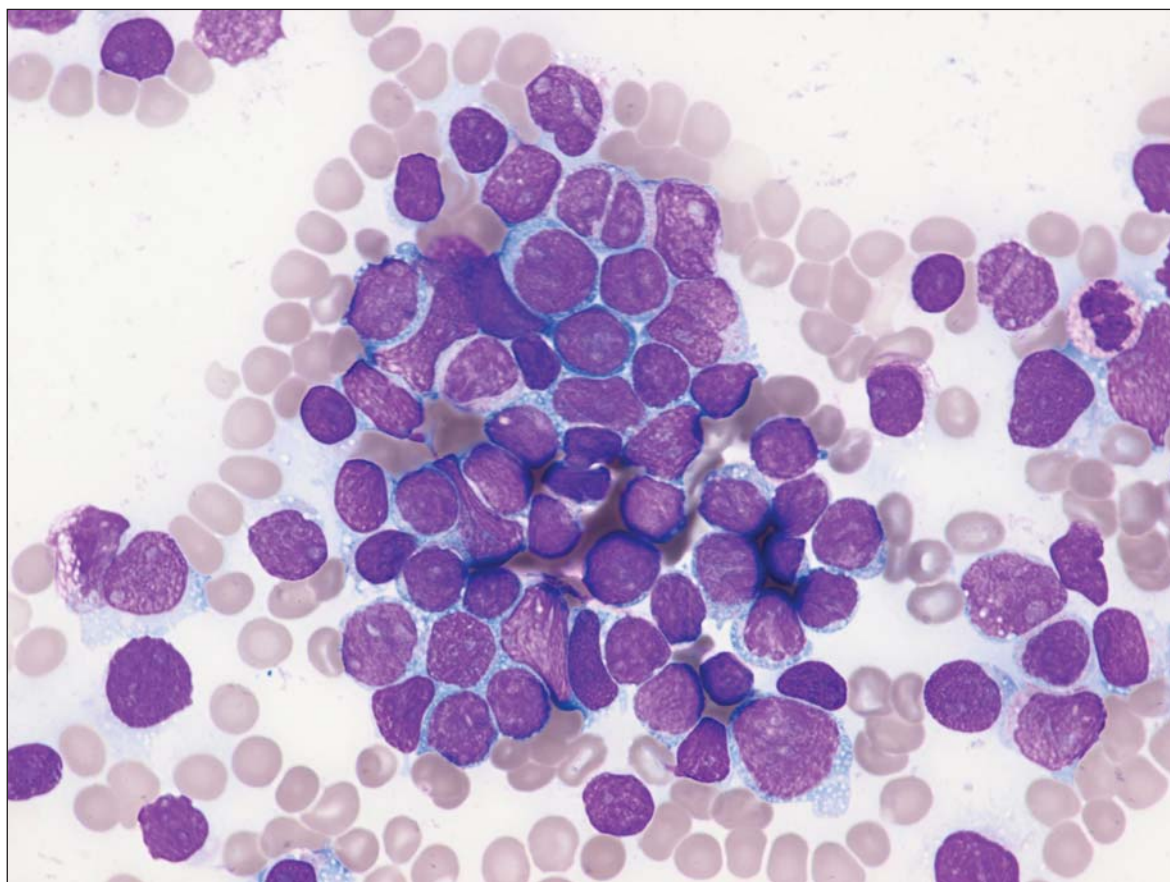




TRANSFUZE A HEMATOLOGIE *dnes*

ČASOPIS SPOLEČNOSTI PRO TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ
A ČESKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI



Doporučené léčebné postupy v hematologii

Vypracovala Česká hematologická společnost ČLS JEP

Supplementum

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
ISSN 1213-5763
INDEXED IN EMBASE/Excerpta Medica
Excerptováno v BIBLIOGRAPHIA MEDICA ČECHOSLOVACA

3

OBSAH

Česká hematologická společnost ČLS JEP

Doporučené postupy

Všechny publikované doporučené postupy České hematologické společnosti ČLS JEP budou průběžně revidovány.

Akutní leukemie 5

Acute leukaemia

Jaroslav Čermák

Akutní lymfoblastická leukemie 6

Acute lymphoblastic leukaemia

Michal Doubek, Cyril Šálek, Jiří Mayer

Akutní myeloidní leukemie 11

Acute myeloid leukaemia

Jacqueline Maaloufová-Soukupová, Pavel Žák

Akutní promyelocytární leukemie 15

Acute promyelocytic leukaemia

Ladislav Kořístek

Chronická myeloidní leukemie 17

Chronic myeloid leukaemia

Hana Klamová, Jaroslava Voglová

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) 22

Chronic lymphocytic leukaemia

Tomáš Kozák a Česká skupina pro chronickou lymfatickou leukemii

Maligní lymfomy 25

Malignant lymphomas

Marek Trněný a Kooperativní lymfomová skupina ČHS

Mnohočetný myelom 31

Multiple myeloma

Roman Hájek za Českou myelomovou skupinu

Myelodysplastický syndrom 38

Myelodysplastic syndrome

Jaroslav Čermák, Anna Jonášová a Kooperativní skupina pro MDS (Czech MDS Group)

Deklarace. Český národní hemofilický program	46
The Czech National Haemophilic Program	
Jaroslav Čermák, Jan Kvasnička, Jan Starý, Jaroslav Malý, Petr Salaj, Miroslav Penka	
Hemofilie	49
Haemophilia	
Peter Salaj, Petr Smejkal, Vladimír Komrská, Jan Blatný, Miroslav Penka	
Imunitní trombocytopenie	52
Immune thrombocytopenia	
Libor Červínek, Antonín Hluší, Tomáš Kozák	

Autoři děkují za poskytnutí ilustračních obrázků s nálezy z kostní dřeně u jednotlivých chorob MUDr. Daně Mikulenkové z ÚHKT v Praze.

TRANSFUZE A HEMATOLOGIE

dněs

SUPPLEMENTUM 3 • ŘÍJEN • ROČNÍK 16/2010

VEDOUcí REDAKTOR

MUDr. Jiří Masopust

Transfuzní oddělení, Krajská zdravotní - Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO REDAKTORA

Doc. MUDr. Edgar Faber, CSc.

Hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice, Olomouc

REDAKCE

ZA SPOLEČNOST PRO TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

MUDr. Jiří Masopust – hlavní redaktor pro transfuzní lékařství

MUDr. Ivana Meluzínová

Hematologické a transfuzní oddělení Nemocnice Boskovice

MUDr. Martin Písačka

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Vít Řeháček

Transfuzní oddělení Fakultní nemocnice, Hradec Králové

MUDr. Petr Turek, CSc.

Transfuzní oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

ZA HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

Doc. MUDr. Edgar Faber, CSc. – hlavní redaktor pro hematologii

Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Jan Haber – I. interní klinika 1. LF UK Praha a VFN

Doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph. D., MBA

Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Prof. MUDr. Jan Trka, Ph. D.

Laboratoř molekulární genetiky Kliniky dětské hematologie a onkologie Fakultní nemocnice Motol, Praha

Doc. MUDr. Pavel Žák, Ph. D.

Oddělení klinické hematologie FN, Hradec Králové

REDAKČNÍ RADA

ZA SPOLEČNOST PRO TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

MUDr. Petr Biedermann

Transfuzní oddělení Nemocnice, České Budějovice

Doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Jitka Kracíková

Transfuzní oddělení Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

MUDr. Vladimír Kulich, Štěnovice

MUDr. Josef Nedvěd

Karviná – Mizerov

Zuzana Pospíšilová

Fakultní transfuzní oddělení Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

MUDr. Walid Sireis

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie,

Frankfurt am Main, Germany

Prof. MUDr. Walter Stangel

Hannover, Germany

MUDr. Vladimír Veselý, CSc.

Fakultní transfuzní oddělení Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

MUDr. Lenka Walterová

Hematologické oddělení Krajské nemocnice, Liberec

ZA HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

Doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph. D.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.

Hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice, Olomouc

Prof. RNDr. Mgr. Marie Jarošová, CSc.

Hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice, Olomouc

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

I. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Vladimír Koza

Transplantační oddělení Fakultní nemocnice, Plzeň-Lochtín

Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

I. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

II. interní klinika Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Oddělení klinické hematologie

Fakultní nemocnice, Brno-Bohunice

Prof. MUDr. Jan Starý, CSc.

Klinika dětské hematologie a onkologie Fakultní nemocnice

Motol, Praha

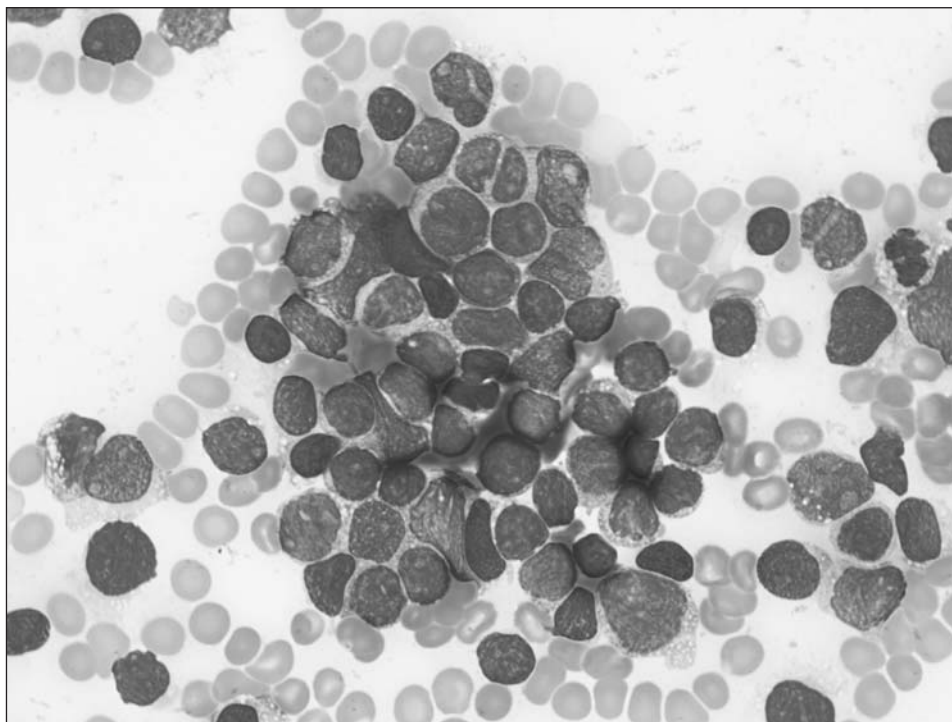
Prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Interní hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice,

Brno-Bohunice



Česká hematologická
společnost ČLS JEP



Časopis *Transfuzie a hematologie dnes* je v roce 2010 poskytován členům ČHS a STL zdarma díky podpoře společnosti Janssen-Cilag.



<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2010

TRANSFUZE A HEMATOLOGIE DNES

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktor: MUDr. Jiří Masopust, **zástupce vedoucího redaktora:** doc. MUDr. E. Faber, Ph.D.

Odpovědná redaktorka: RNDr. Marie Forejtová.

Tiskne: Tiskárna Prager-LD, s. r. o., Kováků 9, 150 00 Praha 5. **Rozšiřuje:** V ČR-Nakladatelství Olympia, a. s., Praha, **do zahraničí (kromě SR):**

Myris Trade s. r. o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, **v SR:** Mediaprint-Kappa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja, Vajnorská 137, P. O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3, tel.: 00421/244 488 821, 00421/244 442 773, 00421/458 816, fax: 00421/244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází: 4krát ročně. **Předplatné:** na rok 280 Kč, SR 16,80 €, jednotlivé číslo 70 Kč, SR 4,20 €

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – J. Spalová, e-mail: spalova@cls.cz. **Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá:** Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 252-3, fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz, Registrační značka MK ČR E 7391.

Rukopisy zasílejte vždy v elektronické i tištěné formě (1 výtisk) na adresy: Transfuzní tematika - jiri.masopust@mnul.cz, prim. MUDr. Jiří Masopust, Krajská zdravotní, a.s. - Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Transfuzní oddělení, Sociální péče 3316/12a, 401 13 Ústí nad Labem;

Hematologická tematika - Edgar.Faber@fnol.cz, doc. MUDr. Edgar Faber, CSc., Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Rukopis byl předán do výroby 25. 8. 2010

Zaslané příspěvky se nevracejí. **Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.**

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

AKUTNÍ LEUKEMIE

Jaroslav Čermák

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Ke vzniku leukemií dochází díky transformaci normálních hemopoetických prekurzorů v leukemické kmenové buňky. Podle současných názorů vyžaduje proces leukemogeneze nejméně 2 rozdílné mutace. Prvý typ mutace je spojen se vznikem konstatní proliferativní aktivity, což bývá nejčastěji spojeno s mutací genu pro receptorovou tyrosinkinázu, jež zprostředkuje přenos proliferativních signálů do buněčného jádra. Tato mutace je podkladem pro vznik myeloproliferativních onemocnění (např. chronické myeloidní leukemie), pro rozvoj akutní leukemie je však třeba současná mutace genů pro transkripční hemopoetické faktory, jež vede k bloádě jejich funkce a inhibici diferenciaci nezralých prekurzorů krvetvorby. Současně se uplatňují i další mutace, jež mohou vést k in-

Tab. 1. Revidovaná WHO klasifikace akutních myeloidních leukemií.

