

SMERNICE ZA UGOTAVLJANJE IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z ESENCIALNO TROMBOCITEMIJO

GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

Peter Černelč

Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Izvleček

Mednarodna priporočila, najpogosteje Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), za ugotavljanje in zdravljenje krvnih bolezni so splošna in preverjena, medtem ko nacionalne smernice, ki se hitreje spreminjajo in dopolnjujejo, upoštevajo zmožnosti posamezne države za uvajanje učinkovitejših in novejših načinov ugotavljanja in zdravljenja krvnih bolezni. Ene zadnjih objavljenih smernic evropske države za smotro obravnavo bolnikov z esencialno trombocitemijo so Smernice Češkega hematološkega združenja za ugotavljanje in zdravljenje kroničnih mieloproliferativnih bolezni s trombocitemijo.¹ Predstavljene Slovenske smernice za ugotavljanje in zdravljenje bolnikov z esencialno trombocitemijo smo obravnavali na Združenju hematologov Slovenije Slovenskega zdravniškega društva.

Ključne besede JAK2 V617F; acetilsalicilna kislina; anagrelid; hidroksiurea; interferon alfa

Abstract

International recommendations for diagnosis and treatment of blood diseases, mostly issued by the World Health Organization, are general and verified. National guidelines, which are more frequently revised, take into account the possibilities of each country to adopt new and more effective methods for management of these conditions. Among the most recently published guidelines dealing with essential thrombocythaemia in the European Union are guidelines of the Czech Haematological Society for diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative disorders with thrombocythaemia. This article is concerned with Slovene guidelines for diagnostic evaluation and management of patients with essential thrombocythaemia, which are currently under consideration by the Slovenian Society of Haematology.

Key words JAK2 V617F; acetylsalicylic acid; anagrelide; hydroxyurea; interferon alpha

Uvod

Esencialna trombocitemija (ET) je klonska bolezen, ki jo uvrščamo v skupino kroničnih mieloproliferativnih bolezni. Pri ET se nepovratno razraščajo megakariociti v kostnem mozgu in posledično se zveča število trombocitov v krvi. Tvorba trombocitov je lahko šest do petnajstkrat večja od normalne, njihova življenjska doba pa je lahko normalna. Pogostnost bolezni je do 2,5 na 100.000 prebivalcev. Bolezen je najbolj pogosta med petdesetim in sedemdesetim letom starosti, pogosteje zbolevalo ženske.² Značilna je nagnjenost h krvavitvam in trombozam. Krvavitve so posledica motene funkcije trombocitov.

Načini opredelitve esencialne trombocitemije

Sprva smo uporabljali za opredelitev in zdravljenje ET klinična diagnostična merila PVSG (Polycythemia Vera Study Group),³ danes pa bolezen opredeljujemo na osnovi spoznanj klinikov hematologov in patologov Svetovne zdravstvene organizacije,⁴ ki s histološkim pregledom kostnega mozga ločijo esencialno trombocitemijo od obdobja prefibroze in zgodnje fibroze idiopatične mielofibroze (Razpr. 1). Histološki pregled kostnega mozga s poudarkom na oceni stopnje fibroze ima diagnostični, predvsem pa napovedni pomen. Praviloma ga moramo opraviti pred zdravljenjem z zdravili za zmanjšanje števila trombocitov.

Danes za potrditev ET redno določamo somatično mutacijo gena Janus kinaze 2 (JAK2 V617F), ki je prisotna pri nas pri 61 % bolnikov z ET.⁵

Razpr. 1. Predlagani kriteriji za ugotavljanje esencijalne trombocitemije po Svetovni zdravstveni organizaciji.¹⁴

Table 1. Proposed World Health Organization diagnostic criteria for the diagnosis of essential thrombocythemia.¹⁴

