuje od Ph- MPN a, naopak, ostatné MPN majú mnohé spoločné črty. Ako bolo spomenuté v prehľadovom článku o esenciálnej trombocytémii (1), má toto ochorenie relatívne najbenignejší priebeh spomedzi Ph- MPN. To však neznamená, že by pacienti s ET neboli ohrození komplikáciami, najmä trombotickými. Predovšetkým na začiatku ochorenia sú pacienti viac ako neoplastickým charakterom choroby ohrození skôr trombózou, ale i krvácaním (spôsobeným najmä trombocytopeniou). Trombóza môže mať i fatálne následky alebo je následkom invalidita meniaci zásadným spôsobom život pacienta. ET teda charakterizuje zvýšené riziko tromboembolických príhod, ale s veľkými interindividuálnymi rozdielmi. Je to dané kombináciou rizikových faktorov samotného ochorenia, ako aj pridruženými rizikovými faktormi. V našej práci sme vyhodnocovali súbor pacientov z celého Slovenska liečených prvotnou liečbou – necytostatickým preparátom anagrelidom – z hľadiska pridružených rizikových faktorov. Sledovali sme všeobecné rizikové faktory trombózy, ako sú: vek > 60 rokov, fajčenie, obezita, hypertenzia, diabetes, hypercholesterolémia. Ďalej sme zaznamenávali aj trombofilné rizikové faktory, ktoré by sme mohli rozdeliť na „klasické“, ako sú f.V Leiden, mutácie protrombínu, deficit proteínu C, proteínu S, antitrombínu III (AT III), zvýšené hodnoty f. VIII, lupus antikoagulans (LA), anamnéza tromboembolickej alebo krvácavej príhody a rizikové faktory (RF) špecifické pre ET, respektíve pre MPN. K špecifickým RF, typickým pre ET patria: hodnoty trombocytov (Tr) > 1 000 x 10⁹/l; leukocytov (Le) > 15 x 10⁹/l a pozitivita mutácie Janusovej kinázy (Jak2+) – mutácia Jak2V617F (2, 3).

Pacienti a metódy

Ako sme už spomenuli, liekom prvej voľby v liečbe esenciálnej trombocytémie je na Slovensku anagrelid (4, 5). U mladých chorých v reprodukčnom veku a u pacientov dlhodobo

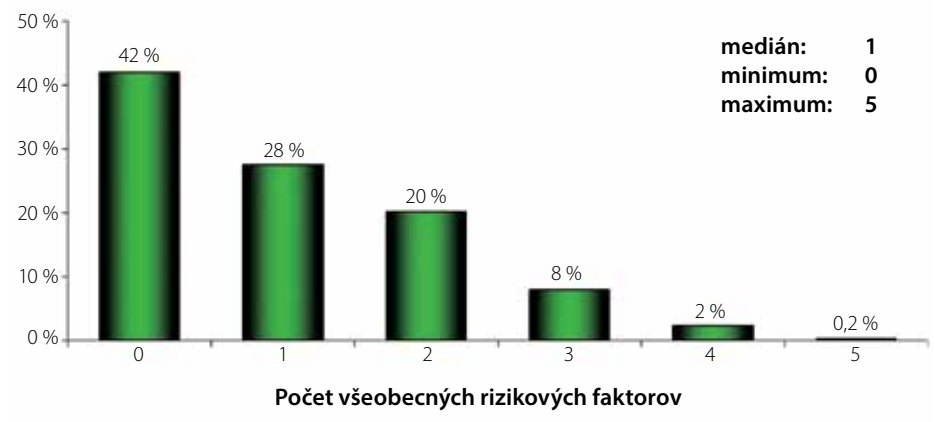
Tabuľka 1. Vek pacienta na začiatku liečby

Vek	Počet	%
18 – 40	87	15 %
41 – 60	254	45 %
Nad 60	226	40 %
Spolu	514	100 %

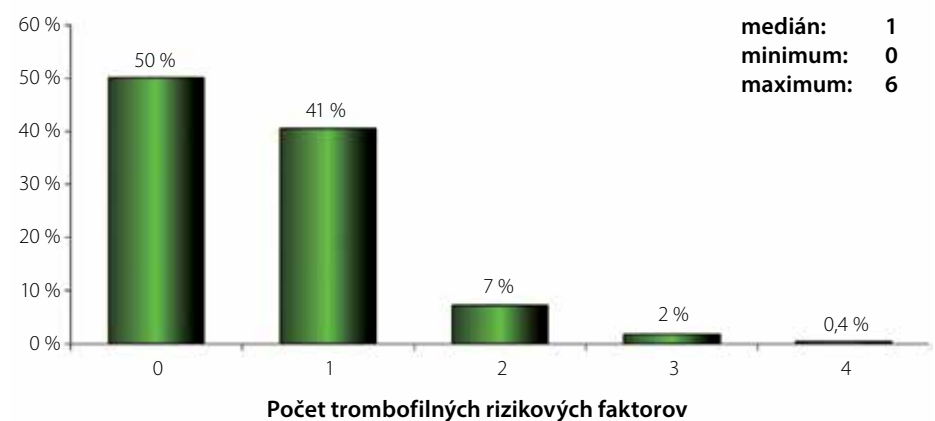
Tabuľka 2. Efektivita vyplnenia údajov podľa rizikových faktorov