Akutní myeloidní leukemie s opakujícími se genetickými změnami AML s balancovanými translokacemi/inverzemi : AML s t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 AML s inv(16)(p13.1;q22) nebo t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 APL s t(15;17)(q22;q12); PML-RARA AML s t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL AML s t(6;9)(p22;q34); DEK-NUP214 AML s inv(3)(q21;q26.2) nebo t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11 AML /megakaryoblastová/ s t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 AML s mutacemi genů (zatím dále nerozděleno)
Akutní myeloidní leukemie s myelodysplastickými změnami
Akutní myeloidní leukemie po léčbě (cytotoxickými látkami a/nebo radioterapií)
Akutní myeloidní leukemie jinak blíže nespecifikovaná AML s minimální diferenciací AML bez známek maturace (nevyrávající) AML se známkami maturace (vyrávající) Akutní myelomonocytární leukemie Akutní monoblastická a monocytární leukemie Akutní erytroidní leukemie Akutní megakaryoblastická leukemie Akutní bazofilní leukemie Akutní panmyelóza s myelofibrózou (akutní maligní myelofibróza)
Myeloidní sarkom
Myeloidní proliferace při Downově syndromu
Neoplazie z blastických plazmatických dendritických buněk

Tab. 2. Revidovaná WHO klasifikace akutních leukemií vycházejících z více linií.

Akutní leukemie vycházející z více linií
Akutní nediferencovaná leukemie
Akutní leukemie se smíšenými fenotypem s t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
Akutní leukemie fenotypově smíšená B/myeloidní jinak nespecifikovaná
Akutní leukemie fenotypově smíšená T/myeloidní jinak nespecifikovaná
Akutní leukemie fenotypově smíšená blíže nespecifikovaná
Jiné leukemie vycházející z více linií

Tab. 3. Revidovaná WHO klasifikace akutních lymfoblastických leukemií.

B lymfoblastická leukemie (lymfom) jinak nespecifikovaná
B lymfoblastická leukemie (lymfom) s opakujícími se genetickými abnormalitami B lymfoblastická leukemie (lymfom) s t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 B lymfoblastická leukemie (lymfom) s t(v;11q23); s přeskupením MLL genu B lymfoblastická leukemie (lymfom) s t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) B lymfoblastická leukemie (lymfom) s hyperdiploidií B lymfoblastická leukemie (lymfom) s hypodiploidií (hypodiploidní ALL) B lymfoblastická leukemie (lymfom) s t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH B lymfoblastická leukemie (lymfom) s t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)
T lymfoblastická leukemie (lymfom)

hibici apoptózy kmenových buněk na jedné straně a ke stimulaci sebeobnovy leukemických prekurzorů na straně druhé. V následujících tabulkách je uvedeno rozdělení akutních leukemií podle poslední revidované WHO klasifikace z roku 2008 (WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, ed. Swerdlow SH, Camp E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J an Vardiman JW, WHO PRESS, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2008).

AKUTNÍ LYMFOLASTICKÁ LEUKEMIE

Michal Doubek¹, Cyril Šálek², Jirí Mayer¹

¹Interní hematologická klinika FN Brno Bohunice

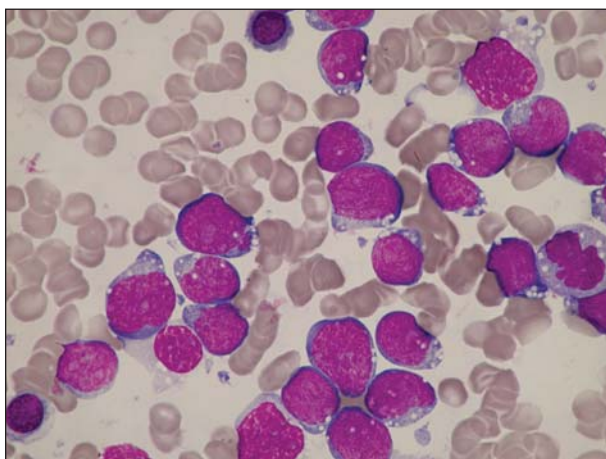
²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Optimální léčba akutní lymfoblastické leukemie (ALL) dospělých se neustále hledá. Navíc jde o diagnózu poměrně vzácnou. Proto je vhodné, aby byli naši nemocní s ALL léčeni podle protokolů velkých pracovních skupin pro léčbu ALL dospělých a v co největší míře zařazování do studií těchto mezinárodních pracovních skupin. Příkladem může být spolupráce České leukemické skupiny pro život (CELL, www.leukemia-cell.org) s Německou skupinou pro léčbu ALL dospělých (GMALL) a Evropskou skupinou pro léčbu ALL dospělých (EWALL) a stejně tak i mezinárodní spolupráce pracovní skupiny pro léčbu dětských akutních leukemií.

1. DIAGNOSTIKA

1.1. Diagnostické minimum

- anamnéza (předchozí MDS, chemo/radioterapie jiného nádoru atp.)
- fyzikální vyšetření (lymfadenopatie, infiltrace kůže, jiné extramedulární postižení)
- krevní obraz + mikroskopický diferenciální rozpočet + FACS
- kompletní koagulační vyšetření, včetně screeningu trombofilních stavů
- aspirace kostní dřeně: cytologie/cytochemie, FACS, cytogenetika
- lumbální punkce: cytologie, FACS
- RTG skiagram hrudníku, sonografie břicha (event. CT mediastina, břicha a malé pánve)
- CT mediastina vždy u T-ALL
- sérologie virových onemocnění, vč. HIV



1.2 Doplnující a cílená vyšetření

- kostní dřeň (obvodová krev)
 - molekulární genetika: BCR/ABL, MLL/AF4, event. další
 - identifikace cílů pro sledování minimální zbytkové nemoci (spočívá v hledání klonálních odchylek, které jsou specifické pro každého pacienta, a jejich identifikace si vyžádá i několik desítek polymerázových řetězových reakcí)
- HLA typizaci (respektive izolaci DNA ze 2 nezávislých vzorků) provést ihned u všech pacientů, z důvodu potenciační indikace alogenní transplantace krvetvorných buněk
- EKG a echokardiografické vyšetření před podáním antiracyklinů
- kryokonzervace spermatu (individuálně)

2. PROGNOSTICKÉ FAKTORY

viz *tabulka 1*.

3. LÉČBA

3.1 Léčba nemocných ve věku 18–60 (65) let

Léčba by měla být vždy intenzivní s kurativním záměrem. Intenzitu léčby je možné individuálně upravit podle míry rizika relapsu nemoci. Jsou definovány tyto rizikové skupiny ALL: **standardní riziko (SR)**, **vysoké riziko (HR)** a **velmi vysoké riziko (VHR)**.

Dále se míra rizika relapsu nemoci odvíjí od přítomnosti **minimální reziduální nemoci** (detekována molekulárně geneticky) v jednotlivých fázích léčby.

Léčbu zpravidla zahajuje prefáze složená z kortikoidů a cyklofosfamidu. Vlastní indukční léčba (většinou 2 fáze) je standardně složena z kortikoidů, asparaginázy, antiracyklinového antibiotika, vinkristinu, metotrexátu, cyklofosfamidu, merkaptopurinu, cytarabinu. Po této léčbě následují konsolidační terapie, které jsou složeny opět z několika chemoterapeutik a kortikoidů.

Součástí léčby ALL je vždy ozáření CNS a intratekální aplikace léků, neboť u ALL je vysoké riziko relapsů nemoci v CNS (viz dále).

Pacienti v SR nemusí podstoupit alogenní transplantaci kostní dřeně. Pokud u nich není v průběhu léčby detekovatelná minimální zbytková nemoc, mohou být léčeni jen cykly chemoterapií. Léčba trvá dlouho, nejméně 2 roky. Nové protokoly zahrnující pravidelnou monitoraci minimální zbytkové nemoci (MRD) umožňují zkrácení doby léčby, podmínkou je dostatečně senzitivní metodika stanovení MRD. Alternativou léčby je provedení

Tab. 1. Prognostické faktory u dospělých pacientů s ALL.

	dobré	špatné	
dle věku			
věk	< 25, < 35 let	> 35, > 55, > 70 let	
dle charakteristik při diagnóze			
		B-ALL	T-ALL
klinika	leuko < 30 x 10 ⁹ /l	leuko > 30 x 10 ⁹ /l	leuko > 100 x 10 ⁹ /l
fenotyp	kortikální T-ALL	pro-B (CD10-) pre-B (CD10-)	pro-T pre-T zralá T
genetika	TEL-AML HOX11 del 9p hyperdiploidie	t(9;22)/BCR-ABL t(4;11)/MLL1-AF4 t(1;19)/E2A-PBX komplexní karyotyp nízká hypodiploidie téměř tetraploidní	HOX11L2 CALM-AF4 komplexní karyotyp nízká hypodiploidie téměř tetraploidní
dle odpovědi na léčbu			
odpověď na úvodní léčbu kortikoidy	dobrá	špatná	
CR	časná	pozdní (> 3–4 týdny)	
MRD po indukci	negativní (< 10 ⁻⁴)	pozitivní (> 10 ⁻⁴)	

Pozn.: obecně uznávané prognostické faktory jsou zvýrazněny tučným tiskem

autologní transplantace krvetvorných buněk s následnou udržovací perorální léčbou.

Pacienti v HR. U těchto nemocných by měla být zvažována konsolidace alogenní transplantací krvetvorných buněk od sourozence nebo nepřibuzného dárce. Pouze v případech, kdy není dárce k dispozici, by se měla volit léčba jako u SR. Obrázek 1 představuje jedno z léčebných schémat pro ALL dospělých.

Pacienti ve VHR. Jde o nemocné s Ph pozitivní ALL. Viz níže.

3.2 Léčba nemocných starších 60 (65) let

I tyto nemocné lze léčit kurativně. Vzhledem k věku jsou ale protokoly pro léčbu starších nemocných méně intenzivní, i když se skládají ze stejných léků, jako protokoly pro mladší nemocné. I u těchto nemocných lze uvažovat o alogenní transplantaci krvetvorných buněk.

3.3 Léčba Ph pozitivní ALL

Pacienti s Ph pozitivní ALL představují skupinu ve VHR. Jejich léčba vychází ze standardních protokolů,

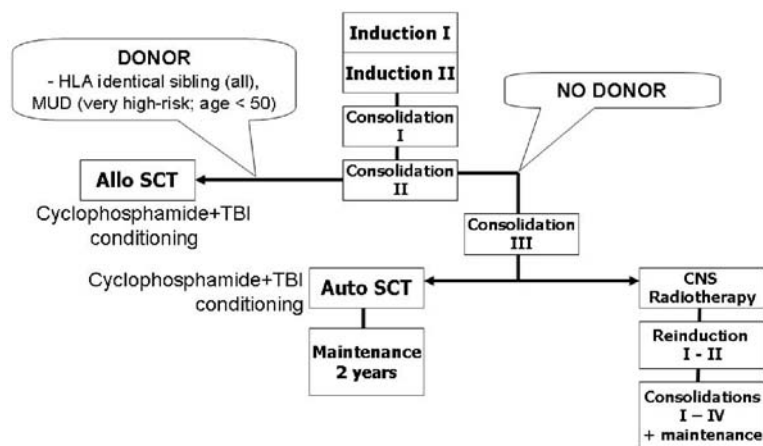
kteří jsou doplněny o podávání inhibitorů bcr-abl tyrozinkinázy – imatinibu nebo dasatinibu. Imatinib se podává v dávce 600–800 mg denně. Jeho podávání se zahajuje co nejdříve, nejlépe již v úvodu indukčního cyklu, a je dlouhodobé. I přes tuto účinnou léčbu je stále jedinou kurativní metodou Ph pozitivní ALL alogenní transplantace krvetvorných buněk. I po alogenní transplantaci je nutné často podávat imatinib nebo dasatinib především k léčbě relapsů nebo přetrvávající positivity minimální zbytkové nemoci.

3.4 Transplantace kostní dřeně u ALL

Viz výše. Alogenní transplantace je indikována u pacientů v HR nebo VHR. Autologní transplantace je alternativou standardní léčby pacientů v SR nebo HR v případě, že molekulárněgenetické vyšetření autologního štěpu je negativní na přítomnost minimální reziduální nemoci. S rozvojem přípravných režimů s redukovanou intenzitou se indikace alogenní transplantace posouvají i do vyšších věkových kategorií.

