

Značilnosti in zdravljenje bolnikov z esencialno trombocitemijo v obdobju 2008–2011

Characteristics and treatment of patients with essential thrombocythemia during the period of 2008–2011

Karla Renner, Samo Zver

Klin. oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Karla Renner, dr. med., Klin. oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana, E-pošta: karla.renner@mf.uni-lj.si Tel.: 01-5225366

Ključne besede:

esencialna trombocitemija, zdravljenje, mutacija JAK 2

Key words:

essential thrombocythemia, treatment, JAK 2 mutation

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81 supl 2: II-104–12

Prispelo: 10. apr. 2012, Sprejeto: 26. jun. 2012

Izvilleček

Izhodišča: Esencialna trombocitemija (ET) je Ph-negativna mieloproliferativna novotvorba, za katero je značilna trombocitoza in pomnožitev megakariocitov v kostnem mozgu s prisotnostjo mutacije JAK 2 V 617F pri 50–60 % bolnikov in s prisotnostjo mutacije MPL gena v 3–5 %. Odsotnost JAK 2 in MPL mutacije ET ne izključuje. Povečana umrljivost teh bolnikov je povezana z žilnimi zapleti, kot so tromboze, mikrovaskularne motnje pretoka in krvavitve. Cilj zdravljenja je preprečitev pojava tromboz in krvavitve. Z raziskavo smo želeli pridobiti vpogled v število bolnikov, ki so bili v zadnjih štirih letih na novo obravnavani v hematoloških ambulantah zaradi ET, ter njihovo zdravljenje.

Metode: V raziskavi smo retrogradno zbirali podatke o bolnikih, ki so od 01. 01. 2008 do 31. 12. 2011 na Kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana prejeli diagnozo ET. Podatke smo obdelali v programu MS Excel.

Rezultati: V hematoloških ambulantah Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana smo v obdobju od januarja 2008 do decembra 2011 na novo diagnosticirali 245 bolnikov z ET, od tega 35 % moških in 65 % žensk. Srednja starost bolnikov je bila 65 let. 124 bolnikov (50 %) je imelo prisotno mutacijo JAK 2. Diagnostičnim merilom za ET je ustrezalo 180 bolnikov, pri 65 bolnikih pa so bili podatki pomanjkljivi oziroma so bili prisotni reaktivni vzroki. V skupino bolnikov z jasnimi merili za ET in z visokim tveganjem za trombozo smo uvrstili bolnike, ki so bili ob diagnosticiranju stari več kot 60 let, ki so že utrpeli trombozo ali krvavitve v katerih vrednosti trombocitov v hemogramu so presegale $150 \times 10^9 / L$. Teh bolnikov je bilo 132. V skupino z majhnim tveganjem za zaplete se je uvrstilo 49 bolnikov. 47 % bolnikov je imelo ob postavitvi diagnoze prisotne dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni, ki hkrati povečajo tveganje za

pojav tromboz. Večina bolnikov je prejela anti-agregacijsko zdravljenje z acetilsalicilno kislino, citoreduktivno zdravljenje pa s hidroksiureo in z anagrelidom. Nekaj jih je prejelo kombinacijo hidroksiuree in anagrelida. Le redki bolniki so prejeli interferon alfa ali busulfan. Pri enem bolniku je prišlo do prehoda v primarno mielofibrozo, pri enem pa prehod v akutno levkemijo.

Zaključki: V analizirani skupini bolnikov ugotavljamo pojavnost bolezni v vseh starostnih skupinah in predominanco bolezni pri ženskah. Prav tako je v skladu s podatki iz strokovne literature odstotek prisotnosti mutacije JAK2. Izstopa precejšnji delež reaktivnih trombocitov (26,5 %), ki jih vodimo kot ET. Nenavadno je, da sta deleža bolnikov, ki se zdravijo s hidroksiureo in anagrelidom, praktično enaka, saj je anagrelid zdravilo druge izbire. Ugotavljamo nizek delež prehodov v primarno mielofibrozo ali akutno levkemijo.

Abstract

Background: Essential thrombocythemia (ET) is a chronic Ph negative myeloproliferative neoplasm characterized by thrombocytosis, bone marrow megakaryocyte proliferation, JAK 2 V617F mutation in 50–60 % of patients and MPL mutation in 3–5 % of patients. Higher mortality of ET patients is caused by vascular complications, such as thrombosis, microvascular disorders and bleeding events. The goal of treatment is the prevention of thrombosis and haemorrhage. The research was aimed to provide insight into the number of patients and the ways they were treated in the last four years at our clinic.

Method: Data from patients diagnosed with ET in the period from 1 January 2008 to 31 December 2011 at the Haematology Department of the UMC Ljubljana were collected. The data were analysed in MS Excel.

Results: During the period between January 2008 and December 2011 there were 245 new ET patients (35 % males and 65 % females) diagnosed and treated at our clinic. Average age of patients was 65 years. The number of patients with JAK 2 mutation present was 124 (50 %). 180 patients met criteria for ET, while for another 65 the data were insufficient or presence of reactive causes was determined. Patients > 60 years old, who already suffered thrombosis or bleeding events and whose thrombocyte concentration results exceeded $1500 \times 10^9/L$ were grouped as patients with clear criteria for ET and high risk for thrombosis. The number of patients was 132; 49 patients were qualified for the group with minor risk for complications. Risk factors for cardiovascular disease, which causes upward risk for thrombosis, were determined in 47 % of all patients. The majority of patients received treatment with low-dose aspirin. Cytoreductive therapy with hydroxyurea and anagrelide. A few patients received treatment with a combination of

hydroxyurea and anagrelide. Only some patients received interferon alpha or busulfane. One patient presented with transition into primary myelofibrosis and another one with transition into acute leukemia.