Za potrditev ET vsa našeta merila:
- stalno zvečano število trombocitov v krvi: = / > 450 × 10 ⁹ /L
- značilne histološke spremembe v kostnem mozgu: povečano število pretežno velikih zrelih megakariocitov s hiperlobularnim jedrom in zrelo citoplazmo, normalna celularnost kostnega mozga, odsotnost ali mejno povečana količina retikulina brez proliferacije ali pomnožitve nezrelih granulocitov, normalna normoblastna eritropoeza
- prisotnost klonskega označevalca: JAK2V167F, drugi klonski označevalci
Za izključitev ET, odsotnost meril SZO za:
- PP, KML, KMPB, MDS
- odsotnost JAK2V167F: ni znakov za reaktivno trombocitozo

PP - prava policitemija, KML - kronična mieloična levkemija, KMPB - kronična mieloproliferativna bolezen, MDS - mielodisplastični sindrom

Izjemoma se zadovoljimo z opredelitvijo ET po kriterijih PVSG pri starejših prizadetih bolnikih, ki že prejema zdravila za zmanjšanje števila trombocitov.

Namen zdravljenja

Osnovni namen zdravljenja je zmanjšati bolnikove težave, predvsem pa preprečevati življenjsko ogrožujoče tromboze, trombembolije in krvavitve.

Tveganje za trombozo

Zaplete ET preprečujemo in zdravimo predvsem pri bolnikih z veliko verjetnostjo tromboz in embolizmov kot so:

1. Bolniki, starejši od 60 let.
2. Bolniki, ki so že preboleli trombozo.
3. Bolniki s prirojeno trombofilijo zaradi pomanjkanja proteina C in S, mutacije FV Leiden, mutacije protrombinskega gena G-A 20210, pomanjkanja antitrombina. Poleg tega pa bolniki z zelo visoko vrednostjo FII in FVIII, kot tudi majhno vrednostjo FXII. Nadaljno tveganje je antifosfolipidni sindrom, huda koronarna in cerebralna skleroza, hiperkoagulabilnost v nosečnosti, sistemske okužbe, druge novotvorbe in veliki operativni posegi.

Zdravljenje

Način zdravljenja prilagodimo posameznemu bolniku glede na nevarnost tromboze in velike krvavitve.⁶ Verjetnost krvavitve zmanjšamo, če z zdravili zmanjšamo število trombocitov v krvi pod 1000 × 10⁹/L in v času zmanjševanja števila trombocitov prenehamo dajati antiagregacijska zdravila.

Med antiagregacijskimi zdravili najpogosteje uporabljamo acetilsalicilno kislino (Aspirin) v dnevnem odmerku 50 do 100 mg ali 100 mg vsak drugi dan. Med vzdrževanjem števila trombocitov v krvi pod 400 ×

10⁹/L z anagrelidom profilakse z acetilsalicilno kislino ne priporočajo zaradi večje verjetnosti krvavitve. Acetilsalicilne kisline ne dajemo bolnikom, ki prejema antikoagulantna zdravila zaradi prebolelih venskih tromboembolizmov. V primeru krvavitve takoj prenehamo dajati acetilsalicilno kislino. Antifibrinolitike in koncentrate faktorjev koagulacije uporabljamo le izjemoma.

Acetilsalicilna kislina je pri bolnikih z ET učinkovita pri preprečevanju arterijskih tromboz, posebno pri ishemiji v predelu prstov rok in nog (eritromelalgija), preprečevanju gangrene in cerebrovaskularne ishemije.

Hidroksiurea (HU) je zdravilo za zmanjšanje števila trombocitov, pri katerem so ugotovili, da pri nekaterih kroničnih mieloproliferativnih boleznih lahko povzroči po daljši uporabi (okoli 10–15 let) pojav sekundarne akutne mieloblastne levkemije,⁷⁻⁹ zato naj ga ne bi uporabljali pri bolnikih s predvidenim povprečnim preživetjem več kot 15 let oziroma ne pri mlajših bolnikih z ET pod 60 let. Kljub temu pa hidroksiureo pogosto uporabimo za nekajtedensko hitro zmanjševanje velikega števila trombocitov tudi pri mlajših bolnikih od 60 let, saj z zdravili anagrelid (ANG) in interferon alfa (IF) dosežemo zmanjšanje znatno pozneje. Trombafereza je indicirana za hitro zmanjšanje, če je število trombocitov v krvi več kot 2000 × 10⁹/L (Razpr. 2).