3.5 Léčba a profylaxe postižení centrálního nervového systému

Podezření na leukemické postižení CNS může být vysloveno z klinických příznaků při diagnóze a následně potvrzeno pozitivním nálezem v likvoru (buněčnost > 5/μl a průkaz leukemických buněk v likvoru); při kontraindikaci lumbální punkce je k diagnóze postižení CNS dostačující pozitivní nález na NMR či CT. Z důvodu vysoké incidence postižení CNS u ALL je diagnostická lumbální punkce prováděna u všech nemocných. Léčba spočívá v opakovaných intrathékálních aplikacích kombinace MTX, ara-C a dexametazonu 2–3x týdně do minimálně 2 po sobě následujících negativních nálezů v lik-



Obr. 1. Ukázka léčebného schématu pro ALL dospělých.

voru. Terapeutické ozáření CNS následuje po dosažení clearance blastů v mozkomíšním moku souběžně s chemoterapií.

Z důvodu vysoké četnosti relapsů ALL v CNS jsou opakované i.t. aplikace chemoterapeutik a profylaktické ozáření CNS součástí protokolů i u pacientů bez iniciálního postižení CNS.

3.6 Léčba mediastinálního postižení

U pacientů s vstupně prokázaným postižením mediastina a perzistujícím tumorem po skončení indukční léčby je namístě indikovat lokální ozáření mediastina (IF).

3.7 Podpůrná léčba

Antibiotická a antimykotická profylaxe se řídí zvyklostmi pracoviště. Jednotlivé cykly léčby bývají stále častěji doplňovány o aplikaci filgrastimu již v průběhu chemoterapie, aby došlo k co nejrychlejší obnově krvetvorby, nedocházelo k prodlevám v léčbě a snížilo se riziko infekčních komplikací.

Podávání asparaginázy vyžaduje denní monitorování koagulačních parametrů a substituci poměrně vysokými dávkami fibrinogenu, antitrombinu, popř. čerstvé zmrazené plazmy. Jelikož všichni pacienti jsou potenciálními kandidáty transplantace krvetvorby, měly by všechny transfuzní přípravky být deleukotizované a ozářené.

Leukocytaferéza u hyperleukocytárních forem ALL není v případě absence klinických projevů leukostázy indikována. Samozřejmě zůstávají ostatní preventivní opatření syndromu nádorového rozpadu: hydratace, alkalinizace, alopurinol/rasburikáza.

3.8 Nové léky v léčbě ALL dospělých

Filgrastim - je součástí nových léčebných protokolů u ALL. Zkracuje dobu neutropenie, čímž především brání prodlevám v léčbě.

DepoCyte® - součást nových protokolů pro léčbu ALL. Ukazuje se, že jde o účinnější prevenci relapsů nemoci v CNS ve srovnání se standardními léky. Je také účinnější v léčbě CNS relapsů. K jeho výhodám patří i méně časté aplikace.

Rituximab - součást protokolů pro léčbu ALL z B lymfocytů, které exprimují znak CD20.

Imatinib - součást léčby Ph pozitivní ALL.

Dasatinib - součást léčby Ph pozitivní ALL. Zejména relapsů nemoci.

Nelarabin - lék pro léčbu relabovaných a rezistentních ALL z T řady. Lze předpokládat, že bude brzy standardní součástí ALL protokolů i jako jeden z léků první linie.

Klofarabin - lék pro léčbu relabovaných a rezistentních ALL z B řady. Lze předpokládat, že bude brzy standardní součástí ALL protokolů i jako jeden z léků první linie.

Některá léčebná schémata pro nemocné s ALL

Indukce (1A)

Vincristin	1,4 mg/m ²	D 1., 8., 15., 22.
Daunorubicin	60 mg/m ²	D 1., 2., 3.
L-asparagináza	6000 IU/m ²	D 17- D28

Prednizon	60 mg/m ²	D1 – D28
Metotrexát	12 mg intratekálně	D1
G-CSF	5 µg/kg s.c.	od D 15.

Konsolidace

Větev 1B, 2B

Cytosin-arabinosid	2 g/m ²	D1 – D4
Etoposid	500 mg/m ²	D1 – D4

Větev 1C, 2C, 3C

Metotrexát	220 mg bolus i.v.	D1 a D15
Metotrexát	60 mg/m ² /h	následně 36 hodin,
Leukovorin	50 mg/m ² i.v.	á 8 h po dokapání MTX

Větev 2A

Vincristin	1,4 mg/m ²	D 1., 8., 15.
Daunorubicin	60 mg/m ²	D 1., 2., 3.
L-asparagináza	6000 IU/m ²	D 15 – D 20
Prednizon	60 mg/m ²	D1 – D21
G-CSF	5 µg/kg	s.c. od D 15.

EORTC-LGC/LALA (ALL-4) protokol

Indukce

Vincristin	1,4 mg/m ²	D 1, 8, 15, 22
Daunorubicin	30 mg/m ²	D 1, 2, 3, 15, 16
Cyklofosfamid	750 mg/m ²	D 1, 8.
Metotrexát	15 mg max.	i.t. D 1, 8, 15, 22.
Prednizon	60 mg/m ²	D 1 – D8, D 15 – D 22
(nebo Dexametazon)	8 mg/m ²	D 1 – D8, D 15- D 22)

Konsolidace

A.

Mitoxantron	10 mg/m ²	D1, 2, 3
Cytosinarabinosid	1 g/m ² á 12 hodin	D1, 2, 3, 4, 5, 6

B.

Metotrexát	1500 mg/m ²	D1
L-asparagináza	10 000 IU/m ²	D2
Leukovorin	25 mg/m ² a 6 h	D 2 – D 12, 1. dávka 24 h po MTX

Udržovací léčba (1x měsíčně)

Cyklofosfamid	1000 mg/m ²	D1
Cytosinarabinosid	500 mg/m ²	D1
6-Merkaptopurin	60 mg/m ²	D8 – 1 týden před začátkem dalšího cyklu
Metotrexát	15 mg/m ²	D8 a dále 1 x týdně, poslední dávka 1 týden před začátkem dalšího cyklu

střídat s:

Metotrexát	1500 mg/m ²	D1
L-asparagináza	10 000 IU/m ²	D2
Leukovorin	25 mg/m ² a 6 h	D 2 – D 12, 1. dávka 24 h po MTX
6-Merkaptopurin	60 mg/m ²	D8 – 1 týden před začátkem dalšího cyklu

Metotrexát 15 mg/m² D8 a dále 1 x týdně, poslední dávka 1 týden před začátkem dalšího cyklu

Mezi 1. a 2. cyklus udržovací léčby vložena profylaxe postižení CNS ozářením 18 Gy + Metotrexát 15 mg i.t.

Po 4. cyklu udržovací léčby vloženy 2 cykly:

Adriamycin 12 mg/m² D1 – D4

Vincristin 0,4 mg D1 – D4

Prednizon 200 mg D1 – D4

(nebo Dexametazon 40 mg D1 – D4)

+ Metotrexát 15 mg i.t. D1

Nemocní s vhodným příbuzenským dárce indikováni k alogenní SCT po skončení konsolidace.

Nemocní s velmi vysokým rizikem (Ph⁺ ALL či zralá B-ALL) – indikováni k SCT od nepřibuzného dárce.

V původní verzi protokolu je ještě rameno s autologní SCT a nízkodávkovanou udržovací léčbou, které však bylo zastaveno pro malou efektivitu léčbu v porovnání s vysokodávkovanou konsolidací.

AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE

Jacqueline Maaloufová-Soukupová¹, Pavel Žák²

¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

²II. interní klinika – oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice v Hradci Králové

1. DIAGNOSTIKA

1.1 Diagnostické minimum

anamnéza (předchozí MDS, chemo/radioterapie jiného nádoru atp.)

fyzikální vyšetření

krevní obraz + mikroskopický diferenciální rozpočet

kompletní koagulace

aspirace kostní dřeně:

– cytologie/cytochemie, FACS, cytogenetika

1.2 Doplnující a cílená vyšetření

Kostní dřeň (obvodová krev)

– molekulární genetik AML1/ETO, CBF/MYH, PML/RARA

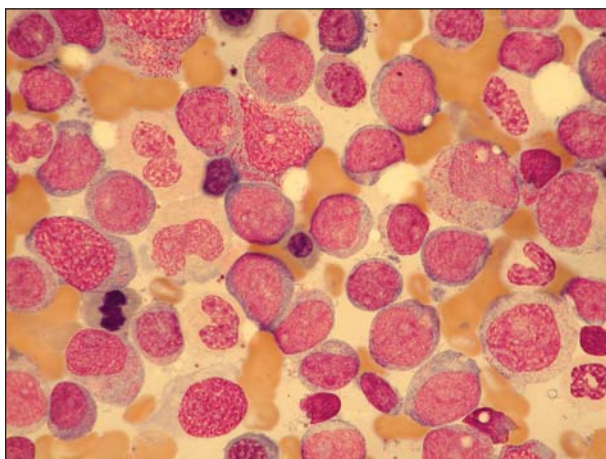
– FLT3/ITD, NPM1, (u AML1/ETO též c-KIT)

Při nemožnosti aspirace kostní dřeně nebo podezření na MDS provést trepanobiopsii.

HLA typizaci (respektive izolace DNA ze 2 nezávislých vzorků) provést ihned u všech pacientů, kteří jsou potencionálně indikováni k allo-SCT.

U pacientů s FAB podtypem M4, M5 a s úvodní leukocytózou > 100 000 je indikována diagnostická lumbální punkce (+ aplikace 15 mg metotrexátu) a to u pacientů s CNS symptomy ihned, bez CNS symptomatologie odkládáme tato vyšetření do fáze konsolidace. Současně doplňujeme NMR k vyloučení difuzní infiltrace. Vyšetření CNS je nutné i u pacientů s extramedulárním postižením (např. kůže). Extramedulární postižení pokud možno histologicky verifikovat.

Před podáním antracyklinů: kardiologické vyšetření s UZ vyšetřením



Zobrazovací metody – UZ nebo CT v případě suspektní organomegalie během vstupního fyzikálního vyšetření.

Zamražení spermatu (individuálně)

2. PROGNOTICKÉ FAKTORY

viz *tabulka 1*.

3. LÉČBA

3.1 AML < 60 (65 let): biologický versus kalendářní věk BEZ předchozí hematologické anamnézy (MDS, T-AML):

a) Indukce

– standardní ara-C (cytosinarabinosid) (100–200 mg/m² kontinuálně 7 dní) + antracyklin (duanorubicin, idarubicin, mitoxantron 3 dny); 1–2 cykly

– u vybraných pacientů lze zvážit vysoké Ara-C (1,5–3 g/m²) + antracyklin

pozn: u hyperleukocytárních stavů (obvykle s počty leukocytů nad 50–100 x 10⁹/l) nebo se známkami syndromu leukostázy redukovat počet leukemických buněk pod 50 x 10⁹/l pomocí leukocytferézy a podáním hydroxyurey v dávce 1g á 6 hodin.

b) Dosaženo kompletní remise

kontrola kostní dřeně D14, 21, 28, max. 35 včetně reparace periferního KO:

– **nízké riziko:** 2–4 cykly HiDAC (ara-C 3 g/m² i. v. á 12 hodin D1, 3, 5)

– **střední riziko:** 3–4 cykly HiDAC; alogenní transplantace krvetvorných buněk (allo-SCT) v případě shodného příbuzného dárce (předchází 1–2 cykly HiDAC)

– **vysoké riziko:** allo-SCT včetně MUD (nepříbuzný shodný dárce) (předchází 1–2 cykly HiDAC)

c) Nedosaženo kompletní remise

záchranná (salvage) chemoterapie s vysokodávkovaným ara-C ± antracyklin (FLA-Ida, HAM) s následnou allo-SCT včetně MUD

klinická studie

paliace při špatném klinickém stavu (PS-performance status)

3.2 AML < 60 (65 let): biologický versus kalendářní věk s předchozí hematologickou anamnézou (MDS, T-AML)

Nízký počet blastů, pancytopenie, dárce k dispozici: allo-SCT jako první léčebná metoda. Léčba v rámci klinické studie pokud není zvažována allo-SCT. Standardní in-

Tab. 1. Cytogenetická a molekulárně genetická stratifikace rizika dle doporučení NCCN pro nemocné s AML (krom APL) (verze 2009).

Riziko	Cytogenetika	Molekulární genetika
Nízké	inv(16) t(8;21) t(16;16) přítomnost jiných abnormalit nemění riziko	CBF/MYH AML1/ETO Normální cytogenetika + NPM1+/FLT3/ITD-
Střední	Normální karyotyp +8 jako jediná aberace t(9;11) jako jediná aberace jiné abnormality, které nespádají ani do good, ani do poor risk	c-KIT u pacientů s t(8;21) či inv(16) ¹
Vysoké	Komplexní karyotyp (≤ 3 abnormality) -5 -7 5q- 7q- abnormality 11q23 kromě t(9;11) inv(3) t(3;3) t(6;9) t(9;22) ²	Normální cytogenetika + FLT3/ITD+

¹hlavně u t(8;21) zaznamenáno vyšší riziko relapsu

²event. léčit jako blastický zvrát CML

dukce a následně allo-SCT včetně MUD (event. možno vložit standardní konsolidaci - dle dostupnosti dárce).