Rizikový faktor	Percento pacientov s vyplnenými údajmi	Počet pacientov s vyplnenými údajmi
Mutácia Jak2 V617F	71 %	405
Deficit AT III	56 %	315
Mutácie protrombínu	43 %	243
Faktor V Leiden	51 %	291
Deficit proteínu C	41 %	231
Deficit proteínu S	41 %	231
Lupus antikoagulans	17 %	96
Antifosfolipidový sy.	38 %	215
Zvýšené hodnoty f.VIII	40 %	225
Zvýš. homocysteínu	38 %	215

Obrázok 1. Počet všeobecných rizikových faktorov zistených u jedného pacienta

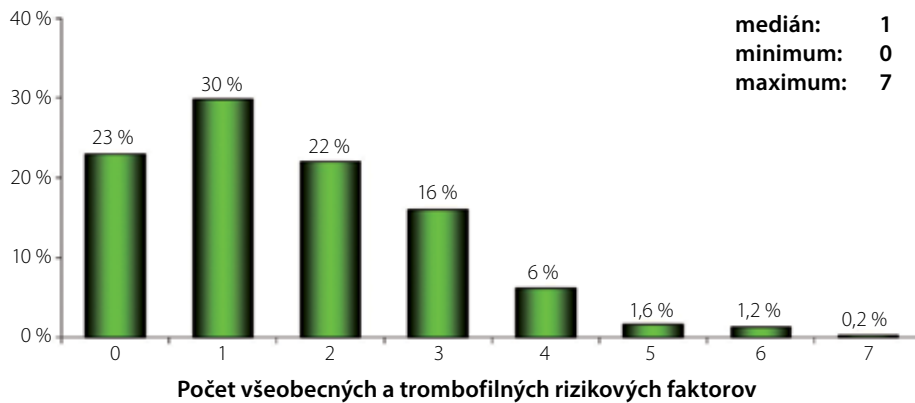
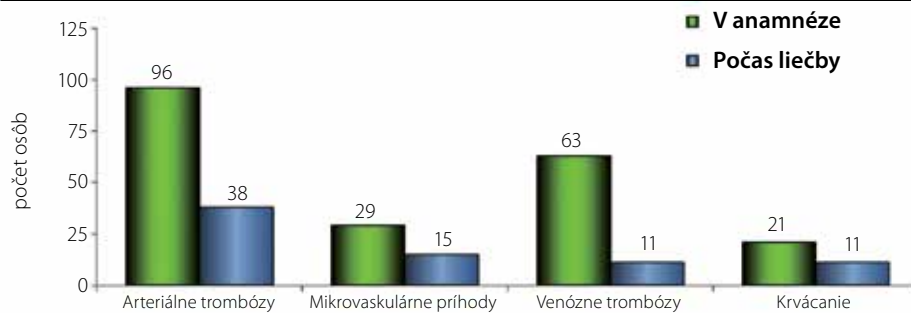
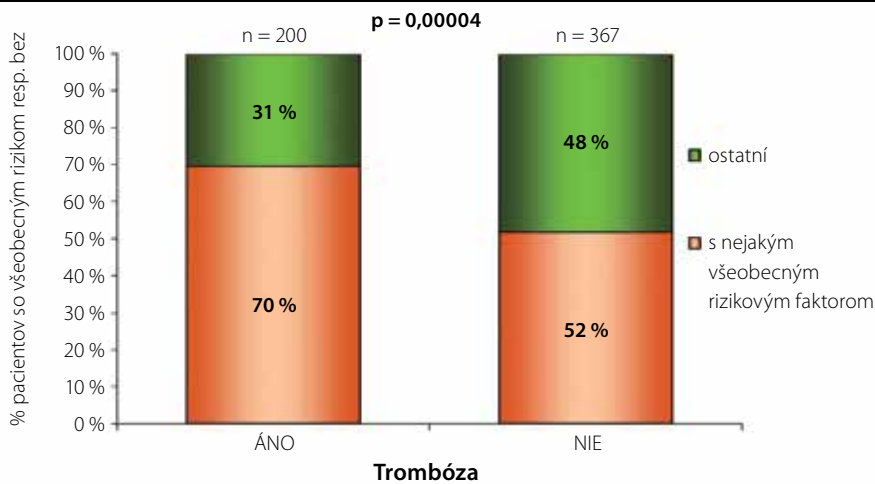
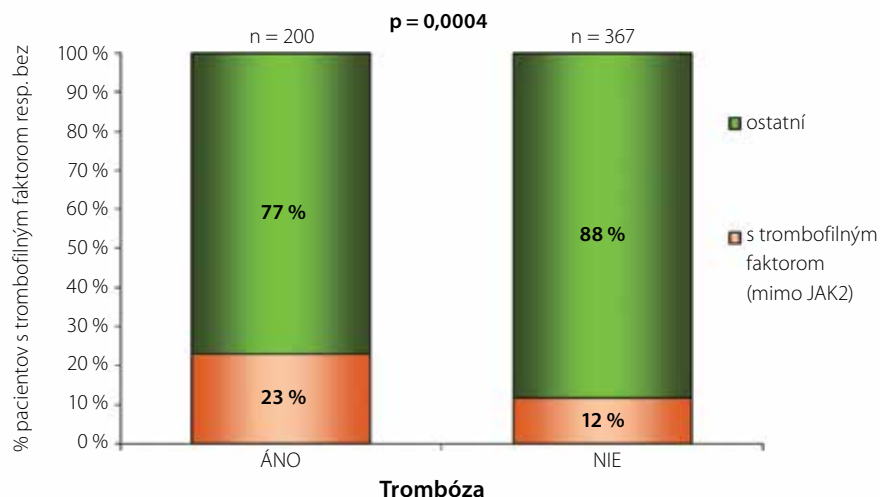