Conclusions: In the analyzed group of patients, we have established the incidence of the disease in all age groups. The disease affects women at a higher rate. The results comply with so far known facts and research. The presence of JAK2 mutation is consistent with known statistic facts. The proportion of reactive thrombocytoses referred to as ET is outstanding (26.5 %). The fact that the shares of patients treated with hydroxyurea and anagrelide are practically equal is unusual. According to the expectations and guidelines it would be expected that anagrelide is introduced as a second-line treatment. In our four-year observation period, transitions to primary myelofibrosis and acute leukemia were considerably low.

Uvod

Esencialna trombocitemija (ET) je mieloproliferativna novotvorba (MPN), za katero je značilno trajno povečano število trombocitov v periferni krvni sliki $> 450 \times 10^9/L$, pomnožitev in atipičnost megakariocitov v kostnem mozgu, prisotnost mutacije JAK 2 V617F pri 50–60 % bolnikov in mutacije MPL v 3–5 %, odsotnost meril za drugo MPN (pravo policitemijo, kronično mieloidno levkemijo, primarno mielofibrozo) ter odsotnost diagnostičnih meril za reaktivno trombocitozo, ki so navedeni v klasifikaciji WHO iz leta 2008.^{1,2}

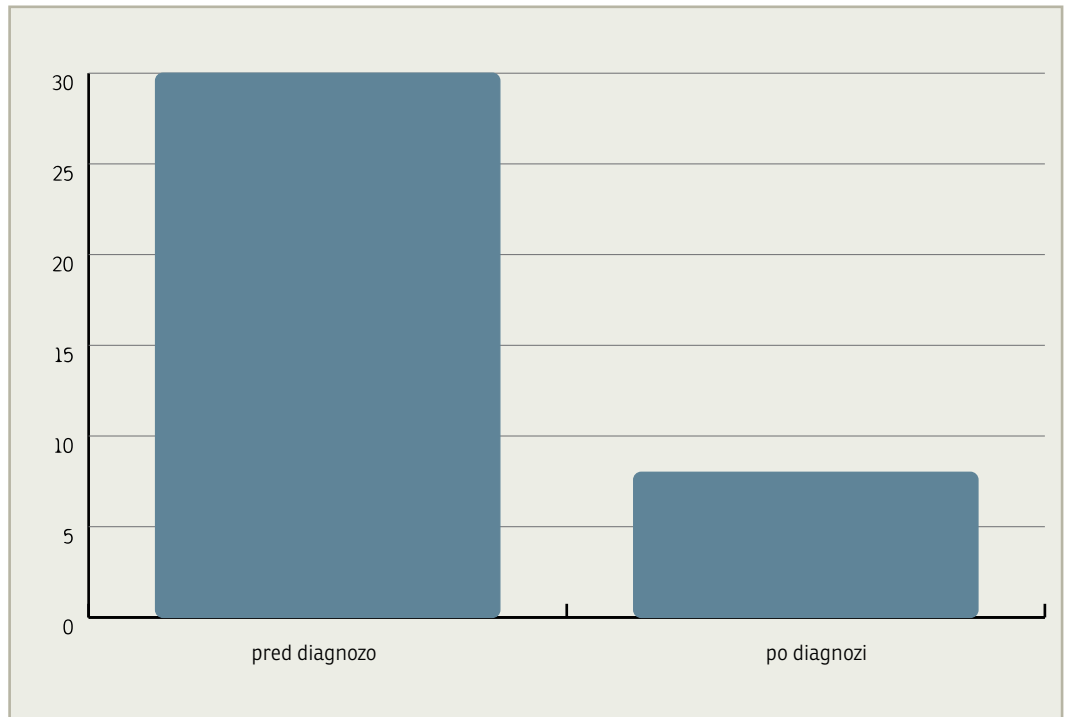
ET je klinično heterogena bolezen, ki se kaže z različnimi kliničnimi znaki in simptomi. Slednji so večinoma povezani z žilnimi zapleti v obliki tromboz in krvavitvev. Trombotični zapleti se zgodijo tako v mikrožilju kot v velikih krvnih žilah. Prvi se kažejo v obliki eritromelalgije, parestezij, akrocianoze in distalnih gangren, lahko pa tudi kot migrenski glavoboli, tranzitorne ishemične atake ali epileptični napadi. Tromboze velikih žil se pojavljajo predvsem v arterijskem žilju nog, v koronarnih arterijah, mezenteričnih in podključnični arteriji. Tromboze v venskem delu cirkulacije so redkejše in se kažejo kot globoka venska tromboza

ileofemoralno, pljučna embolija, pa tudi v splanhničnem žilju. Tromboza portalne vene je značilna za vse pojavne oblike MPN. V nosečnosti se ET kaže s spontanimi splavi, zastojem plodove rasti, infarktostelje, abrupcijo posteljice in s povečanim številom poporodnih tromboz.