Razpr. 2. Načini zdravljenja glede na verjetnost zapletov pri bolnikih z ET.

Table 2. Treatment algorithm for of essential thrombocythemia patients, based on individual risk estimates.

Število trombocitov (× 10 ⁹ /L)	¹ Običajno tveganje za zaplet	² Veliko tveganje za zaplet	Starejši od 60 let
400-1000	0 ali ASK	IF ali ANG+ASK	ASK+(HU*)
1000-1500	IF ali ANG	IF ali ANG	HU
1500-2000	(HU) - IF ali ANG	(HU) - IF ali ANG	HU
> 2000	HU (± TF) - IF ali ANG	HU (± TF) - IF ali ANG	HU
> 2000 + večja krvavitve	HU + TF - IF ali ANG	HU + TF - IF ali ANG	TF + HU

¹ Običajno tveganje za zaplet: 18-60 let, brez težav, brez dosedanjega zapleta, brez trombofilije;

² Veliko tveganje za zaplet: 18-60 let, s težavami, predhodni zaplet, s trombofilijo;

* HU - le pri velikem tveganju za zaplet; ASK - acetilsalicilna kislina; IF - interferon alfa; ANG - anagrelid; HU - hidroksiurea; TF - trombafereza

Dnevni odmerek HU je 0,5–2,0 g, ANG pa 0,5–5,0 mg, medtem ko je tedenski odmerek IF 1–30 milijonov i.e. Z IF začnemo običajno zdraviti s 3 milijoni i.e. na dan. V primeru neučinkovitosti, neželenega pojava oziroma toksičnosti prvega zdravila ga zamenjamo z drugim ali pa zmanjšamo odmerek ter zdravilo kombiniramo z drugim.

Cilj zdravljenja s HU, ANG in IF je pri bolnikih z velikim tveganjem, predvsem pa s trombofilijo, da zmanjšamo in vzdržujemo število trombocitov v krvi pod 400 × 10⁹/L (10). Pri bolnikih z velikim številom trombocitov in malim tveganjem brez trombofilije je cilj zdravljenja zmanjšanje in vzdrževanje števila trombocitov v krvi pod 600 × 10⁹/L.

Preprečevanje trombemboličnih zapletov in krvavitvev

Bolnike z ET ogrožajo pogosto trombembolični zapleti, pri številu trombocitov nad $1000 \times 10^9/L$ pa še krvavitve. To preprečujemo z antiagregacijskimi zdravili in zdravili za zmanjšanje števila trombocitov.

Esencialna trombocitemija in nosečnost

Pri bolnicah z ET se priporoča tri mesece pred spočetjem ukiniti vsa potencialno teratogena zdravila, oceniti tveganje za zaplete v nosečnosti in ustrezno uvesti profilakso in zdravljenje za preprečevanje usodnih zapletov (Razpr. 3). Za zmanjševanje števila trombocitov se priporoča le IF, ki ne prehaja skozi posteljico v plod. Po porodu se pri bolnicah, ki prejemajo IF, dojenje ne priporoča.

Razpr. 3. *Kako obravnavamo bolnice z esencialno trombocitemijo v nosečnosti glede na verjetnost zapletov.*

Table 3. *How we manage pregnancy in essential thrombocythemia patients.*

1. Ocena verjetnosti zapletov
Veliko verjetnost zapletov napoveduje eden od dogodkov:
- predhodni velik trombotični zaplet ali krvavitve,
- predhodni hudi zapleti nosečnosti,
- število trombocitov v krvi $> 1000 \times 10^9/L$,
2. Zdravljenje
a) manjša verjetnost zapletov v nosečnosti:
- acetilsalicilna kislina 100 mg/dan
- malomolekulski heparin (enoksaparin) 4000 ie/dan od poroda do 6 tednov po njem
b) velika verjetnost zapletov v nosečnosti:
Poleg enakih ukrepov kot pri manjši verjetnosti zapletov dodatno še priporočamo pri predhodno velikem trombotičnem zapletu ali krvavitvi in predhodnem hudem zapletu v nosečnosti:
- malomolekulski heparin in acetilsalicilna kislina celotno nosečnost, pri krvavitvah acetilsalicilno kislino ukinito;
- pri številu trombocitov v krvi $> 1000 \times 10^9/L$: interferon alfa za zmanjšanje števila trombocitov na 300 do $400 \times 10^9/L$;
- pri predhodnih velikih krvavitvah ne priporočamo profilakse z acetilsalicilno kislino, pač pa z interferonom alfa zmanjšati število trombocitov v krvi.