Obrázok 2. Počet trombofilných rizikových faktorov zistených u jedného pacienta



nastavených na interferón- α (IFN- α) už v minulosti podávame IFN- α . Liečba je dlhodobá a pravdepodobne celoživotná. Preto je dôležité sledovanie prípadných dlhodobých následkov liečby. Za týmto účelom bol pripravený celoslovenský dotazník, do ktorého ošetrujúci lekári z väčšiny pracovísk na Slovensku pravidelne vyplňajú aktuálne údaje pacientov. Základom sú demografické charakteristiky (pohlavie, vek), údaje o diagnóze (dátum diagnózy, predchádzajúca liečba, začiatok liečby anagrelidom), rizikové faktory – všeobecné i trombofilné a ET-špecifické. Dôležité sú anamnestické údaje o prípadných tromboembolických

a/alebo krvácajúcich komplikáciách. K týmto základným údajom sa potom priebežne (2 – 4 x/rok) dopĺňajú údaje o aktuálnom stave pacienta. Reguluje sa dávkovanie a znášanlivosť lieku, jeho prípadné nežiaduce účinky, komplikácie samotného ochorenia (krvácanie, mikrovaskulárne príhody, trombózy arteriálne i venózne) a základné parametre krvného obrazu i biochemických vyšetrení (6). V registri prevažujú pacienti s ET liečení anagrelidom, pacientov liečených inými liekmi (IFN- α , hydroxyurea) je málo a ich počet nestačí na štatistické vyhodnotenie. Preto sme sa v práci venovali len pacientom liečeným anagrelidom.

Obrázok 3. Počet všeobecných a trombofilných rizikových faktorov zistených u jedného pacienta**Obrázok 4.** Výskyt komplikácií v anamnéze a počas liečby anagrelidom**Obrázok 5.** Trombóza buď v anamnéze, alebo počas liečby vo vzťahu k všeobecným rizikovým faktorom (n = 567)**Obrázok 6.** Trombóza buď v anamnéze, alebo počas liečby vo vzťahu k trombofilii (n = 567)

Súbor tvorí 567 pacientov s diagnózou ET, z toho je 196 mužov (35 %) a 371 žien (65 %). Priemerný vek bol 56 rokov (medián 56 rokov), rozsah 18 – 92 rokov. Anagrelid užívalo 252 chorých (44 %) ako primoliečbu, ostatní (56 %) užívali pred anagrelidom IFN- α alebo hydroxyureu. Celkové obdobie sledovania je 6 – 108 mesiacov, avšak najdlhšie liečený pacient užíva liek 129 mesiacov (teda ešte predtým, než sme začali systematicky sledovať údaje). Vekové zloženie súboru je v tabuľke 1. Nie všetci pacienti mali vyšetrené všetky trombofilné rizikové faktory. Reálne počty pacientov, na základe ktorých sa robila štatistika, a teda efektívnosť vyplňania jednotlivých trombofilných parametrov, je v tabuľke 2.

Štatistické vyhodnotenie prebiehalo v prostredí Microsoft Excel. Pri testovaní štatistickej významnosti regresie Excel vykonal test ANOVA (*analysis of variance*). Okrem časového vývoja ukazovateľov sa vyhodnotila aj štruktúra sledovaných pacientov z rôznych pohľadov.

Výsledky

Ako vidieť na obrázku 1, len 42 % pacientov nemalo žiadny zo všeobecných rizikových faktorov (VRF). Dvadsaťosem percent chorých malo aspoň 1 VRF, ale až 30 % malo dva a viac VRF. Čo sa týka trombofilných rizikových faktorov (TFRF), polovica pacientov nemala žiadny a polovica jeden a viac TFRF (obrázok 2). Závažné zistenie je však fakt, že len menej ako štvrtina chorých s ET (23 %) nemala žiadny rizikový faktor. Inými slovami, drvivá väčšina pacientov s ET (77 %) má nejaký rizikový faktor trombózy, mnohí i kombináciu viacerých RF (obrázok 3). Číselne sú údaje uvedené v tabuľke 3.