Diagnostični algoritem poleg krvne slike zahteva še določitev mutacije JAK 2, mutacije BCR ABL, osnovne biokemijske preiskave s poudarkom na vnetnih parametrih in zalogah železa. V anamnezi so ključni podatki o utrpelih arterijskih in venskih trombozah in krvavitvah ter o prisotnosti dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni. Poleg tega nas zanimajo še bolezenska stanja, ki lahko povzročijo reaktivno povišanje trombocitov (aktivni malignomi, okužbe, kronične vnetne bolezni, krvavitve, stanje po splenektomiji). Obravnavo bolnika s sumom na MPN zaključimo s citološko in histološko preiskavo kostnega mozga, morebiti tudi z dodatkom citogenetike.

V nadaljevanju predstavljamo rezultate analize bolnikov, ki jih v ambulantah Kliničnega oddelka za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana vodimo z diagnozo ET.

Slika 1: Število trombotičnih dogodkov pred zdravljenjem in po pričetku zdravljenja.



Metode

V analizo smo vključili bolnike KO za hematologijo, UKC Ljubljana z diagnozo ET. V nadaljevanju smo izključili tiste bolnike, ki so imeli po pregledu dokumentacije prisotne reaktivne vzroke za trombocitozo, kjer so bili podatki o bolezni pomanjkljivi ali pa niso izpolnjevali meril za postavitve diagnoze ET. Podatke o bolnikih smo pridobili iz bolnišničnega programa Hipokrat (List d.o.o.) ter jih v nadaljevanju zbirali in obdelali s pomočjo računalniškega programa MS Excel. Podatke smo beležili za obdobje od 01. 01. 2008 do 31. 12. 2011. Spremljali smo starost bolnika ob postavitvi diagnoze, citarne vrednosti hemograma, prisotnost dejavnikov tveganja za bolezni srca in ožilja, prisotnost mutacije JAK2, trombotične zaplete pred postavitvijo diagnoze in po njej, krvavitve pred postavitvijo diagnoze in po njej, vrednost CRP in feritina, vrsto zdravljenja in prehode ET v mielofibrozo

oziroma akutno levkemijo. Bolnike smo na osnovi podatkov razvrstili v skupino tveganja, kar prikazuje Tabela 1.

Rezultati

V obdobju od 01. 01. 2008 do 31. 12. 2011 smo v ambulantah KOH obravnavali 245 bolnikov z diagnozo ET. Po pregledu dokumentacije je izpolnjevalo jasna merila za diagnozo ET 180/245 (73,4 %) bolnikov, 65/245 (36,1 %) bolnikov pa teh meril ni izpolnjevalo. Te bolnike smo izločili in jih obravnavali ločeno.

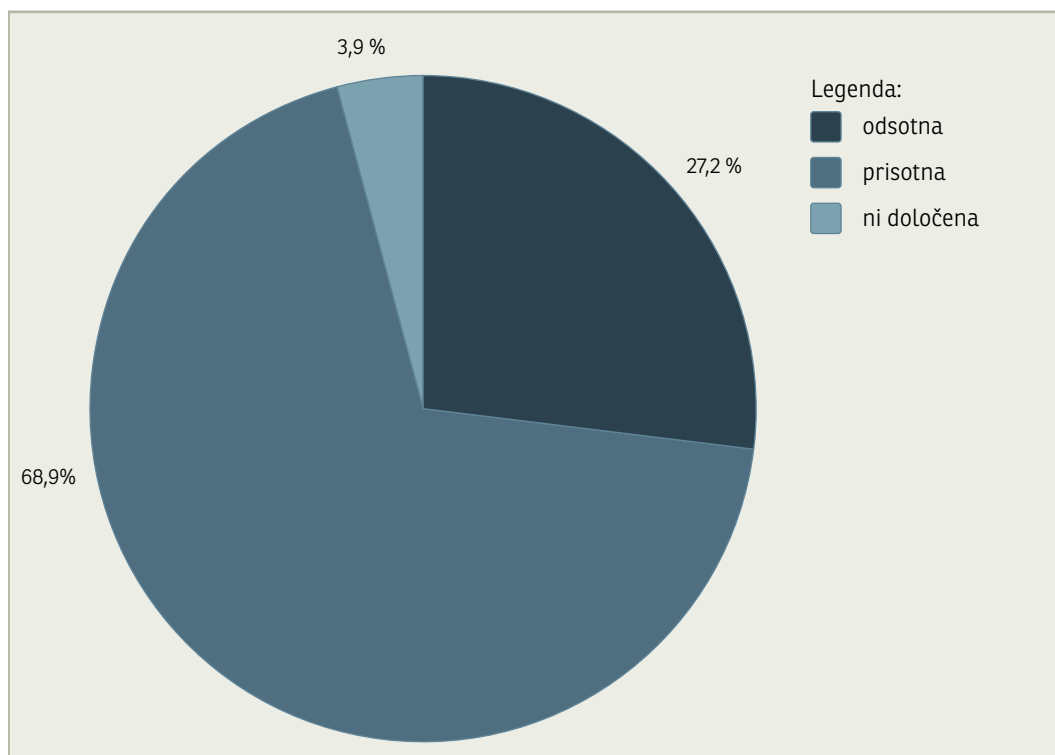
Mediana starost bolnikov z ET je 65,7 let, 35 % je moških in 65 % žensk. Laboratorijski parametri bolnikov z ET prikazujemo v Tabeli 2.