Pri veliki verjetnosti zapletov v nosečnosti priporočamo malomolekulski heparin (enoksaparin) 4000 ie/dan, od 16 tedna nosečnosti do poroda 4000 ie dvakrat na dan, nato pa zopet 4000 ie/dan še 6 tednov. Heparin kombiniramo z acetilsalicilno kislino 100 mg na dan.¹¹ Slednja priporočila je potrdila randomizirana klinična raziskava pri nosečnicah z antifosfolipidnim sindromom, pri katerih je kombinacija profilakse s heparinom in acetilsalicilno kislino statistično pomembno povečala število zdravih otrok na 71 do 80 %, medtem ko jih je bilo pri profilaksi z acetilsalicilno kislino le okoli 40 %.^{12, 13}

Zaključki

S prihodom zdravila anagrelid na slovenski trg zdravil smo poenotili način zdravljenja ET z drugimi evropskimi državami. Kljub številnim raziskavam zaenkrat še ni povsem pojasnjen pomen določanja JAK2 V617F za oceno napovedi izida bolezni, saj je mutacija prisotna pri nas pri 61 % bolnikov z ET. Iz tega razloga se priporoča redno izvajanje, v smernicah pa zaenkrat še nima določenega pomena.

Predstavljene Slovenske smernice za ugotavljanje in zdravljenje bolnikov z esencialno trombocitemijo so skupek do sedaj preverjenih ugotovitev, ki bi jih bilo treba obvezno upoštevati pri obravnavi naših bolnikov.

Literatura

1. Penka M, Schwarz J, Pytlík R, Doubek M, Brychtova Y, Dulíček P. Practice guidelines for diagnosis and therapy of essential thrombocythemia and thrombocythemia associated with other myeloproliferative diseases. *Vnitř Lek* 2005; 51: 741–51.
2. Modic M. Kronične mieloproliferativne bolezni. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera Picta d.o.o.; 2005. p. 1240–9.
3. Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. 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.
4. Imbert M, Pierre R, Thiele J, Vardiman J, Brunning R, Flandrin G. Essential thrombocythemia. In: Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J, eds. *WHO Classification of tumours: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2001. p. 39–41.
5. Škerget M, Pajič T, Kralj E, Vučković J. Prisotnost deleža mutirane alela JAK2 V617F pri kroničnih mieloproliferativnih boleznih. *Zdrav Vestn* 2008; 77: (v tisku).
6. 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: 1132–6.
7. Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: The use of hydroxyurea and pipobroman in 292 pts under the age of 65 years. *Blood* 1997; 90: 3370–7.
8. Randi ML, Fabris F, Girolami A. Leukemia and myelodysplasia effect of multiple cytotoxic therapy in essential thrombocythemia. *Leul Lymphoma* 2000; 37: 379–85.
9. Nielsen I, Hasselbalch HC. Acute leukemia and myelodysplasia in patients with a Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorder treated with hydroxyurea alone or with hydroxyurea after busulphan. *Am J Hematol* 2003; 74: 26–31.
10. Michiels JJ, Berneman ZN, Schroyens W, Van Vliet HHD. Pathophysiology and treatment of platelet-mediated microvascular disturbances, major thrombosis and bleeding complications in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Platelets* 2004; 15: 67–84.
11. Barbui T, Finazzi G. Myeloproliferative disease in pregnancy and other management issues. *ASH*; 2006 Dec 9–12; Orlando, Florida, ZDA: American Society of Hematology; 2006.
12. Barbui T, Barosi G, Grossi A, et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. *Haematologica* 2004; 89: 215–32.
13. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2005; 132: 171–96.
14. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera essentialia.