Liečba anagrelidom efektívne znižuje výskyt trombotických, ako aj krvácajúcich komplikácií. Porovnanie výskytu komplikácií pred liečbou a po nej je na obrázku 4. O význame rizikových faktorov svedčia výsledky výskytu trombózy na základe prítomnosti alebo neprítomnosti RF (obrázky 5 – 8). Pacienti sú rozdelení na tých, ktorí mali trombózu (ľavý stĺpec – áno) a na pacientov bez trombózy (pravý stĺpec – nie). Na obrázku 5 sú pacienti ďalej rozdelení na tých, u ktorých boli prítomné VRF (červené časti stĺpcov) a pacientov bez VRF (zelené časti stĺpcov). Ako vidieť, výskyt VRF bol výrazne vyšší u tých pacientov, u ktorých sa vyskytla trombóza ($p = 0,00004$). Podobné vzťahy nájdeme aj pri vyhodnotení TFRF (obrázok 6), aj tu majú pacienti s trombózou signifikantne viac TFRF oproti pacientom bez trombózy ($p = 0,0004$). Pochopiteľne, rozdiely sú ešte viac signifikantné ($p = 0,00003$), ak vyhodnotíme prítomnosť ktoré-

Tabuľka 3. Výskyt rizikových faktorov

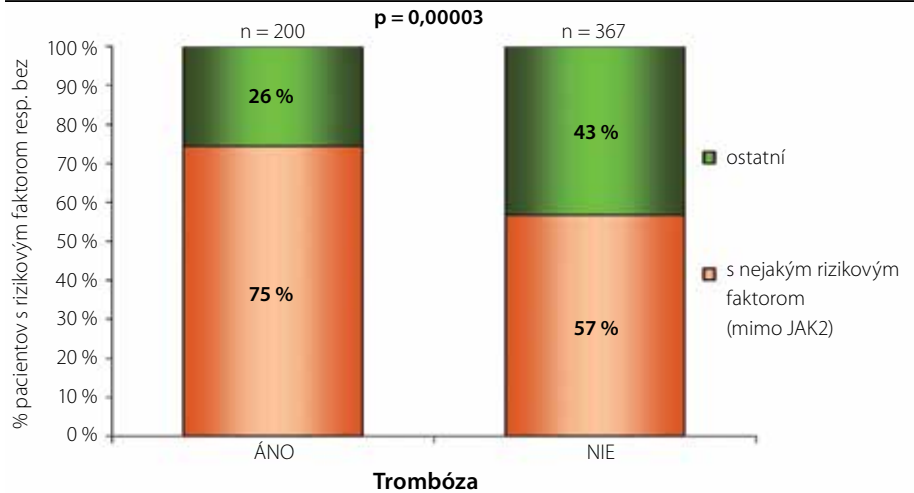
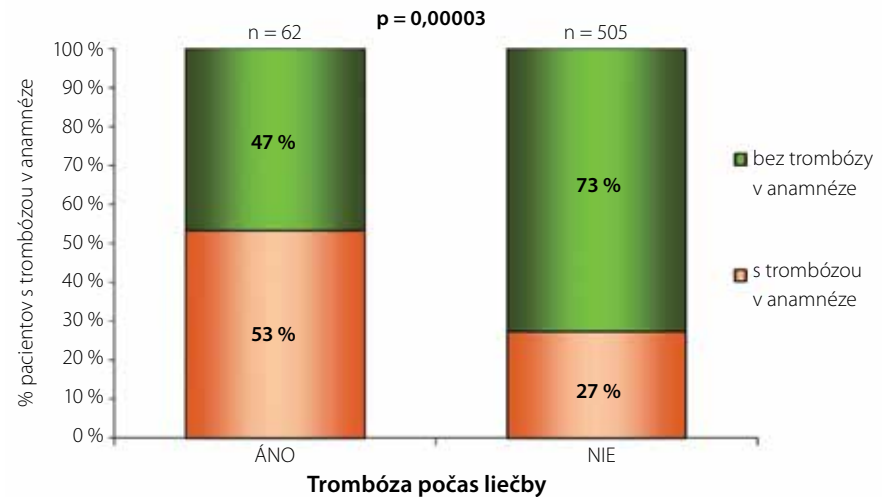
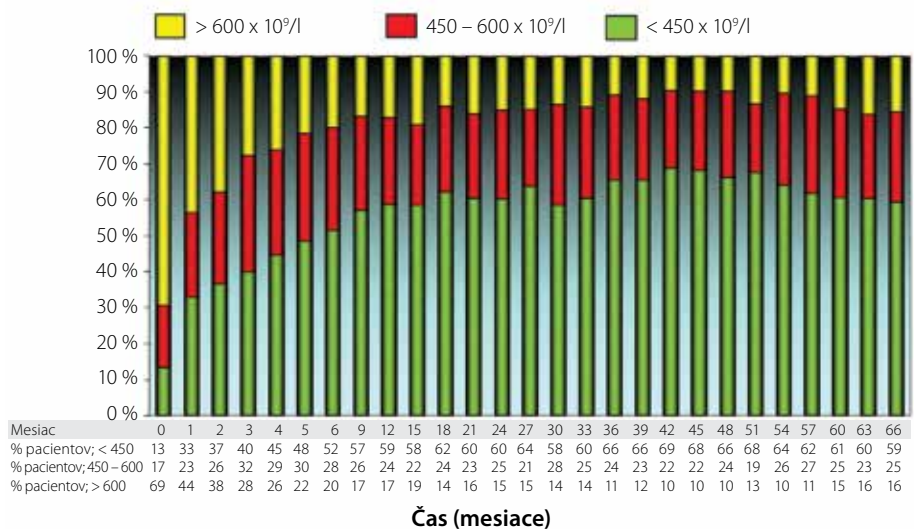
Počet rizikových faktorov	Počet pacientov	% pacientov
0	133	23 %
1	166	29 %
2	128	23 %
3	90	16 %
4	33	6 %
5	9	2 %
6	7	1 %
7	1	0,2 %
spolu	567	100 %