3 % bolnikov so imeli vrednosti trombocitov več kot $1500 \times 10^9/L$. 74,3 % bolnikov je imelo v anamnezi prisotne dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni (kajenje, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, debelost).

Tabela 1: Razvrstitev bolnikov z ET v skupine tveganja.

Veliko tveganje za zaplete	Srednje tveganje	Majhno tveganje
starost > 60 let	starost 40–60 let	Starost < 40 let
trombociti > $1500 \times 10^9/L$		
predhodne tromboze		

Slika 2: Razporeditev mutacije JAK 2.



Podatke o slednjih iz ambulantnih zapisov ni bilo možno pridobiti pri 13,4 % bolnikov. 30 bolnikov (16,6 %) je pred postavitvijo diagnoze ET utrpelo trombotični dogodek, največkrat v obliki akutnega koronarnega dogodka in ishemične možganske kapi. Med zdravljenjem je bilo teh dogodkov še 8 (0,4 %) (Slika 1).

12 bolnikov (1,1 %) je utrpelo krvavitev pred postavitvijo diagnoze, 4 bolniki (0,2 %) pa med zdravljenjem. Povprečna vrednost trombocitov pri teh bolnikih je bila $1001 \times 10^9/L$. 124/180 (68,9 %) bolnikov je imelo prisotno mutacijo JAK2 (Slika 2).

Mutacijo MPL smo v tem času določili le pri treh bolnikih, vedno pa je bila odsotna. V skladu z diagnostičnim algoritmom ET smo določili tudi vrednosti CRP, ki so bile povečane pri 24 bolnikih (13,3 %) ter vrednosti zalog železa z določitvijo serumskega feritina. Kot relativno pomanjkanje železa smo vrednotili vrednost feritina $< 30 \mu g/L$. Prisotno je bilo pri 25 bolnikih (16,4 %). V skupino bolnikov z velikim tveganjem za trombotične dogodke se je uvrstilo 132/180 bolnikov (73,3 %). 126/132 bolnikov (95,4 %) prejelo zdravljenje. Izbiro zdravljenja prikazujemo na Sliki 3.

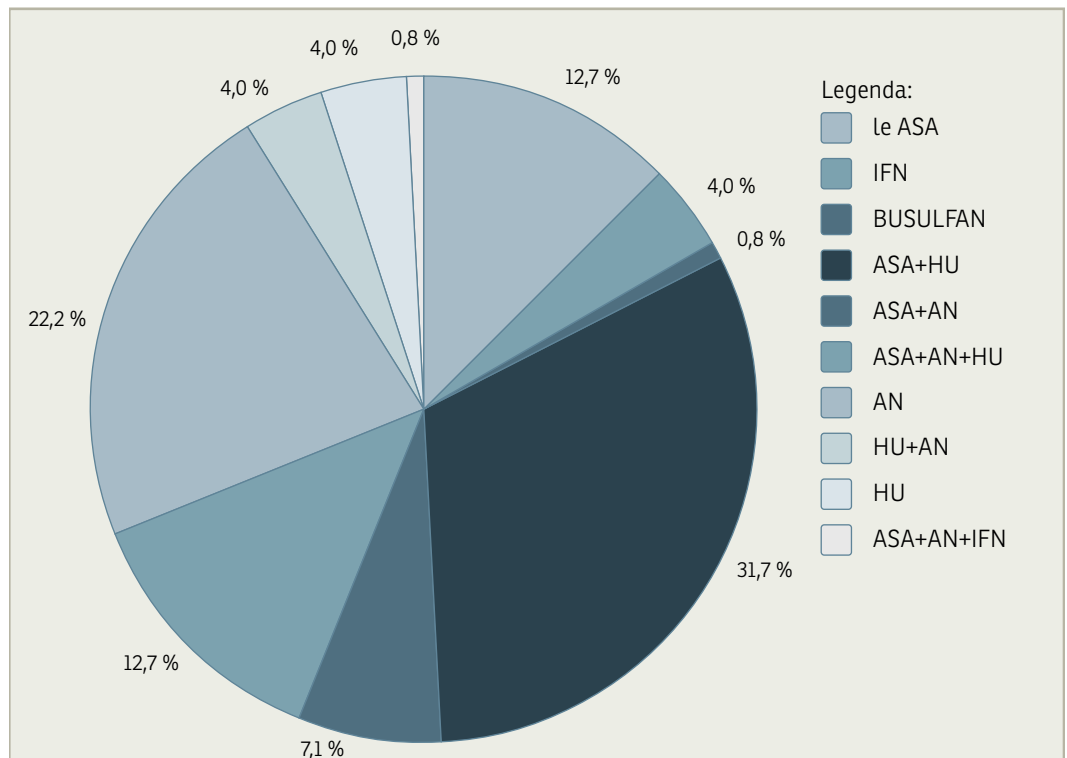
16 bolnikov je prejelo le ASA, redki interferon in le en bolnik busulfan, ostali pa različne kombinacije, ki jih prikazujemo na Sliki 3. Celokupno je 66/132 bolnikov (50,0 %) prejelo HU in 59/132 bolnikov (44,6 %) AN.