3.3 AML > 60 (65 let)

Biologický versus kalendářní věk – vždy zvažovat klinickou studii.

3.4 Věk >70–75 let, nebo věk > 60 (65) let a významné komorbidity

PS > 2: Výhodné je zařazení do klinické studie.

Lze použít nízkodávkovaný ara-C (LD ara-C) nebo hydroxyureu.

Lze podat jen dobrou podpůrnou péči (best supportive care).

PS ≤ 2:

příznivé/střední riziko: standardní indukce-standardní ara-C (100–200 mg/m² kontinuálně 7 dní) + antracyklin 3 dny a následně v případě kompletní remise: IDAC (Ara-C 1–1,5 g/m² i.v. á 12 hodin D1, 3, 5); SCT s RIC (přípravným režimem s redukovanou intenzitou) (nejlépe v rámci klinické studie), event. po 1–2 konsolidacích typu IDAC; reindukce obdobná indukci; udržovací terapie LD ara-C.

vysoké riziko: klinická studie; standardní indukce (viz předchozí bod); LD ara-C; best supportive care

AML rezistentní na standardní indukci: paliace, best supportive care; salvage pouze u vybraných pacientů se shodným rodinným dárce a následná allo-SCT (RIC)

Monitorování v průběhu chemoterapie a po ukončení jednotlivých cyklů: dle zvyklostí daného pracoviště či dle doporučení daného protokolu

3.5 Monitorování nemocných po ukončení primární léčby (kromě nemocných po allogenní SCT)

– krevní obraz + mikroskopický diferenciální rozpočet první 2 roky 1x měsíčně

- aspirace kostní dřeně v případě abnormálního KO či rozvoje cytopenie
- pokud nejsou změny v krevním obraze a diferenciálním rozpočtu pak aspirace kostní dřeně v prvních 2 letech 1x za 6–12 měsíců
- v případě pacientů s fúzními geny AML1/ETO, CBF/MYH, PML/RARA kontrola individuálně obvykle za 1–3 měsíce. Sledování WT1 dle zvyklostí pracoviště.

3.6 Časný relaps (< 6 měsíců od ukončení léčby)

věk <60 (65) let

salvage chemoterapie s vysokodávkovaným araC ± antracyklin (FLA-Ida, HAM) s následnou allo-SCT včetně MUD

klinická studie

věk ≥ 60 (65) let

klinická studie

best supportive care

3.7 Pozdní relaps (≥ 6 měsíců od ukončení léčby)

věk < 60 (65) let

reindukce původně podaným režimem

salvage chemoterapie s vysokodávkovaným ara-C ± antracyklin (FLA-Ida, HAM) s následnou allo-SCT včetně MUD

klinická studie

věk ≥ 60 (65) let

klinická studie

reindukce původně podaným režimem

vybrané případy – Mylotarg

best supportive care

3.8 Postižení centrálního nervového systému

Neurologické příznaky při diagnóze a pozitivní NMR/CT ve smyslu masy nebo zvýšeného intrakraniálního tlaku: zvážit radioterapii (RT) souběžně s indukční chemoterapií a s následnou intrathekální aplikací (i.t.) MTX a ara-C 2 x týdně do clearance blastů a poté 1 x á 4–6 týdnů, obvykle 6–8 cyklů. V případě komorbidní chemoterapie s vysokým ara-C je zvýšené riziko neurotoxicity!

Neurologické příznaky při diagnóze, ale negativní NMR/CT (viz výše): lumbální punkce (s aplikací chemoterapie).

při negativním nálezu v likvoru: je třeba punkci opakovat, pokud přetrvávají příznaky.

v případě positivity: i. t. aplikace (12–15 mg MTX) 2 x týdně do clearance blastů a poté 1 x á 4–6 týdnů, obvykle 6–8 cyklů.

V 1. kompletní remisi, bez neurologických příznaků při diagnóze (monocytární morfologie, hyperleukocytóza iniciálně, extramedulární postižení kůže atp.): lumbální punkce (s aplikací):

v případě negativity: tak zopakovat pokud se objeví příznaky
v případě positivity: i. t. aplikace (15 mg MTX) 2 x týdně do clearance blastů a dále dle zvyklostí daného pracoviště (obvykle 1 x á 4–6 týdnů, 6–8 cyklů). V případě podávání konsolidace s vysokým ara-C, tak kontrolní LP s aplikací po ukončení této léčby.

3.9 Podpůrná léčba a poznámky

Antibiotická a antimykotická politika dle zvyklostí daného pracoviště. G-CSF doporučováno u starších pacientů. Pozor – odstup cca 7 dní mezi aplikací a kontrolním vyšetřením kostní dřeně.

Transfuzní politika dle zvyklostí daného pracoviště (ozařování přípravků u kandidátů SCT či v případě imunosupresivní chemoterapie např. fludarabin).

Prevence tumor lysis syndromu: hydratace, alkalizace, alopurinol/rasburikáza.

High-dose ara-C: profylaxe slizničního postižení; CAVE neurotoxicita (pokud se vyskytne tak se nedoporučuje ara-C již podávat); CAVE na toxicitu ara-C při renální insuficienci.

Paliativní terapie zahrnuje soubor léčebných opatření, která vedou k tišení bolesti správné hydrataci a zajištění základní výživy. Dobrá suportivní péče zahrnuje také podání antibiotik, krevních derivátů a chemoterapie či radioterapie s cílem snížení velikosti nádorové masy.

3.10 Kritéria odpovědi dle doporučení NCCN (verze 2009)

Nepřítomnost morfologických známek leukemie

- v kostní dřeni je < 5 % blastů (reprezentativní vzorek)
- žádný blast nemá Auerovy tyče a nejsou známky extramedulárního postižení

Kompletní remise (CR)

Klinická: Nepřítomnost morfologických známek leukemie a:

neutrofilů > 1 x 10⁹/l

trombocyty > 100 x 10⁹/l

bez známek přetrvávajícího extramedulárního postižení

pacient nevyžaduje transfuze

morfologická: nepřítomnost morfologických známek leukemie

cytogenetická: normalizace nálezu u pacientů vstupně s cytogenetickou abnormalitou

molekulární: negativní kontrolní molekulární genetika

Relaps po dosažení kompletní remise

Opětovný průkaz leukemických blastů v periferní krvi nebo nález > 5 % blastů v kostní dřeni, který nelze přisoudit jiné příčině (reparace, podávání G-CSF), dále extramedulární relaps.

CRi (inkompletní remise) používají některé studie u starších pacientů většinou s předchozí anamnézou MDS, u kterých je počet blastů v kostní dřeni < 5 %, ale nereparují periferní krevní obraz. Některé studie popisují horší OS u pacientů s CRi

Některá léčebná schémata užívaná v léčbě AML

Indukce

3+7

Idarubicin	10 mg/m ²	D1, 2, 3
Cytosinarabinosid	100 mg/m ²	D1 – D7 (kontin. infuze)

(lze modifikovat u starších nemocných jako „2+5“).

ICE

Idarubicin	10 mg/m ²	D1, 3, 5
Cytosinarabinosid	100 mg/m ²	D1 – D7 (kontin. infuze)
Etoposid	100 mg/m ²	D1 – D5

(místo Idarubicinu lze podat Daunorubicin 50 mg/m² – DCE, nebo Mitoxantron 10 mg/m² – MICE).

Vysokodávkovaná indukce

AML 12 (EORTC)

Daunorubicin	50 mg/m ²	D1, 3, 5
Cytosinarabinosid	3 g/m ² á 12 h	D1, 3, 5, 7
Etoposid	50 mg/m ²	D1 – D5

HAM

Mitoxantron	10 mg/m ²	D1, 2, 3
Cytosinarabinosid	3 g/m ² á 12 h	D1, 2, 3, 4

Konsolidace

IDIA

Idarubicin	10 mg/m ²	D 4, 5, 6
Cytosinarabinosid	500 mg/m ² á 12 h	D1 – D6 (místo Idarubicinu lze podat Daunorubicin 50 mg/m ² – DIA, nebo Mitoxantron 10 mg/m ² – MIDIA).

Vysoké dávky ARA-C**HIDAC**Cytosinarabinosid 3 g/m² á 12 h D1, 3, 5**IDAC**Cytosinarabinosid 1 g/m² á 12 h D1, 3, 5
(oba protokoly lze kombinovat s 1 či 2 dávkami Idarubicinu 10 mg/m²)**Záchranná (salvage) léčba****FLAG**Fludarabin 25 mg/m² D1 – D5Cytosinarabinosid 2 g/m² D1 – D5

G-CSF 10 µg/kg D1 – D5

FLAG – IdaFludarabin 30 mg/m² D1 – D5Cytosinarabinosid 2 g/m² D1 – D5Idarubicin 10 mg/m² D1, 3, 5G-CSF 300 µg/m² D 0

Vypracování doporučeného postupu bylo podpořeno výzkumným záměrem 00023736 MZd ČR.

AKUTNÍ PROMYELOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

Ladislav Kořístek

Interní hematologická klinika Fakultní nemocnice Brno-Bohunice

1. DIAGNOSTIKA

Diagnostické minimum

- krevní obraz
- koagulogram (protrombinový čas, APTT, fibrinogen, D-Dimery)
- biochemie (ionty, urea, kreatinin, krevní plyny a ABR, laktát, jaterní testy a LDH)
- diferenciální rozpočet leukocytů
- myelogram
- cytogenetické vyšetření s průkazem t(15;17) nebo alternativních translokací
- PML/RAR α na základě RT-PCR a FISH

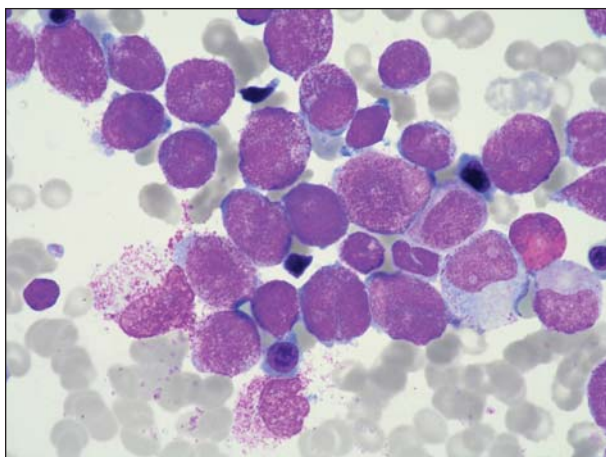
2. LÉČBA

Základní léčebné schéma

Indukce, nejméně dvě konsolidační terapie, udržovací léčba na 24 měsíců

2.1 Zásady indukční léčby

- léčba ATRA se iniciuje ihned při podezření na APL (i v případě že není ještě výsledek cytogenetického vyšetření),
- standardním protokolem je režim AIDA (ATRA + idarubicin), při jehož použití dosáhne kompletní remise téměř 100 % pacientů a rezistentní PML/RAR α pozitivní APL je zcela raritní,
- jiná indukční léčba by měla být volena jen ve zcela zvláštních případech: tedy při zařazení pacienta do klinické studie nebo u pacientů, u kterých je použití idarubicinu a/nebo ATRA kontraindikované,
- u pacientů, u kterých je použití idarubicinu a/nebo



ATRA v indukci kontraindikované, je nejlepší alternativou indukční režim založený na podávání oxidu arsenitého,

- součástí indukce je intenzivní transfuzní léčba, jejímž cílem je zejména udržet počet trombocytů u nekrvácejícího pacienta nad $30 \times 10^9/l$, u krvácejícího nad $50 \times 10^9/l$ a hladinu fibrinogenu nad 1 g/l,
- léčba diferenciacního syndromu (RAS): dexametazon i.v. při prvním podezření, další podpůrná léčba se významněji neliší od podpůrné léčby během indukční léčby jiných akutní leukemií.

2.2 Zásady konsolidační léčby

- nejméně dva a standardně tři cykly terapie založené na kombinaci ATRA a některého cytostatika ze skupiny idarubicin, daunorubicin a mitoxantron,
- kombinovaná chemoterapie (například uvedená cytostatika v kombinaci s cytosinarabiosidem) jen v rámci klinických studií,
- použití oxidu arsenitého či gentuzumab ozogamycinu jen ve zdůvodněných případech a v rámci klinických studií.

2.3 Zásady udržovací léčby

- u APL je standardem udržovací léčba trvající 2 roky,
- standardní udržovací léčba spočívá ve střídání chemoterapie (metotrexát a 6-merkaptopurin vždy 3 měsíce) a ATRA (2 týdny),
- význam udržovací léčby byl potvrzen v řadě klinických studií.