hokolvek RF (obrázok 7). Závažné zistenie je fakt, že aj výskyt akejkoľvek trombózy v anamnéze je výrazným rizikovým faktorom trombózy (obrázok 8). Pacienti, ktorí mali trombózu v anamnéze, teda pred začiatkom liečby, mali aj signifikantne viac trombóz počas liečby ($p = 0,00003$). Na druhej strane, na rozdiel od literatúry (2, 3) sme nezaznamenali signifikantný rozdiel vo výskyte trombózy medzi Jak2+ a Jak2- pacientmi.

V úvode sme sa zmienili o rizikových faktoroch trombózy špecifických pre diagnózu esenciálnej trombocytémie. Ide predovšetkým o hodnoty trombocytov (Tr). Napriek tomu, že sa podarilo znížiť hodnoty Tr takmer u všetkých pacientov (obrázok 9), u časti chorých napriek nižším hodnotám Tr oproti stavu na začiatku liečby boli hodnoty stále vyššie, ako je horná hranica normy, u časti (10 – 15 %) dokonca $> 600 \times 10^9/l$. Tento fakt nie je možné podceňovať, lebo ako ukazujú výsledky v tabuľke 4, pacienti s trombózou mali vyššie hodnoty Tr v čase trombózy, ako bol medián všetkých hodnôt Tr u chorých bez trombózy ($437 \times 10^9/l$), proti ktorému sme hodnoty Tr v čase trombózy porovnávali. Naopak, na krvácajú komplikácie hodnoty Tr nemali vplyv (tabuľka 4). Je to logické, lebo hoci vysoké hodnoty Tr $> 900 \times 10^9/l$ sú rizikovým faktorom krvácania (pre trombocytopeniu a sekundárny von Willebrandov syndróm) (7, 8), v liečenom súbore i u pacientov s vyššími koncentraciami Tr sú hladiny Tr pod nebezpečnými hodnotami.

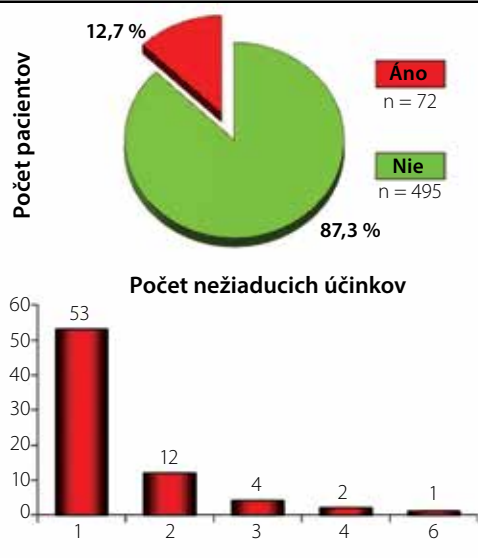
Nežiaduce účinky liečby (NÚ) boli väčšinou prechodné a len na začiatku liečby. V jej priebehu buď ustúpili, alebo sa ich pacienti naučili tolerovať. Počet pacientov s NÚ, počet NÚ u pacientov, ako aj rôznorodosť NÚ je na obrázku 10.

Väčšina pacientov vďaka dobrej tolerancii liečby pokračuje v terapii dlhodobo. Liečbu ukončilo 112 (20 %) pacientov. Príčinou boli NÚ (22 pacientov), žiadosť pacienta (16 pacientov), strata spolupráce (pacient prestal chodiť na kontrolu – 10 pacientov), neúčinnosť liečby (8 pacientov), progresia ochorenia (5 pacientov),

Obrázok 7. Trombóza buď v anamnéze, alebo počas liečby vo vzťahu k akýmkoľvek rizikovým faktorom okrem JAK2 mutácie ($n = 567$)**Obrázok 8.** Trombóza počas liečby vo vzťahu k trombóze v anamnéze ($n = 567$)**Obrázok 9.** Zastúpenie pacientov podľa množstva trombocytov

gravidita (5 pacientov) alebo iný – bližšie nešpecifikovaný dôvod (24 pacientov). Z celého súboru dosiaľ zomrelo 34 pacientov. Príčiny exitu sú uvedené v tabuľke 5. Ako vidieť, príčiny úmrtia spôsobené liečbou sme nezaznamenali a ani príčiny zo základného ochorenia nie sú v prevahe

(11 pacientov – ak počítame aj infarkt myokardu ako komplikáciu ET, čo môže, ale nemusí súvisieť so základným ochorením, naopak, mezenterický infarkt pokladáme za typickú komplikáciu základného ochorenia). Dvadsaťtri pacientov zomrelo z dôvodov, ktoré nesúvisia s ET.