V skupino z majhnim tveganjem se je uvrstilo 48/180 bolnikov (26,4 %), 37/48 (77 %) jih je prejelo zdravljenje. Vrsta zdravljenja je prikazana na Sliki 4. 19 bolnikov je prejelo acetilsalicilno kislino, 18 pa citoreduktivno zdravljenje (9 bolnikov AN, 3 bolniki kombinacijo ASA in HU, 3 bolniki ASA, HU in AN ter 3 bolniki IFN α).

V štiriletnem obdobju smo ugotovili en prehod v primarno mielofibrozo in en prehod v akutno levkemijo.

Iz skupine bolnikov, ki jih vodimo kot ET, smo izločili 65 bolnikov, pri katerih so bili prisotni jasni znaki sekundarne trombocitose v sklopu pomanjkanja železa, kroničnega vnetja in aktivnega malignoma, ali pa so bile vrednosti trombocitov prenizke in podatki nezadostni za postavitve jasne diagnoze (Slika 4). Vsi, ki so imeli opravljeno mutacijsko analizo JAK2, so bili JAK2 negativni. 33/65 bolnikov je imelo pomanjkanje železa in trombocitoza je po nadomeščanju železa bodisi izzvenela ali pa je bilo spremljanje

Slika 3: Zdravljenje bolnikov z velikim tveganjem.
 Legenda: ASA – acetilsalicilna kislina, IFN – interferon alfa, HU – hidroksiurea, AN – anagrelid.



bolnikovih izvidov v hematološki ambulanti prekratko in zdravljenje z železom nezadostno za objektivno oceno. 9/65 bolnikov je imelo prisotno kronično vnetje ali aktivni malignom. 6/65 bolnikov je imelo diagnozo ET le na podlagi agregometrije trombocitov. 17/65 bolnikov je imelo v času opazovanja vrednosti trombocitov pod $450 \times 10^9/L$, nekaj med njimi jih je bilo po splenektomiji zaradi poškodbe vranice.

Razpravljanje

Pri večini bolnikov, ki so bili napoteni v hematološko ambulanto zaradi trombocitose, so bolezen odkrili naključno ob kontroli krvne slike. Več kot dve tretjini bolnikov ob odkritju bolezen ni imelo simptomov bolezen. V analizirani skupini bolnikov ugotavljamo pojavnost bolezen v vseh starostnih skupinah, prevladuje pa število starejših

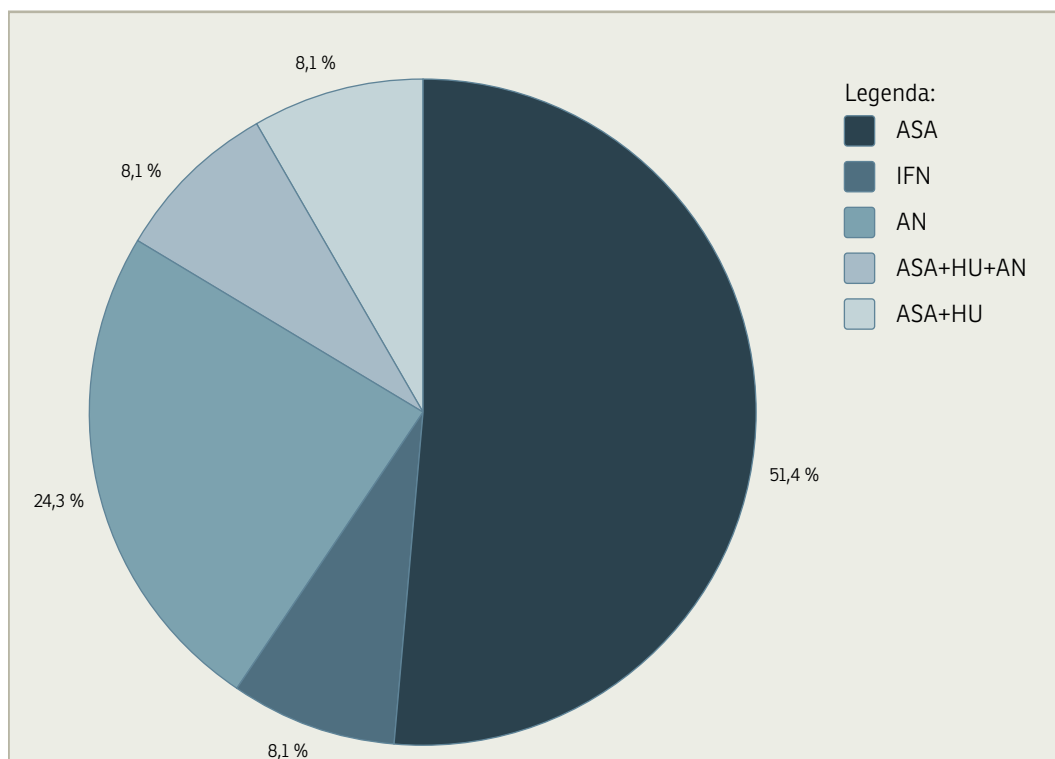
bolnikov in žensk, kar je v skladu z do sedaj znanimi podatki.²