2.4 Relaps – diagnostika a léčba

- hematologický relaps je vždy nutno ověřit molekulárně genetickými metodami (pozitivita PML/RAR α pomocí RT-PCR resp. FISH). Molekulární relaps je nezbytné ověřit opakováním vyšetření z nového odběru,
- standardní léčbou časného relapsu APL (období do ukončení základní léčby, resp. do 3 let od diagnózy) je oxid arsenitý, protože onemocnění je pravidelně rezistentní k ATRA,
- léčbou pozdního relapsu APL (více než 3 roky od diagnózy) může být standardní reindukce (režim AIDA) nebo oxid arsenitý,
- pacient léčbou relapsu dosáhl molekulární remise:
 - a. udržovací léčba oxidem arsenitým
 - b. konsolidace remise vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvornými buňkami
- pacient léčbou relapsu dosáhl hematologické, nikoli však molekulární remise:
 - a. alogenní transplantací (mladší věk, vhodný dárce)
 - b. udržovací léčba oxidem arsenitým.

Možné modifikace standardních postupů v individuálních případech a možné postupy v rámci klinických studií zejména u dětí, pacientů se závažnými komorbiditami a pacientů vyššího věku (nad 65 let):

1. zařazení oxidu arsenitého do indukční a konsolidační léčby.
2. zařazení gentuzumab ozogamycinu do indukční a konsolidační léčby.
3. kombinovaná chemoterapie v konsolidaci, zejména u pacientů s vyšším vstupním rizikem.
4. podávání ATRA v parenterální formě.

Použité zkratky

ATRA	kyselina all-trans retinová
RT-PCR	real-time polymerázová řetězová reakce
ABR	acidobazická rovnováha
LDH	laktát dehydrogenáza

Některá léčebná schémata pro nemocné s APL

AIDA (LAP 0493)

Indukce

ATRA	45 mg/m ² denně per os ve 2 dílčích dávkách D1 – D90 (či do doby dosažení kompletní remise, pokud nastane dříve)
Idarubicin	12 mg/m ² i.v. D2, D4, D6, D8

Pro nemocné < 20 let ATRA pouze 25 mg/m² denně,
Pro nemocné > 70 let Idarubicin pouze D2, D4, D6

Konsolidace

1. Cytosinarabinosid	1000 mg/m ² /den 6hodinová i.v. infuze D1 – D4
Idarubicin	5 mg/m ² /den i.v. D1 – D4 (3 hodiny po dokapání ARA-C)
2. Mitoxantron	10 mg/m ² /den i.v. D1 – D5
Etoposid	100 mg/m ² /den i.v. D1 – D5 (2 hodiny po Mitoxantronu)
3. Idarubicin	12 mg/m ² /den i.v. D1
Cytosinarabinosid	150 mg/m ² /s.c. á 8 h D1 – D5
6-thioguanin	70 mg/m ² /p.o. á 8 h, D1 – D5

Udržovací léčba

6-Merkaptopurin	90 mg/m ² p.o. denně
Metotrexát	15 mg/m ² i.m. 1 x týdně,

každý 3. měsíc proložit cyklem:

ATRA 45 mg/m²/den p.o. 15 dní.

Délka trvání udržovací léčby: 2 roky

Nemocní, kteří nejsou v molekulárně genetické remisi po skončení konsolidace, jsou indikováni k transplantaci krvetvorných buněk.

LPA99 – PETHEMA

Indukce

Identická s AIDA

Konsolidace

Nemocní s nízkým rizikem (iniciální počty: leukocyty < 10 x 10⁹/l, trombocyty > 40 x 10⁹/l)

1. Idarubicin	5 mg/m ²	D1 – D4
2. Mitoxantron	10 mg/m ²	D1 – D5
3. Idarubicin	12 mg/m ²	D1

Nemocní se středním (iniciální počty: leukocyty < 10 x 10⁹/l, trombocyty ≤ 40 x 10⁹/l)

a vysokým rizikem (iniciální počty: leukocyty ≥ 10 x 10⁹/l, trombocyty – jakýkoliv počet)

1. ATRA	45 (25) mg/m ²	D1 – D15
Idarubicin	7 mg/m ²	D1 – D4

2. ATRA	45 (25) mg/m ²	D1 – D15
Mitoxantron	10 mg/m ²	D1 – D5

3. ATRA	45 (25) mg/m ²	D1 – D15
Idarubicin	12 mg/m ²	D1 – D2

Nová modifikace protokolu z roku 2005

U nemocných s nízkým rizikem:

- je snížena dávka idarubicinu v 1. konsolidaci na 5 mg/m²,
- je zkráceno podávání idarubicinu ve 3. konsolidaci na D1
- je zkráceno podávání mitoxantronu v 2. konsolidaci na D1–D3.

U nemocných se středním rizikem:

- je zkráceno podávání mitoxantronu ve 2. konsolidaci na D1–D3.
- je zkráceno podávání idarubicinu ve 3. konsolidaci na D1 – D2. U nemocných s vysokým rizikem: je přidán cytosin-arabinosid v 1. konsolidaci v dávce 1000 mg/m² i.v. 6 hodin D1 – D4.
- je zkráceno podávání idarubicinu ve 3. konsolidaci na D1

a současně přidán cytosinarabinosid v dávce 150 mg/m² s.c. á 8 hodin D1 – D4

CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE

Hana Klamová¹, Jaroslava Voglová²

¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

²II. interní klinika – oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

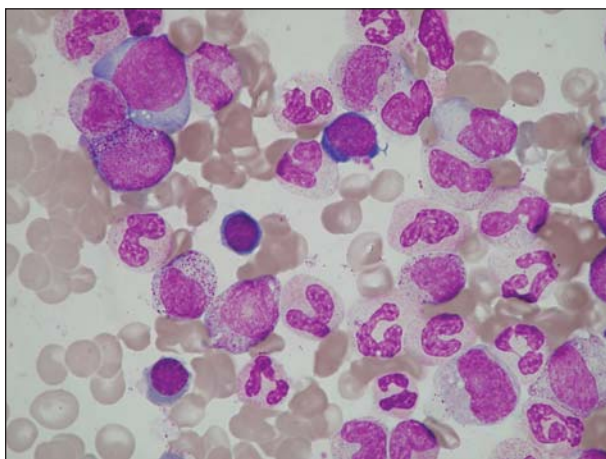
1. Úvod

Chronická myeloidní leukemie (CML) je myeloproliferativní onemocnění charakterizované přítomností philadelphského chromozomu (Ph) a/nebo fúzního genu BCR/ABL. Produktem onkogenu je protein s konstitutivně aktivovanou tyrosinkinázou, která působí nekontrolované dělení buňky s následným vznikem nádorového klonu.

V České republice onemocní každoročně chronickou myeloidní leukemií 150–200 dospělých. Od roku 2000, kdy byl v ČR poprvé použit v léčbě CML imatinib, se převratně zlepšila prognóza onemocnění a zásadně změnilo také léčebné schéma a monitorování zbytkové choroby. Imatinib se stal všeobecně uznávaným lékem první volby v chronické fázi CML. V současné době jsou v ČR dostupné také inhibitory tyrosinových kináz (TKI) druhé generace dasatinib a nilotinib. Jsou efektivní léčbou pacientů, u kterých se rozvinula rezistence na imatinib nebo tento lék nebyl nemocným tolerován. Alogenní transplantace krvetvorných buněk se posunula v chronické fázi z první do další léčebné linie.

Léčba CML je velmi nákladná a do určité míry u řady nemocných individuální. Pacienti by proto již při stanovení diagnózy měli být odesláni do hematoonkologických center, kde mohou být provedena všechna potřebná vyšetření a současně nabídnuta léčba nejmodernějšími účinnými léky. Terapii tyrosinkinázovými inhibitory hradí zdravotní pojišťovny pouze v hematoonkologických centrech, která mohou zajistit také monitorování léčby a transplantaci a podpůrnou péči.

Následující doporučení vychází z materiálů National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Gui-



delines in Oncology (NCCN) (<http://www.nccn.org>), European LeukemiaNet (ELN) a ESMO (Evropská společnost klinické onkologie) a shrnuje současné nejnovější poznatky o diagnostice, léčbě a monitorování onemocnění (1, 2, 7). Je určeno nejen specialistům, hematologům, ale i dalším lékařům, kteří se s nemocnými s CML setkávají v klinické praxi v situaci diferenciální diagnostiky nebo např. v souvislosti s řešením komplikací souvisejících s léčbou.

2. Diagnostika chronické myeloidní leukemie

Podezření na chronickou myeloidní leukemii (CML) lze vyslovit při nálezů splenomegalie a typických změn v krevním obrazu (leukocytóza s přítomností nezralých granulocytů, bazofilie a trombocytémie). K definitivnímu potvrzení diagnózy je nutný průkaz Ph (Philadelphia) chromozomu nebo fúzního genu BCR/ABL.

2.1 Doporučená vyšetření u nemocného s CML při stanovení diagnózy

2.1.1 Klinické vyšetření

anamnéza a fyzikální nález

2.1.2 Laboratorní vyšetření

- krevní obraz + diferenciální rozpočet,
- aspirát kostí dřeně na morfologické vyšetření, cytogenetické vyšetření (karyotyp, FISH),
- imunocytologie v případě blastického zvratu k rozlišení fenotypu blastů
- histologické vyšetření kostní dřeně (trepanobiopsie)
- PCR BCR-ABL – určení typu přestavby genu BCR/ABL a kvantitativní vyšetření – množství transkriptu BCR/ABL v % (Q-RT-PCR)
- biochemické parametry – kyselina močová, urea, kreatinin, LDH, bilirubin, ALT, AST, základní koagulační vyšetření, případně další biochemické parametry dle stavu pacienta.

Zamražení a uschování RNA pro event. další analýzy v průběhu léčby (např. mutace).

Diagnózu CML potvrzuje nález v periferní krvi a aspirátu kostní dřeně ve spojení s průkazem Ph chromozomu a /nebo fúzního genu BCR/ABL.

2.1.3 Další vyšetření před zahájením léčby

UZ břicha se zaměřením na slezinu, játra, uzliny, skia-gram plic, EKG, případně UZ srdce před léčbou inhibitory tyrosinových kináz

HLA typizace I. a II. třídy v případě úvahy o indikaci alogenní transplantace kmenových buněk a vyhledávání dárce

3. Stadia chronické myeloidní leukemie

CML je zpravidla diagnostikována v *chronické fázi* (CP), může však být zjištěna také ve fázi *akcelerace* (AP) nebo *blastického zvratu* (BZ).

Dle doporučení ELN je AP definována: blasty ve dřeni nebo periferní krvi 15–29 %, blasty + promyelocyty > 30 % v KD nebo PK a současně blasty < 30 %, bazofily > 20 % v PK, trombocyty > 1000 x 10⁹/l. BZ: blasty ≥ 30 % v KD nebo PK, extramedulární blastická infiltrace. Dle WHO kritérií platí pro AP: blasty 10–19 % v periférii (PK) a/nebo ve dřeni (KD), periferní bazofily ≥ 20 %, trombocytopenie < 100 x 10⁹/l nezpůsobená léčbou nebo trombocytémie > 1000 x 10⁹/l, zvětšující se slezina a nárůst leukocytů při léčbě nebo přítomnost přídatných cytogenetických abnormalit. BZ: Blasty ≥ 20 % v periférii nebo ve dřeni, extramedulární blastická proliferace, shluky blastů ve dřeni při histologickém vyšetření.

Definice dle WHO: *NCCN Practice Guidelines in Oncology CML v.2.2009*.

ELN doporučení: *Baccarani M. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. Blood. 2006, 108:1809-1820* (1).

4. Prognóza chronické myeloidní leukemie

Prognózu nemocných s CML významně ovlivňuje fáze choroby a do určité míry ji lze odhadnout také za pomoci indexů relativního rizika (RR), hodnoceného dle prognostického skórovacího systému Sokala a Hasforda (3, 4). Výpočet indexů na <http://www.leukemia-net.org/content/e58/e459/e11733/>.

K odhadu transplantačního rizika u alogenních transplantací krvetvorných buněk slouží Gratwohllovo (EBMT) skóre hodnoty 0–7 (5).

4.1 Prognostické faktory

- I. Základní prognostické faktory – fáze choroby a index relativního rizika (RR)
- II. Prognostické faktory pro hodnocení dynamiky léčebné odpovědi:
dosažení hematologické, cytogenetické a molekulární odpovědi v závislosti na době trvání léčby
- III. Varovné prognostické faktory při stanovení diagnózy:
vysoké riziko dle Sokala a Hasforda, přídatné chromozomální aberace v Ph+ buněčném klonu při stanovení diagnózy, kdykoliv pak další chromozomální abnormality v Ph-klonu a výrazný vzestup hladin transkriptu BCR-ABL

5. Léčba chronické myeloidní leukemie

5.1 Cytoredukce a podpůrná léčba

Symptomatická leukocytóza: hydroxyurea, leukaferéza.
Symptomatická trombocytóza nebo vysoké riziko trombotických komplikací: hydroxyurea, anagrelid, trombocytferéza.

Prevence hyperurikémie: alopurinol od zahájení léčby do normalizace počtu leukocytů, dostatečná hydratace, monitorování vnitřního prostředí.