Obrázok 10. Nežiaduce účinky

Celkový počet nežiaducich účinkov je vyšší ako samotný počet pacientov s nežiaducimi účinkami, pretože niektorí pacienti udávali viac ako jeden nežiaduci účinok.

Tabuľka 4. Pacienti s komplikáciami mali signifikantne vyšší počet trombocytov

Typ komplikácie	pred liečbou/ počas liečby	Počet komplikácií	Trombocyty (*10 ⁹ /l)		
			n	medián	p-hodnota*
Arteriálne trombózy	pred	109	55	714	0,038
	počas	47	44	494	
Mikrovaskulárne príhody	pred	31	12	585	0,045
	počas	22	22	541	
Venózne trombózy	pred	75	41	628	0,745
	počas	14	13	433	
Všetky trombózy	pred	215	108	657	0,006
	počas	83	79	495	
Krvácanie	pred	21	9	629	0,941
	počas	14	14	451	

p-hodnota Wilcoxonovho testu. Porovnanie s hodnotou celkového mediánu hodnoty Tr 437x10⁹/l vypočítaného zo všetkých záznamov bez výskytu komplikácie počas liečby anagrelidom

Diskusia

Pri dlhodobom sledovaní chorých s esenciálnou trombocytóziou liečených anagrelidom sa preukázala výborná efektivita liečby. Pozorovali sme výrazné zníženie komplikácií súvisiacich s ET. Počet tromboembolických komplikácií poklesol z 215 pred liečbou na 83 počas nej a množstvo krvácajúcich komplikácií kleslo z 21 na 14.

Dosiahnuté priemerné hodnoty trombocytov sú v norme, a to pri relatívne nízkej priemernej dávke lieku (1,65 mg) (obrázok 11). Po 66 mesiacoch liečby sme u 59 % pacientov dosiahli normalizáciu počtu trombocytov, ďalších 25 % malo hodnoty Tr v rozsahu 450 – 600 x 10⁹/l a len malá časť chorých (16 %) mala Tr > 600 x 10⁹/l (obrázok 9). Pritom v tejto skupine chorých s Tr > 600 x 10⁹/l bolo až 68 % s rizikovými faktormi. Tento fakt nie je možné podceňovať, lebo výsledky jasne dokazujú súvis-

losť medzi zvýšenými hodnotami Tr a zvýšeným rizikom trombózy (tabuľka 4). Avšak priemerná dávka lieku je často zbytočne nízka, maximálna možná dávka (5 mg/deň) nie je vôbec využitá a v praxi sa podávajú podstatne nižšie dávky lieku. Dokonca ani u pacientov so zvýšeným rizikom trombózy nie je znižovanie Tr dostatočne razantné. Tri mesiace po začiatku liečby má aj v skupine so zvýšeným trombofilným rizikom 28,5 % pacientov hodnoty Tr > 600 x 10⁹/l. Po 6 mesiacoch sa v nebezpečných hodnotách Tr stále ešte nachádza 20,8 % chorých, po roku 15,6 % a po dvoch rokoch 13,5 %. Z našich výsledkov sa dá predpokladať, že ak by títo chorí mali nižšie hodnoty Tr, niektorým komplikáciám by sa bolo bývalo možné vyhnúť. Dalo by sa možno namietať, či tromboembolické príhody (TE) nie sú spôsobené nedostatočnou antiagregačnou, respektíve antikoagulačnou liečbou (AKL). Aj na toto sme sa v našom vyhodnotení zamerali, ale

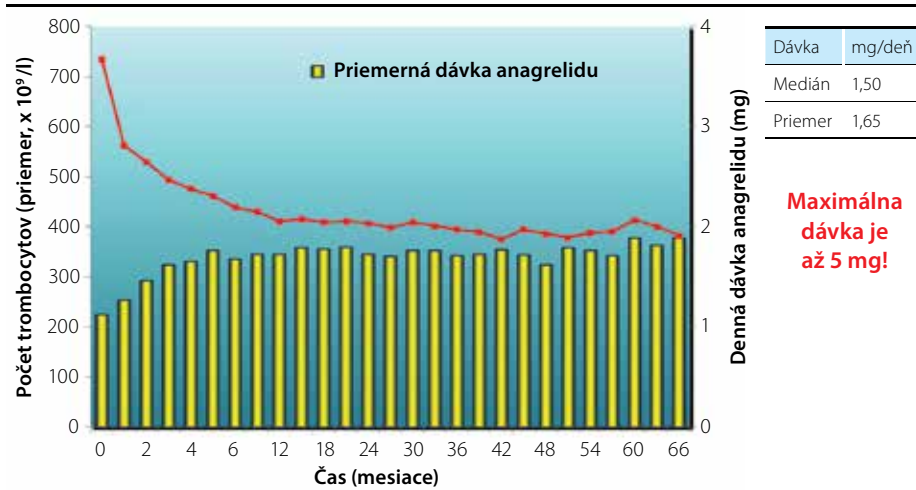
Tabuľka 5. Príčiny úmrtia pacientov

Exitus ako dôvod ukončenia liečby	N*
neznáma príčina	6
infarkt	4
mozgovo-cievna príhoda	3
karcinóm pľúc	3
suicídium	2
bronchopneumónia	2
kardiálne zlyhanie	2
akútna leukémia	2
progresia myelofibrózy	1
karcinóm vaječníkov	1
karcinóm močového mechúra	1
karcinóm mozgu	1
po epileptických kŕčoch	1
lymfóm	1
receptúra aneuryzmy	1
mezenterický infarkt	1
chronická obštrukčná choroba pľúc	1
karcinóm žalúdka	1