Analiza krvnih slik je v 25 % pokazala vrednosti trombocitov, večjo od $1000 \times 10^9/L$. Ta vrednost je povezana predvsem s povečanim tveganjem za krvavitve po mehanizmu pridobljene von Willebrandove bolezni, po nekaterih kliničnih raziskavah pa tudi s povečano pojavnostjo trombotičnih zapletov.² Pomembno je tudi dejstvo, da so trombociti pri bolnikih z ET funkcijsko nenormalni, zato je motena agregacija trombocitov prisotna pri večini bolnikov. Moten je tudi odziv na epinefrin, adenozin difosfat (ADP) in kolagen, normalen pa na arahidonsko kislino in ristocetin.² V analizirani skupini bolnikov ugotavljamo precejšnji delež bolnikov z levkocitozo, večjo od $10 \times 10^9/L$. Ta je najpogosteje prisotna pri bolnikih, ki so JAK2 pozitivni, v naši skupini pa jih je bilo kar 68,9 %.² Hkratna levkocitoza morda pomeni dodatno večje tveganje za trombotične za-

Tabela 2: Vrednosti hemograma pri bolnikih z ET.

Trombociti		Hematokrit		Levkociti	
mediana:	$783 \times 10^9/L$	mediana:	0,419 (0,235–0,426)	mediana:	$10 \times 10^9/L$ (4,7–23,4)
< 1000:	134 bolnikov(74,4 %)	> 0,45:	39/180 (21,6 %)	> $10 \times 10^9/L$:	90/180 (50 %)
1000–1500:	41 bolnikov(22,8 %)				
> 1500:	5 bolnikov(2,8 %)				

Slika 4: Zdravljenje ET bolnikov z majhnim tveganjem.
 Legenda: ASA – acetilsalicilna kislina, IFN – interferon alfa, HU – hidroksiurea, AN – anagrelid.



plete.² Beleženje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni je pomembno, saj so nam v pomoč pri odločanju o uvedbi citoreduktivnega zdravljenja pri posameznih bolnikih, ki sicer ne sodijo v skupino z velikim tveganjem za trombotične zaplete. Pomembno je zavedanje, da je dobra urejenost dejavnikov tveganja pomemben element pri obravnavi bolnikov z ET.

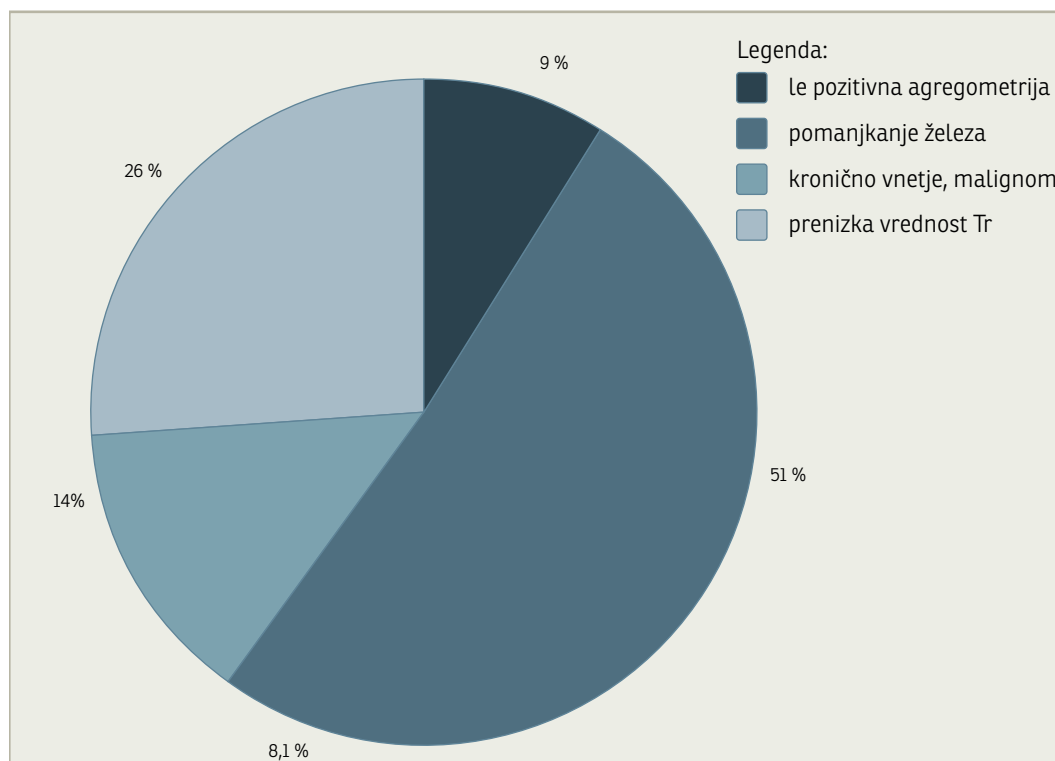
Ključni podatek, ki ga moramo pridobiti v anamnezi, je podatek o utrpelih trombotičnih dogodkih ali krvavitvah. Ta poleg starosti in števila trombocitov ob diagnosticiranju zelo pomembno vpliva na odločitev glede zdravljenja. Pri naših bolnikih beležimo predvsem velike trombotične zaplete in krvavitve, manj pa klinične simptome, ki so vezani na bolezensko dogajanje v področju mikrožilja.