5.2 Léčba a monitorování chronické fáze CML

5.2.1 Léčba I

Standardní léčbou chronické fáze CML v první linii je **imatinib** (Glivec) **400 mg** denně.

Podáváme dlouhodobě, po dobu trvání optimální odpovědi na léčbu.

Současně monitorování léčebné odpovědi ve smyslu kvality *hematologické, cytogenetické a molekulární odpovědi* a dle doporučení European LeukemiaNet, která definuje odpověď na léčbu jako *optimální, suboptimální a selhání léčby* ve stanovených časových intervalech od zahájení léčby.

5.2.2 Monitorování odpovědi na léčbu TKI

Odpověď hematologická, cytogenetická, molekulární Kompletní hematologická odpověď/remise (KHR)

Trombocyty < 450 x 10⁹/l

Leukocyty < 10 x 10⁹/l

V diferenciálním rozpočtu leukocytů periferní krve se nevyskytují nezralé formy leukocytů, bazofilů je < 5 %, slezina nehmátná

Cytogenetická odpověď/remise (CyR)

Kompletní (KCyR)	Ph + mitózy	0%
Parciální (částečná PCyR)	Ph + mitózy	1–35 %
Malá (mCyR)	Ph + mitózy	36–65 %
Minimální CyR	Ph + mitózy	66–95 %
Žádná CyR	Ph + mitózy	> 95 %

Molekulární odpověď/remise (MoR)

Kompletní (KMoR)	BCR-ABL transkript není detekovatelný a nelze jej kvantifikovat
Velká (MMoR)	BCR-ABL transkript ≤ 0,10 %

Krevní obraz: 1 x za týden do stabilizace KO (ukončení poklesu hodnot leukocytů a destiček), po stabilizaci hodnot KO a dosažení kompletní hematologické odpovědi možno prodloužit intervaly kontrol na 2–3 měsíce.

Klasické cytogenetické vyšetření (z kostní dřeně): při diagnóze, po 3 a 6 měsících a pak co 6 měsíců do docílení kompletní cytogenetické odpovědi (KCyR) a dále 1x za 12 pokud nelze provádět molekulárně genetické vyšetření. Následně okamžitě při známkách selhání léčby.

Kvantitativní stanovení *hladiny transkriptu BCR/ABL* z periferní krve: 1x za 3 měsíce do dosažení MMR, pak nejméně každých 6 měsíců (Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. An update of concepts and management Recommendations of the ELN. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-6051 (7)).

Hodnocení dynamiky léčebné odpovědi je potřeba provádět **dle ELN doporučení** po 3, 6, 12 a 18 měsících léčby imatinibem, kdy definována odpověď **optimální, suboptimální, selhání léčby**.

Dosud v klinické praxi široce akceptovaná doporučení ELN vytvořená v roce 2006 byla v roce 2009 revidována a aktualizována (7) (tab. 1).

Tab. 1. Hodnocení dynamiky léčebné odpovědi dle ELN 2009.

	Optimální odpověď [†]	Suboptimální odpověď	Selhání	Varovné známky
Začátek léčby	NA	NA	NA	Vysoké riziko CCA/Ph+
3 měsíce	KHR ≥malá CyR (Ph+ ≤ 65 %)	<CyR (Ph+ >95 %)	Bez KHR	NA
6 měsíců	≥PCyR (Ph+ ≤ 35 %)	<PCyR (Ph+ > 35 %)	<CyR (Ph+ >95 %)	NA
12 měsíců	KCyR	PCyR (Ph+ > 35 %)	<PCyR (Ph+ > 35 %)	<MMoR
18 měsíců	MMoR	<MMoR	<KCvR	NA
Kdykoliv	Stabilní nebo zlepšující se MMoR	ztráta MMoR, přítomnost mutací*	Ztráta KHR, ztráta KCvR, mutace** CCA/Ph+	Vzestup hladiny transkriptu CCA/Ph-

*nízká úroveň necitlivosti k IM, **vysoká úroveň necitlivosti k IM

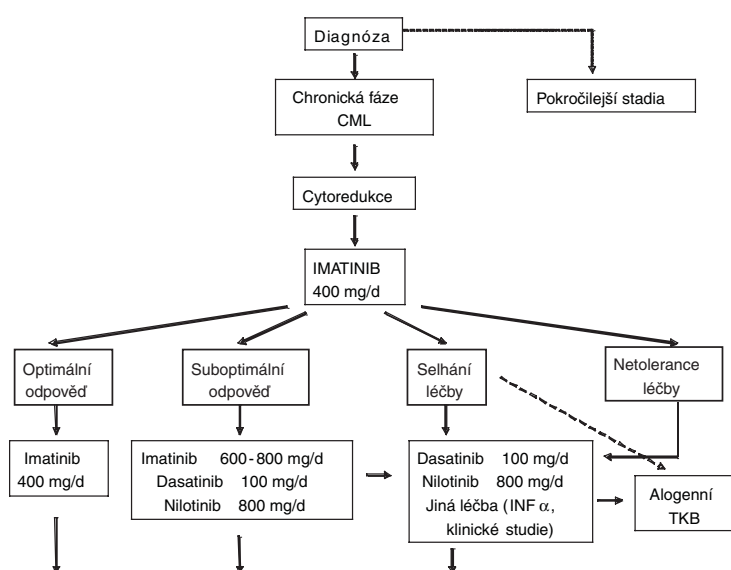


Schéma 1.

Mutační analýza genu BCR-ABL (z periferní krve)

Mutace v oblasti kinázové domény BCR-ABL genu jsou považovány za jednu z nejčastějších příčin rezistence na léčbu imatinibem (8). V časně chronické fázi se mutace vyskytují velmi zřídka, u sekundární rezistence na imatinib se vyskytují v 50–90 % případů. Vyšetření se proto doporučuje provést vždy při selhání léčby imatinibem, při progresi choroby a individuálně při suboptimální odpovědi na léčbu nebo při převedení na jiný TKI (9). Detekce přítomnosti mutace T315I je např. indikací k časnému provedení alogenní TKB.

Monitorování toxicity léčby

Hodnocení možných nežádoucích účinků léčby stupněm 1–4 dle National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTCAE v 3.0). (<http://ctep.cancer.gov>)
Možnost symptomatické léčby, dočasné snížení dávky, trvalé vysazení léku.

Diskutován je také význam hladiny imatinibu v plazmě a event. možné interakce s jinými látkami a léky (např. CYP450 3A4), které mohou účinnost stávající léčby výrazně ovlivnit (10).

(<http://medicine.jupui.edu/flockhart/table.htm>)

5.2.3 Léčba II

Při projevech selhání stávající léčby, suboptimální odpovědi, netolerovatelné toxicity volba jedné z následujících uvedených léčebných možností, a to vždy individuálně s ohledem na konkrétního pacienta (schéma léčebného postupu – schéma 1).

- Inhibitory tyrosinových kináz 2. generace:**
dasatinib (Sprycel) 100 mg/den,
nilotinib (Tasigna) 800 mg/den
- Zvýšení dávky imatinibu** na 600–800 mg/den
- Alogenní transplantace krvetvorných buněk**
- Další možnosti při neúspěchu léčby TKI 2. generace a nevhodnosti TKB:
 - **interferon alfa** samostatně nebo **v kombinaci s cytosinarabiosidem**
 - hydroxyurea
 - klinické studie

Volba TKI 2. generace by měla vycházet zejména ze znalostí přítomnosti a typu mutací, anamnestických údajů, projevů toxicity, možné interakce s jinými léky.

5.3 Léčba akcelerované fáze CML

Dle ELN a NCCN doporučení pro léčbu AP a BP zatím nejsou zcela jednoznačná a nemají zcela obecnou platnost (11).

V současné době doporučený postup:

- Akcelerovaná fáze v době stanovení diagnózy CML**
 - v první linii **imatinib 600–800 mg/den**

Zároveň zvážení vhodnosti TKB a zahájení vyhledávání HLA shodného dárce v případě indikace této léčby.

- Akcelerovaná fáze jako progresi při léčbě imatinibem**
 - **inhibitory TK 2. generace dasatinib 140 mg/den, nilotinib 800 mg/den**

s následnou **alogenní transplantací krvetvorných buněk** (při dostupnosti dárce).

Další možnosti: hydroxyurea, cytosinarabiosid (paliativní léčba)
klinické studie

5.4 Léčba blastického zvratu (BZ) CML

5.4.1 Myeloblastický zvrát CML

1. BZ v době stanovení diagnózy – imatinib 600–800 mg/den a kombinovaná chemoterapie

- typu AML s následnou **alogenní transplantací** (při dostupnosti dárce a
- splnění indikačních kritérií k TKB).

2. při progresi do BZ při léčbě imatinibem **inhibitory TK 2. generace**

- **dasatinib 140 mg/den** a **kombinovaná chemoterapie** typu AML s následnou **alogenní transplantací**
- **dasatinib 140 mg/den** s následnou alogenní transplantací
- klinické studie
- paliativní léčba (hydroxyurea, chemoterapie).

5.4.2 Lymfoblastický zvrát CML

1. v době stanovení diagnózy – imatinib 600–800 mg/den a kombinovaná chemoterapie

- typu ALL (např. HyperCVAD s následnou **alogenní transplantací** (při dostupnosti dárce a splnění indikačních kritérií k TKB).

2. při progresi do BZ při léčbě imatinibem

- TKI 2. generace – **dasatinib 140 mg/den** a **kombinovaná chemoterapie** typu ALL (např. HyperCVAD) s následnou **alogenní transplantací** (při dostupnosti dárce a splnění indikačních kritérií k TKB).
- **dasatinib 140 mg/den** s následnou alogenní transplantací
- klinické studie
- paliativní léčba (hydroxyurea, chemoterapie).

Účinnou a optimální léčebnou péčí o nemocné s CML lze tedy zajistit pouze pečlivým monitorováním léčebné odpovědi, jejím hodnocením podle doporučených postupů a event. včasnou změnou léčby, pokud tuto nelze hodnotit jako optimální.

Léčebné možnosti CML se nepřestávají vyvíjet, stejně jako neustálá snaha o optimalizaci a zkvalitnění léčebných odpovědí a dlouhodobých výsledků léčby.

Literatura

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-1820.
2. Hochhaus A, Dreyling M. Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onc* 2008; 19: 63-64.
3. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in good-risk chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789-799.
4. Hasford J, Pfirmann M, Hehlman R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850-858.
5. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation: Chronic Leukemia Working Party of European Group for Blood and Marrow Transplantation. *The Lancet* 1998; 352: 1087-1092.
6. Shah NP. Medical Management of CML. *Hematology* 2007. Atlanta: ASH, 2007, 371-375 352: 1087-1092.
7. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update Concept and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009, 27: 6041-6051.
8. Kantarjian H, Schiffer Ch, Jones D, et al. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood* 2008; 111: 1774-1780.
9. Branford S. Chronic Myeloid Leukemia: Molecular Monitoring in Clinical Practice. *Hematology* 2007. Atlanta: ASH, 2007, 376-382.
10. Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Through imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 3496-3499.
11. Radich JP. The Biology of CML Blast Crisis. *Hematology* 2007. Atlanta: ASH, 2007, 384-390.

Vypracování doporučeného postupu bylo podpořeno výzkumným záměrem 00023736 MZd ČR.

Chronická lymfocytární leukemie (CLL)

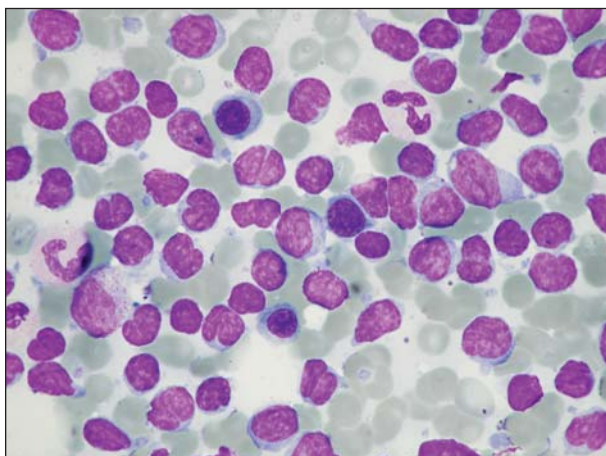
Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukemii, sekce České hematologické společnosti
České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

Úvodní poznámky

1. Tato doporučení vytvořila Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukemii České hematologické společnosti ČLS JEP na principech medicíny založené na důkazech.
2. Vzhledem k tomu, že pouze klinický výzkum vede ke zlepšování výsledků léčby, měla by být každému vhodnému nemocnému s CLL nabídnuta účast v některé z klinických studií probíhajících v České republice.
3. Léčba pacientů s CLL mimo klinické studie je individuální s přihlédnutím ke všem okolnostem aktuálního stavu nemocného, komorbiditám, přáním nemocného apod.
4. Léčebné postupy zde uvedené jsou pouze návodem, jak je možno u nemocných postupovat. Autoři nenesou žádnou zodpovědnost za volbu konkrétního léčebného postupu u konkrétního nemocného, která je plně zodpovědností ošetřujícího lékaře.