zistili sme, že nedostatočná AKL nie je príčinou TE, keďže 42 % pacientov užíva trvalo acetylosalicylovú kyselinu a 40 % inú AKL. Len 18 % chorých je bez AKL. To sú však zväčša chorí, u ktorých sa podarilo znížiť Tr na normálne hodnoty, respektíve pacienti so sklonom k hemoragickým komplikáciám.

Nežiaduce účinky liečby sme pozorovali u 12,7 % chorých. Išlo však hlavne o nezávažné problémy prechodného charakteru, vyskytujúce sa prevažne na začiatku liečby. Väčšina (53) chorých mala potvrdený iba jeden nežiaduci účinok, 12 pacientov malo dva nežiaduce účinky, 7 pacientov malo ≥ 3 nežiaduce účinky. Liečbu muselo ukončiť 112 pacientov (20 %), ale len 22 pacientov (3,9 %) pre nežiaduce účinky. Neúčinnosť sme zaznamenali u 8 pacientov. Z 34 pacientov, ktorí zomreli (6,0 %), bolo príčinou základné ochorenie len v 11 prípadoch. Ako vidieť, pri dobrom manažmente a pri dobrej spolupráci pacienta vedie základné ochorenie len zriedka k úmrtiu.

Moderná liečba ET vedie k zníženiu počtu Tr, čo následne znižuje výskyt TE i krvácajúcich príhod. Preto je potrebné sa zamyslieť, či stratégia „watch & wait“, dodnes odporúčaná na mnohých pracoviskách (9), má ešte opodstatnenie. Naše zistenia poukazujú na to, že TE príhoda v anamnéze je rizikovým faktorom trombózy. Akékoľvek RF sú taktiež zodpovedné za vyšší výskyt TE príhod, rovnako ako zvýšené hodnoty Tr. V tomto svetle sa stratégia W&W nejaví ako opodstatnená (10). Je potrebné si uvedomiť, na čo vlastne čakáme? Na prvú TE príhodu, ktorá zaradí pacienta do sku-

Obrázok 11. Vývoj počtu trombocytov v závislosti od dávky anagrelidu

piny s vysokým rizikom, a bude teda indikáciou na liečbu? Je to vôbec etické? Máme diagnózu choroby so zvýšeným rizikom TE príhod, máme k dispozícii lieky, ktoré nie sú ani cytostatiká, ani mutagény, tak prečo by sme nemali liečiť? Dnes nie sme v dileme ako v minulosti, keď liečiť ET znamenalo, podávať pacientovi alkylačné látky s výrazným mutagénnym účinkom. Ani liečba údajne neškodnou hydroxyureou nie je bezproblémová, po 10 – 15 rokoch sa aj tu môže prejavovať mutagénny účinok (11, 12). Často sami autori, čo ju odporúčajú pre jej údajnú neškodnosť (13), odsúvajú jej použitie na čo najneskorší čas, ako keby o jej neškodnosti tiež neboli úplne presvedčení. Váhajú teda, či liečiť mutagénnou látkou, alebo radšej neškodit za cenu ponechania chorého vo zvýšenom riziku TE príhod. Moderné používané lieky (anagrelid, IFN- α) nie sú mutagénne, preto otáľanie so začatím liečby naozaj nie je namieste (2, 10). Naše výsledky ukazujú, že skorá liečba môže zabrániť trombóze. Keďže trombóza v anamnéze je rizikový faktor trombózy v priebehu liečby, skorý začiatok liečby znižuje pravdepodobnosť TE v ďalšom priebehu ochorenia! Anagrelid preukázal v našom súbore 567 pacientov vysokú účinnosť, a to nielen na zníženie hodnôt trombocytov, ale aj na zníženie výskytu komplikácií základného ochorenia. Tolerancia lieku i toxicita boli prijateľné.

Zásady liečby ET na Slovensku (14) odporúčajú liečiť ET u všetkých pacientov s rizikovými faktormi. Vzhľadom na to, že anagrelid nemá mutagénny účinok (15), mal by byť liekom prvej voľby u všetkých chorých s esenciálnou trombocytóziou, ktorí nemajú zvýšené riziko kardiovaskulárnych komplikácií. Výnimkou sú len ženy v reprodukčnom veku, pre ktoré je liekom prvej voľby interferón- α . U tých chorých, ktorí nemajú žiadne rizikové faktory, sa odporúča liečiť, len čo počet Tr stúpne nad $1\,000 \times 10^9/l$.