Od odkritja JAK 2 in mutacije MPL lahko pri več kot polovici bolnikov postavimo nedvoumno diagnozo krvne bolezni. JAK 2 je citoplazemska tirozinska kinaza, ki igra ključno vlogo pri znotrajceličnem prenosu informacij, ki jih sprožijo različni rastni dejavniki (IL-3, IL-6, trombopoetin in drugi). Mutacija vodi v stalno aktiviranje in delovanje JAK 2, ki je neodvisno od rastnih dejavnikov. MPL kodira receptor za trom-

bopoetin, njegova mutacija pa vodi v stalno aktivnost receptorja. MPL določamo takrat, ko je JAK2 negativen in je klinično prisoten velik sum za MPN. V primeru, da sta tako JAK2 in mutacija MPL negativni, ET ne moremo izključiti.

Pri vseh bolnikih s trombocitozo moramo izključiti reaktivne sekundarne vzroke. V prvi vrsti je to pomanjkanje železa. Zato moramo železo nadomeščati in šele trombocitozo, ki vztraja po ustreznem zdravljenju z železom, zahteva nadaljnjo diagnosticiranje v smeri MPN. Ob tem moramo izključiti tudi kronične vnetne bolezni, okužbe in maligne bolezni.³ Nedavno objavljeni izsledki raziskave pri bolnicah z rakom jajčnikov so pokazali, da je trombocitozo posledica povečane tvorbe trombopoetina v jetrih. Spodbuja jo IL-6 iz tumorskih celic in je povezana s slabšim izidom bolezni, saj igra vlogo promotorja tumorske rasti.⁴ Trombocitozo so ugotavljali tudi pri okultnem raku prebavil, pljuč in dojke. Med sekundarne vzroke trombocitoze uvrščamo tudi stanja po splenektomiji oziroma hiposplenizem, hemolitično anemijo in zdravljenje z nekaterimi zdravili (vinkristin, adrenalin, all-trans retinoična kislina). V analizirani skupini bolnikov smo zaradi prisotnosti sekundarnih

Slika 5: Vzroki za sekundarno trombocitozo.



dejavnikov za trombocitozo izločili 65 bolnikov. To predstavlja 26,5 % vseh obravnavanih bolnikov, kar je precejšnji delež. Polovica bolnikov ima pomanjkanje železa, nekaj bolnikov pa kronično vnetno bolezen in aktivno maligno bolezen. Pri nekaj bolnikih je diagnoza ET določena na podlagi opravljene agregometrije trombocitov, ki ni diagnostično merilo za ET.

Po razvrstitvi bolnikov v skupini tveganja za trombembolične zaplete smo se osredotočili na analizo zdravljenja. Ker sta povečana umrljivost in obolevnost bolnikov z ET povezana z žilnimi zapleti, kot so tromboze, mikrovaskularne motnje pretoka krvi in krvavitve, je cilj zdravljenja preprečiti pojav tromboze in krvavitve. Dodatni cilji zdravljenja so še: preprečitev preobrazbe v mielofibrozo ali akutno levkemijo, obvladovanje splošnih simptomov ter ustrezna obravnava nosečnic in bolnikov, ki se pripravljajo na operacijski poseg.⁵ Praktično vsem bolnikov z ET svetujemo uvedbo antiagregacijskega zdravljenja z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline (*angl.* acetylsalicylic acid, ASA), v kolikor ta ni kontraindicirana.

Pri bolnikih z velikim tveganjem za zaplete je indicirano citoreduktivno zdravljenje. Če so bolniki starejši od 40 let, je prva

izbira zdravljenje s hidroksiureo (HU). Pri bolnikih, ki so mlajši od 40 let, svetujemo interferon alfa (IFN α). Zdravljenje s hidroksiureo zmanjša število trombotičnih zapletov v 10 %. V kolikor s hidroksiureo nismo uspešni, bodisi zaradi neodzivnosti ali stranskih učinkov zdravila, sta zdravili druge izbire zdravljenja anagrelid (AN) ali IFN α . Pri zdravljenju z AN je potrebna previdnost pri srčnih bolnikih, saj deluje vazodilatatorno in pozitivno inotropno in lahko povzroči poslabšanje srčnega popuščenja, motnje srčnega ritma, glavobol, vrtoglavico, pa tudi prebavne motnje. Indiciran je predvsem za mlajše simptomatske bolnike z ET, ki se neodzivajo na zdravljenje s HU. Četudi z AN uspemo zadovoljivo zmanjšati vrednosti trombocitov, pa se je v primerjavi s HU izkazal za manj učinkovitega pri preprečevanju arterijskih trombotičnih zapletov.² Bolniki so utrpeli tudi več krvavitav in prehodov v mielofibrozo.³ Ker AN poveča tveganje za krvavitve, odsvetujemo kombinacijo z ASA. Tudi IFN α je zdravilo drugega reda, vendar je zdravljenje povezano s stranskimi učinki, ki so podobni gripi (vročina, bolečine v mišicah in sklepih, utrujenost), ob dolgotrajni uporabi pa tudi depresija, alopecija in avtoimunska stanja. V kolikor z nobeno od

omenjenih načinov zdravljenja nismo uspešni, se lahko poslužimo tretje vrste zdravljenja z busulfanom, ki sodi med alkilizirajoča zdravila in je zaradi svojega levkemogenega potenciala indiciran le za starejše bolnike s kratko pričakovano življenjsko dobo.