Diagnostická vyšetření u CLL

Vzhledem k extrémní klinické variabilitě nemocných s CLL, a to i v rámci jednoho klinického stadia, je vhodné u nemocných, kteří jsou potenciálními kandidáty intenzivní léčby, zvážit diagnostické testy umožňující individuální prognózu zpřesnit. Mezi tyto testy patří zejména: vyšetření genetických aberací fluorescenční in situ hybridizací (FISH), stanovení mutačního stavu genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IgVH), vyšetření exprese povrchového znaku CD38 a nitrobuňč-
né kinázy ZAP-70.



Indikace k léčbě u CLL – kritéria NCI-WG (National Cancer Institute-Sponsored Working Group)

Nemocní s pokročilým onemocněním (stadium III a IV dle Raie nebo stadium C dle Bineta) jsou indikováni k zahájení léčby. Pouze u malé skupiny nemocných se stabilní mírnou anémií či trombocytopenií je možno léčbu nezačínat a pečlivě monitorovat. U nemocných se středně pokročilým onemocněním (Rai I, II či Binet B) by měli být léčeni pouze při průkazu progresivního nebo symptomatického onemocnění. Aktivní onemocnění by mělo být jasně zdokumentováno pro léčbu dle protokolu.

K definici aktivního onemocnění je nutné splnit alespoň jedno z následujících kritérií:

- (1) Průkaz progresivního selhání kostní dřeně, které se projevuje rozvojem nebo zhoršením anémie a/nebo trombocytopenie.
- (2) Masivní (tj. > 6 cm pod levým žeberním skloubením) nebo progresivní nebo symptomatická splenomegalie.
- (3) Masivní lymfadenopatie (tj. >10 cm v nejdelším průměru) nebo progresivní nebo symptomatická lymfadenopatie.
- (4) Progresivní lymfocytóza se vzestupem > 50 % po dobu 2 měsíců nebo doba zdvojnásobení počtu lymfocytů (LDT) kratší než 6 měsíců. Zejména u nemocných s úvodní lymfocytózou pod $50 \times 10^9/l$. Dále je třeba vyloučit jiné faktory, které mohou přispívat k lymfocytóze nebo lymfadenopatii, např. infekce.
- (5) Autoimunitní anémie a/nebo trombocytopenie špatně odpovídající na kortikosteroidy nebo jinou standardní léčbu.
- (6) Minimálně jeden z následujících systémových příznaků souvisejících s onemocněním:
 - a) Nechtěný úbytek hmotnosti $\geq 10\%$ v průběhu předchozích 6 měsíců.
 - b) Významná únava (tj. výkonnostní stav dle ECOG 2 nebo horší, nemožnost pracovat nebo provádět obvyklé činnosti).
 - c) Horečky nad $38^\circ C$ po dobu 2 nebo více týdnů bez průkazu infekce.
 - d) Noční pocení po dobu delší než 1 měsíc bez průkazu infekce.

Autoimunitní hemolytická anémie a autoimunitní trombocytopenie nejsou indikací k cytoredukční léčbě, nejsou-li současně splněna jiná kritéria aktivity CLL. Nemocní s autoimunitními cytopeniemi by měli být léčeni imunosupresivní léčbou, např. kortikoterapií.

Schémata léčby CLL

Doporučení pro léčbu pacientů s CLL bez výrazné komorbidity			
1. linie			
Binet A, B, Rai 0-II		Binet C, Rai III-IV	
NCI-WG kritéria nesplněna	NCI-WG kritéria splněna	del 17p	Nepřítomnost del 17p
observace	FCR ↓ Rezistence nebo časný relaps ↓ alemtuzumab ↓ Zvážit nemyeloablativní aloT	FCR nebo zvážit alemtuzumab ↓ Rezistence nebo časný relaps ↓ alemtuzumab ↓ Zvážit nemyeloablativní aloT	FCR ↓ Rezistence nebo časný relaps ↓ alemtuzumab ↓ Zvážit nemyeloablativní aloT

Doporučení pro léčbu pacientů s CLL bez výrazné komorbidity			
2. a vyšší linie			
Binet A, B, Rai 0-II		Binet C, Rai III-IV	
NCI-WG kritéria nesplněna	NCI-WG kritéria splněna	del 17p	nepřítomnost del 17p
sledování	FCR ↓ Rezistence nebo časný relaps ↓ alemtuzumab ↓ Zvážit nemyeloablativní aloT	FCR nebo zvážit alemtuzumab ↓ Rezistence nebo časný relaps ↓ alemtuzumab ↓ Zvážit nemyeloablativní aloT	FCR ↓ Rezistence nebo časný relaps ↓ alemtuzumab ↓ Zvážit nemyeloablativní aloT

Doporučení pro léčbu pacientů s CLL s významnou komorbiditou		
Rozhodování o zahájení léčby dle doporučení NCI-WG.		
Rozhodování o léčebném režimu na základě zdatnosti pacienta		
Zdatný „fit“ pacient	Méně zdatný pacient	Pacient ve špatném celkovém stavu
Dle schématu pro mladší pacienty: FCR, ev. alemtuzumab při del 17p.	Redukované dávky FC / FCR alemtuzumab při del 17p chlorambucil ±R	Chlorambucil / cyklofosfamid v monoterapii Podpůrná a symptomatická péče
Posouzení zdatnosti pacienta		
CIRS	CGA	

Hypogamaglobulinemie nebo monoklonální/oligoklonální paraproteinemie není sama o sobě důvodem zahájení léčby. U nemocných s CLL může být značně zvýšený počet leukocytů, avšak u pacientů s CLL jsou příznaky z leukostázy extrémně vzácné. Proto by neměl být absolutní počet leukocytů používán jako indikátor léčby.

Další možnosti léčby

Vzhledem ke klinické variabilitě a častým komorbiditám u nemocných s CLL je často nutno léčbu individualizovat. K dispozici jsou další léčebné možnosti, například:

Fludarabin + cyklofosfamid v redukovaných dávkách, eventuálně v kombinaci s rituximabem u starších či komorbidních nemocných s CLL, u kterých by chemoterapie v plných dávkách byla nepřijatelně toxická.

Rituximab v monoterapii, zejména u nemocných, kteří mají masivní postižení dřeně a kvůli komorbiditám nemohou absolvovat chemoterapii, či u nemocných s autoimunitní cytopenií nereagující na 1. linii léčby.

Kombinace rituximabu s chemoterapií (chlorambucil, COP, CHOP) u nemocných s aktivní CLL splňující kritéria léčby, kteří však nemohou být léčeni fludarabino-

vými režimy (renální insuficience, aktivní autoimunitní hemolytická anémie)

Vysokodávkované kortikoidy (dexametazon, metylprednizolon) v monoterapii či kombinaci s dalšími léky (rituximab, alkylační látky, vinkristin).

Alemtuzumab v monoterapii v 1. linii, a to zejména u nemocných s delecí 17p či u nemocných, u kterých není možno použít fludarabinové režimy.

Alemtuzumab v kombinaci s fludarabinem (± cyklofosfamid) u pacientů s velmi rezistentní a agresivní chorobou s krátkými intervaly do relapsu (3. a další linie).

U nemocných s transformací CLL do jiné lymfoproliferace (tzv. Richterův syndrom) je zpravidla indikována léčba pro agresivní lymfomy (chemoimunoterapie využívající rituximab u CD20+ pozitivních lymfomů).

Podpůrná léčba

U každého nemocného léčeného protokoly obsahujícími fludarabin či kortikoidy by měla být zvážena kombinovaná antiinfekční profylaxe (sulfametoxazol + trimetoprim, antivirotika). Tato kombinace je povinná u protokolů obsahujících alemtuzumab či vysokodávkované kortikoidy.

U nemocných s opakovanými bakteriálními infekcemi a sníženou koncentrací IgG by měla být zvážena substituce intravenózními imunoglobuliny.

U pacientů s CLL léčených chemoterapií, imunoterapií či imunochemoterapií, u kterých dojde k rozvoji anémie, je indikována léčba erytropoézu-stimulujícími proteiny (erythropoetin, darbepoetin) v souladu s mezinárodními doporučeními (EORTC).

Vzhledem k tomu, že intenzivní léčebné protokoly, zejména protokoly obsahující fludarabin či alemtuzumab, jsou spojeny s vysokým rizikem febrilní neutropenie, je vhodné na základě individuálního rizika zvážit primární profylaxi febrilní neutropenie pomocí granulocytárního kolonie stimulujícího faktoru (G-CSF) v souladu s doporučeními mezinárodních společností (EORTC, NCCN, ESMO). V případě výskytu těžké neutropenie při léčbě je také vhodné zvážit podání G-CSF.

Seznam použitých zkratk

NCI-WG National Cancer Institute-Sponsored Working Group

R rituximab

FC	fludarabin + cyklofosfamid
FCR	fludarabin + cyklofosfamid + rituximab
COP	cyklofosfamid, vinkristin, prednizon
CHOP	cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednizon
aloT	alogenní transplantace
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
NCCN	National Cancer Comprehensive Network
ESMO	European Society for Medical Oncology

Za Českou skupinu pro chronickou lymfocytární leukemii ČHS ČLS JEP zpracovali:

*Doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA
MUDr. Daniel Lysák, Ph.D.
Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.
Doc. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.
MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.
MUDr. Jiří Schwarz, CSc.
Prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.*

MALIGNÍ LYMFOMY

Marek Trněný¹ a Kooperativní lymfomová skupina ČHS

¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha a I. interní klinika VFN Praha

Úvod

Maligní lymfomy jsou skupina onemocnění, u nichž je ve velké většině případů léčebný přístup volen s kurativním záměrem. Základním léčebným přístupem je chemoterapie, u nemocných s lymfomy vycházejícími z B-lymfocytů imunochemoterapie (s použitím rituximabu – MabThera), u lymfoproliferací z T-lymfocytů je nutné rovněž zvážit indikaci imunochemoterapie (s použitím alemtuzumabu – MabCampath). Z dalších léčebných možností se využívá radioterapie, vysokodávkované terapie s autologní transplantací krvetvorných buněk, alogenní transplantace krvetvorných buněk a radioimunitní terapie (ibritumomab tiuxetan – Zevalin).

U každého nemocného musí být diagnóza stanovena na základě histologického vyšetření reprezentativního vzorku tkáně a je naléhavě doporučeno histologicky ověřit i relaps onemocnění tam, kde je to možné (včetně CD20 pozitivita). Histologie by měla být ověřena druhým čtením na některém z referenčních hematopatologických pracovišť. U každého pacienta je zapotřebí určit klinické stadium a stanovit prognostické riziko (základními metodami je CT, trepanobiopsie, u vybraných jednotek PET).

1. Hodgkinův lymfom – C 81

Všichni pacienti mají být léčeni podle léčebných protokolů nebo v klinických studiích (nutná konzultace s CIHP).

RF – rizikové faktory (dle DHSG – Německá studijní skupina pro Hodgkinův lymfom):

- masivní mediastinální tumor $\geq 1/3$ maximálního rozměru hrudníku (MMT)
- extranodální postižení (E)
- sedimentace erytrocytů ≥ 50 (A), ≥ 30 (B – symptomy)
- ≥ 3 skupiny postižených uzlinových oblastí

1.1 Principy léčby 1. linie

Počáteční stadia (stadium IA, IB, IIA, IIB, bez rizikových faktorů)

2x ABVD + radioterapie IF 20 Gy

Intermediární stadia (stadium IA, IB, IIA s RF, IIB jen s rizikovými faktory c nebo d)

Mladší pacienti (do 60 let): 2x BEACOPP eskalovaný + 2x ABVD + radioterapie IF 20 Gy

Starší pacienti (nad 60 let): 4x ABVD + radioterapie IF 30 Gy

Pokročilá stadia (stadium III, IV a stadium IIB s RF

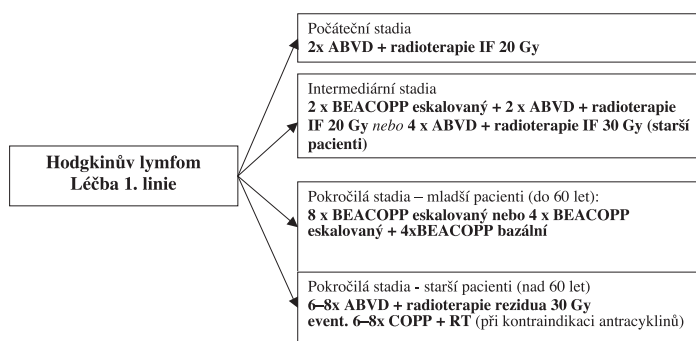
a nebo b):

Mladší pacienti (do 60 let):

8x BEACOPP eskalovaný (event. 4x BEACOPP eskalovaný + 4x BEACOPP bazální). Radioterapie reziduálního tumoru podle aktuálních studií, nutné na PET pozitivní reziduum.