Slovenské odporúčania vychádzajú z odporúčaní stredoeurópskej organizácie pre liečbu MPN (Central European Myeloproliferative diseases Organisation – CEMPO) (2) a na rozdiel od pracovísk v západnej Európe odporúčajú liečbu skôr, kým dôjde k TE príhode. V tomto ohľade pracoviská v strednej Európe zhruba o desaťrošie predbehli liečbu MPN v západnej Európe, kde sa až v súčasnosti začínajú pomaly objavovať prehodnotenia doterajšieho opatrného prístupu k liečbe MPN vrátane ET (13).

Podakovanie

Ďakujeme spolupracovníkom z celého Slovenska, ktorí manažujú pacientov s ET a prispievajú svojimi údajmi do databázy sledovaných pacientov:

Bálintová E., Balušiková J., Bašistová V., Beňová B., Bevilacqua Š., Birásová M., Brodániová V., Cséplő P., Čajková Z., Čechová A., Čellárová E., Demitrovičová L., Dil K., Dobrotová M., Duchoň D., Fekete L., Flochová E., Forraiová L., Frančeková B., Fričová M., Gbúrová K., Grüllingová M., Gutiková J., Hajdaková S., Harmatová L., Hlebašková M., Hrabovská E., Hrudová E., Chudej J., Kafková A., Kavecká M., Kazimírová A., Kiššová A., Klohna I., Králiková E., Krotká A., Kružliaková E., Ksiažeková V., Kubala J., Kubovičová L., Kučáková A., Kvočáková M., Kyčina J., Lazúr J., Leško-Andraščíková J., Linková M., Lojová K., Luptáková E., Macková A., Markuljak I., Masárová K., Mertenová L., Mičková M., Migasová J., Mrázová I., Nosál M., Očovská M., Osif R., Pacanová B., Palašthy S., Redajová V., Richterová K., Rovňáková A., Schultzová M., Slobodová E., Sucháčková E., Surová M., Šajgalíková M., Šimek M., Škopková L., Štecová N., Štefániková Z., Štulajterová V., Švorcová E., Valeková L., Vallová A., Varga J., Večerová D., Wild A., Žemančíková A.

Taktiež ďakujeme pani Mgr. Bc. Lenke Petrú za štatistické spracovanie údajov.

Literatúra

- Hatalová A, Jankovičová D, Prigancová T, et al. Esenciálna trombocytémia. *Onkológia (Bratisl.)*. 2013;8(6):374–378.
- Schwarz J, Penka M, Camp V, et al. Diagnostika a liečba BCR/ABL-negatívnych myeloproliferatívnych ochorení – princípy a východiska doporučení CZEMP. *Vnitřní lékařství*. 2011;57(2):189–213.
- Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an international Prognostic Score of thrombosis in WHO – Essential Thrombocytemia (IPSET – thrombosis). *Blood*. 2012;120:5128–5133.
- Hrubiško M, Tóthová E. Esenciálna trombocytémia. In: *Diferenciálna diagnostika kardiovaskulárnych, respiračných a hematologických ochorení. zv. D1.1 Myeloproliferatívne ochorenia*: 1–24. Vydavateľstvo Dr. Josef Raabe Slovensko, s. r. o.; 2010.
- Tóthová E, Hrubiško M. Odporúčania pre diagnózu a liečbu esenciálnej trombocytémie. *Onkol. Supl.* 2010; 5(Supl. 1):3–9.
- Hrubiško M, Tóthová E. Dlhodobé sledovanie pacientov s esenciálnou trombocytémiou liečených anagrelidom na Slovensku. *Onkol. Supl.* 2012;7(Supl.1):3–16.
- Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. The paradox of platelet activation and impaired function: Platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocytemia and polycythemia vera. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006;32(6):589–604.
- Schwarz J, Pytlík R, Doubek M, et al. Analysis of risk factors: The rationale of the guidelines of the Czech Hematological society for diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative disorders with thrombocytemia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006;32(3):231–245.
- Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocytemia. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:33–45.
- Hrubiško M. Diagnostika a liečba BCR/ABL-negatívnych myeloproliferatívnych ochorení – Editorial. *Vnitřní lékařství*. 2011;57(2):138–139.
- Spivak JL, Hasselbach H. Hydroxycarbamide: A users guide for chronic myeloproliferative disorders. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2011;11(3):403–414.
- Kiladjian JJ. Long term safety aspects in MPN management. In: *Myeloproliferative Neoplasms – New Insight into Genetics, Diagnosis and Therapy – Expert meeting 2011. Hermagor, Austria*: Abstract book:21–22.
- Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al. – Writing group: British Committee for Standards in Haematology: Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *British Journal of Haematology*. 2010;149:352–375.
- Tóthová E, Hrubiško M. Odporúčanie pre diagnózu a liečbu esenciálnej trombocytémie [online]. Available from: <<http://www.hematology.sk/docs/ET%20guidelines%202013%20Final.pdf>>.
- Thiele J, Kvasnicka HM, Ollig S, et al. Anagrelide does not exert a myelodysplastic effect on megakaryopoiesis: a comparative immunohistochemical and morphometric study with hydroxyurea. *Histology and Histopathology*. 2005;20(4):1071–1076.

Prof. MUDr. Mikuláš Hrubiško, CSc.
Klinika hematológie a transfuziológie
LF UK, SZU a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
hruhisko@pe.unb.sk