Pri bolnikih z življenje ogrožujočo trombozo ali s krvavitvijo ob visokem številu trombocitov ($> 2000 \times 10^9/L$) je indicirano zdravljenje s tromboferozo, saj citoreduktivno zdravljenje učinkuje šele po več dneh. Cilj citoreduktivnega zdravljenja je vrednost trombocitov, manjša od $600 \times 10^9/L$ oziroma $400 \times 10^9/L$ pri bolj ogroženih bolnikih.⁶

Glede na uveljavljena priporočila za zdravljenje ET nas je pri rezultatih presenetil velik delež bolnikov, ki so v prvi vrsti zdravljenja prejeli AN. Glede na veljavne smernice zdravljenja bi pričakovali uvedbo AN šele v primeru neodzivnosti na HU. Prave razlage za to nimamo. Morda je razlog agresivno trženje zdravila.

Pri bolnikih brez simptomov in z majhnim tveganjem za zaplete je pri odločitvi o zdravljenju ključen podatek o prisotnih srčno-žilnih dejavnikih tveganja. Če so prisotni, običajno uvedemo antiagregacijsko zdravljenje z nizkimi odmerki ASA, individualno tudi za citoreduktivno zdravljenje. Dokazov o učinkovitosti citoreduktivnega zdravljenja pri preprečevanju trombotičnih zapletov v tej skupini bolnikov je malo.² Zdravljenje asimptomatskih bolnikov z majhnim tveganjem ni potrebno. V rezultatih naše analize bolnikov z majhnim tveganjem nas je presenetil delež bolnikov, ki so prejeli citoreduktivno zdravljenje. Temu morda botruje lokalno sprejeta manjša vrednost trombocitov, pri kateri v Sloveniji uvajamo citoreduktivno zdravljenje ($1000 \times 10^9/L$), ter velik delež bolnikov, ki ima ob diagnozi prisotne dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni.⁶ Tudi v tej skupini bolnikov smo ugotavljali presenetljivo velik delež bolnikov, zdravljenih z AN.

Posebno področje je obravnava in zdravljenje nosečnic z ET. Bolezen poveča tveganje za žilne zaplete, ki lahko vodijo v spontani splav, abrupcijo posteljice, motnjo plodove rasti in celo smrt ploda. Še posebej so zapleti pogosti pri JAK2-pozitivnih nosečnicah. Majhni odmerki ASA so v no-

sečnosti varni in jih svetujemo vsem nosečnicam z ET brez zapletov in z vrednostmi trombocitov pod $1000 \times 10^9/L$. Acetilsalicilno kislino ukinemo teden dni pred predvidenim porodom. Če so nosečnice že utrpeli trombotične zaplete oziroma zaplete v predhodnih nosečnostih, je citoreduktivno zdravlilo izbire IFNa, ki ni teratogen in ne prehaja posteljnične pregrade. Če ni zadržkov v smislu hemoragične diateze, je do 6 tednov po porodu indicirana tudi profilaksa z malomolekulskim heparinom zaradi velikega povečanja tveganja za trombotične zaplete.³

Pri bolnikih z ET je pomembno, da jih ustrezno pripravimo na operacijski poseg. Če se bolniki pripravljajo na večji elektivni operacijski poseg, je cilj zdravljenja doseganje normalnih vrednosti trombocitov. Citoreduktivno zdravljenje ukinemo za čim krajše obdobje. V primeru, da bolnik ne prejema citoreduktivnega zdravljenja, se individualno odločimo glede priprave na operacijski poseg. Na odločitev vplivajo vrednosti trombocitov in prisotnost dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni. Zaradi funkcijske motnje trombocitov je v primeru krvavitev indicirano zdravljenje s trombocitno plazmo.

Zaključek

ET je mieloproliferativna novotvorba, ki jo moramo prepoznati in zdraviti, saj poveča tveganje za trombozo ali krvavitev. Pri diagnosticiranju bolezni nam je v veliko pomoč mutacijski status (JAK2, MPL), ki potrdi bolezen pri več kot 50 % bolnikov, odsotnost mutacij pa bolezni ne izključi. Pri vseh ostalih bolnikih s trombocitozo je tako ključno, da prepoznamo reaktivne vzroke: pomanjkanje železa, vnetne bolezni, okužbe in aktivne malignome. Ko slednje izključimo, se moramo individualno odločiti glede citoreduktivnega zdravljenja. Koristi predvsem bolnikom, ki sodijo v skupino z visokim tveganjem za trombembolične zaplete.

Literatura

1. Modic M. Esencialna trombocitemija. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M. *Interna medicina*. 2011; 1318–9.
2. Finazzi G, Xu M, Barbui T, Hoffman R. Essential thrombocytemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, et al. *Hematology basic principles and practice*. Churchill Livingstone Elsevier; 2009. Chapter 71: 1149–66.
3. Beer PA, Erber WN, Campbell PJ, Green AR. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2011; 117: 1472–82.
4. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD et al. Paraneoplastic Thrombocytosis in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366: 610–8.
5. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011.
6. Černelč P. Smernice za ugotavljanje in zdravljenje bolnikov z esencialno trombocitemijo. *Zdrav Vestn*. 2008; 77:I-15–7.