Starší pacienti (nad 60 let):

6–8x ABVD + radioterapie 30 Gy reziduálního tumoru modifikace u pacientů s přidruženými chorobami, 6–8x COPP + radioterapie reziduálního tumoru u pacientů s kontraindikací antracyklinů



Doporučeno kontaktovat Centrum intenzivní hematologické péče (CIHP), zvážit účast v klinické studii

1.2 Principy léčby relapsů

Léčba se řídí rozsahem relapsu, předchozí léčbou a dalšími faktory (nutná konzultace s CIHP).

U nemocných s předchozí chemoterapií:

Mladší pacienti (do 65 let)	vysokodávkovaná léčba s následnou autologní transplantací
Starší pacienti (nad 65 let)	záchranná léčba chemoterapií (např. COPP, platinový režim, gemcitabine), event. radioterapie

2. Folikulární lymfomy – C 82

Vzhledem k možnosti léčit některé nemocné novými metodami včetně nových biologických látek je doporučeno každého nemocného v období diagnózy nebo relapsu konzultovat v CIHP.

2.1 Základní diagnostické a prognostické principy

Nutné přesné histologické vyšetření – folikulární lymfom grade 3b je léčen jako difuzní B-velkobuněčný lymfom. Určení klinických stadií dle Ann-Arbor systému.

Určení rizika dle FLIPI (mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy)

Rizikové faktory:

- věk > 60 let
- stadium III–IV
- LDH > normu
- 5 a více postižených oblastí uzlin
- Hb < 120 g/l

Počet rizikových faktorů

- 0–1 dobrá prognóza
- 2 intermediární prognóza
- 3–5 špatná prognóza

GELF kritéria pro zahájení léčby

- B-příznaky
- cytopenie z útlaku kostní dřeně
- zjevná progresse choroby
- bulky choroba
- splenomegalie
- lymfomem indukované výpotky
- poškození orgánu nebo systému lymfomem
- přání pacienta zahájit léčbu

2.2 Léčebný přístup k nově diagnostikovanému onemocnění

Pokročilé onemocnění s bezpříznakovým průběhem – bez indikace k léčbě dle GELF kritérií	možný přístup „watch and wait“ (pozorné sledování a zahájení léčby v případě progresse onemocnění)
Lokalizované onemocnění s max. velikostí tumoru < 2,5 cm	radioterapie IF 30 Gy + 4 cykly rituximabu
Lokalizované či pokročilé onemocnění s přítomností GELF kritérií pro zahájení léčby	8 cyklů rituximabu + chemoterapie

U pacientů odpovídajících na léčbu (dosažení PR či CR) zvážit udržovací léčbu rituximabem – studie fáze III prokázala významnou prospěšnost takového postupu pro pacienta v prodloužení doby do progresse. V této indikaci však není rituximab v ČR dosud registrován (žádost byla podána).

U mladších pacientů s dosažením pouze parciální remise po imunochemoterapii zvážit pokračování léčby (radioimunoterapie, vysokodávkovaná léčba a autologní transplantace kmenových buněk).

2.3 Léčba relapsů nebo léčba při nedosažení kompletní remise v 1. linii léčby

V případě relapsu je velmi doporučena **histologická verifikace** z důvodu možnosti transformace do agresivnějšího typu lymfomu nebo jiný původ uzlinového syndromu.

Zvážit zařazení pacienta do klinické studie – kontaktovat CIHP.

Možné přístupy:

- ibritumomab tiuxetan ⁹⁰Y
- monoterapie rituximabem
- zopakování úvodní léčby rituximab + chemoterapie
- léčba 2. linie - rituximab + CHOP, FC, FCM, ICE a další
- autologní či alogenní transplantace
- radioterapie

Udržovací léčba: u pacientů s částečnou (PR) nebo kompletní (CR) léčebnou odpovědí je indikována následná udržovací léčba rituximabem (1 standardní dávka po 3 měsících) po dobu 2 let nebo do progresse onemocnění.

3. Difuzní nehodgkinský lymfom – C 83

Tato skupina zahrnuje biologicky odlišné jednotky, vyžadující specifický přístup:

- difuzní velkobuněčný lymfom z B buněk (nejčastější typ lymfomu) - DLBCL
- lymfom z pláštěvých buněk MCL
- lymfoblastický lymfom – LBL
- Burkittův lymfom – BL
- lymfom z malých lymfocytů - SLL
- B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

3.1 Difuzní B-velkobuněčný lymfom DLBCL – C83.3, C83.4

Určení rizika dle **IPI** (mezinárodní prognostický index) nebo **aaIPI** (věkově upravený mezinárodní prognostický index pro pacienty do 60 let) viz tab. níže.

3.1.1 Principy léčby 1. linie

Zvážit zařazení pacienta do klinických studií – kontaktovat CIHP.

Základem léčby je 8 cyklů rituximabu + 6–8 cyklů chemoterapie s antracykliny CHOP 21 *nebo* CHOP 14 (CHOP aplikovaný v intervalu 21 nebo 14 dní) nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin.

U mladších nemocných s vyšším rizikem (aaIPI 2–3) je doporučeno zvážit intenzifikaci léčby.

Mladší pacienti (do 65 let, vždy nutno zvážit biologický věk)

- u pacientů s nízkým rizikem (aaIPI 0–1) – 8 cyklů rituximabu + 6 cyklů chemoterapie CHOP nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin.
- u pacientů s vyšším středním a vysokým rizikem (aaIPI 2–3) vždy kontaktovat CIHP ohledně intenzifikace léčby a zařazení do klinické studie. Mimo studii je standardem 8 cyklů rituximabu + 6 cyklů chemoterapie

	IPI Mezinárodní prognostický index	aaIPI věkově upravený (pod 60 let) Mezinárodní prognostický index
	věk nad 60 let	-
	Ann Arbor stadium III/IV	Ann Arbor stadium III/IV
	extranodální postižení 2 a více oblastí	-
	zvýšená hladina LDH	zvýšená hladina LDH
	špatný celkový stav (ECOG ≥2)	špatný celkový stav (ECOG ≥2)
Riziko	IPI skóre	aaIPI skóre
nizké	0–1	0
nižší střední	2	1
vyšší střední	3	2
vysoké	4–5	3

Difuzní B-velkobuněčný lymfom léčba 1. linie

Mladší pacienti

Nízké riziko (aaIPI 0–1): 8 cyklů rituximabu + 6 cyklů chemoterapie (CHOP 14 nebo CHOP 21 nebo jiný režim s antracykliny)

Vyšší riziko (aaIPI 2-3): kontaktovat CIHP, zvážit účast v klinické studii; mimo studii: 8 cyklů rituximabu + 6 cyklů chemoterapie (CHOP 14 nebo CHOP 21 nebo jiný režim s antracykliny)

Starší pacienti

8 cyklů rituximabu + 6 cyklů chemoterapie (CHOP 14 nebo CHOP 21 nebo jiný režim s antracykliny)

Při kontraindikaci antracyklinů – R-CEOP nebo R-COP

CHOP 14 nebo CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin.

- v případě nedosažení CR s přítomností PET pozitivního rezidua zvážit léčbu II. linie s následnou ASCT ± radioterapií. Ve vybraných případech jen s lokální reziduální PET pozitivitou je možná i jen samotná RT.

Starší pacienti (nad 65 let)

- 8 cyklů rituximabu + 6–8 cyklů chemoterapie s antracykliny (podle rizika dle prognostického indexu a biologického stavu nemocného)
- při kontraindikaci antracyklinů zvážit podání etoposidu (R-CEOP) nebo režim bez antracyklinů (R-COP)
- doplňující radioterapii zvážit v případě bulky onemocnění nebo PET pozitivního rezidua

3.1.2 Léčba relapsů

Nutno kontaktovat CIHP a zvážit zařazení pacienta do klinických studií.

Základem léčby 2. linie je rituximab + režim s platíno-vým derivátem (ICE, ESHAP, DHAP a další) a autologní transplantace u chemosenzitivních mladších pacientů.

3.2 Lymfom z pláštěvých buněk (MCL)

viz tabulka níže

3.3 Lymfoblastový lymfom

Léčba jako u akutní lymfoblastové leukemie (ALL), pacienta nutno předat do péče CIHP

3.4 Burkittův lymfom

Pacienta nutno předat do péče CIHP

Základem léčby je rituximab + intenzivní chemoterapie

3.5 Lymfom z malých lymfocytů (SLL)

U části pacientů lze v úvodu aplikovat přístup „watch and wait“.

Léčba je zahajována v případě klinické indikace (viz GELF kritéria – kap. 2.1.)

Léčba se jinak shoduje s principy léčby pacientů s chronickou lymfocytární leukemií:

základem léčby je rituximab v kombinaci s fludarabinem (režim R-FC)

(Pozn.: dávkování rituximabu od 2. cyklu je 500 mg/m²)

Při nemožnosti podat fludarabin je možné použít rituximab s jinou chemoterapií (např. R-CHOP, R-COP), event. alkylační cytostatika (chlorambucil)

3.6 B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

- chirurgický zákrok má pouze diagnostický význam (nikoliv kurativní)
- léčba je analogická s ostatními indolentními lymfomy (jako například FL)
- základem je chemoterapie, rituximab, event. radioterapie
- u *Helicobacter pylori* pozitivního MALT lymfomu žaludku nutná ATB eradikace *Helicobacteria*, v časných případech je možné použít jen tuto ATB terapii

4. Periferní a kožní T-buněčné lymfomy – C 84
Systémové lymfomy

- Anaplastický velkobuněčný lymfom systémový
- Periferní T-lymfomy jinak nespecifikované
- Angioimunoblastický lymfom

Kožní T-lymfomy

- Mycosis fungoides
- Sézaryho syndrom
- Kožní anaplastický velkobuněčný lymfom

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno s CIHP disponujícím všemi terapeutickými možnostmi.

4.1 Principy léčby systémových periferních T-lymfomů

Vždy nutno zvážit zařazení pacienta do klinické studie – kontaktovat CIHP.

- chemoterapie s antracyklinem (CHOP nebo CHOP-like režim), u mladších pacientů < 60 let zvážit přidání

Pacienti mladší 65 let	pacienta nutno předat do péče CIHP rituximab + chemoterapie s následnou vysokodávkovanou terapií a autologní transplantací krevetvorných buněk
Pacienti starší 65 let	péče o pacienta musí probíhat ve spolupráci s CIHP rituximab + chemoterapie

etoposidu a zkrácení intervalu na 14 dní (CHOEP 14)

- u mladších pacientů jako konsolidace léčby 1. linie vysokodávkovaná léčba s autologní transplantací krvetvorných buněk
- při selhání léčby (nedosažení kompletní remise) zvážit u mladších nemocných alogenní transplantaci
- alemtuzumab

4.2 Principy léčby mycosis fungoides a dalších kožních lymfomů

- stadium III – léčba zahrnuje kromě lokální léčby (včetně možnosti velkoplošného elektronového ozáření) podání metotrexátu (u mladších pacientů) a léčbu alemtuzumabem – CIHP
- stadium IV – léčba zahrnuje systémovou chemoterapii (CHOP, COP, fludarabin) a léčbu alemtuzumabem – CIHP
- při selhání systémové léčby zvážit léčbu bexarotenem

5. Další a nespecifikované lymfomy – C 85

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno s CIHP disponujícím všemi terapeutickými možnostmi.

6. Vybrané informace k biologické léčbě

6.1 Rituximab v léčbě maligních ne Hodgkinových lymfomů

Rituximab je indikován pro léčbu folikulárního lymfomu v 1. linii v kombinaci s chemoterapií (CVP, CHOP), pro léčbu CD20 pozitivního difuzního B-velkobuněčného lymfomu v kombinaci s chemoterapií (8xR-CHOP) nebo v kombinaci s chemoterapií (ICE, ESHAP) v relapsu difuzního B-velkobuněčného lymfomu, pro udržovací léčbu relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu, který odpovídal na úvodní léčbu chemoterapií v kombinaci s nebo bez rituximabu (infuze každé 3 měsíce po dobu 2 let) a k monoterapii folikulárního lymfomu v relapsu onemocnění.

Podání rituximabu v registrovaných indikacích je možné ve zdravotnických zařízeních se zvláštní smlouvou zahrnujících Centra intenzivní hematologické péče (CIHP) a Komplexní onkologická centra (KOC).

Rituximab dále prokázal v rámci klinických studií prospěch ve smyslu prodloužení doby do progresu či celkového přežití u dalších diagnóz: lymfom z pláštěvých buněk (MCL), lymfom z malých lymfocytů (SLL), Burkittův lymfom, MALT lymfomy, další CD20 pozitivní lymfomy a chronická B-lymfatická leukemie.

Podání rituximabu v těchto indikacích je možné pouze v Centrech intenzivní hematologické péče (CIHP).

6.2 Alemtuzumab v léčbě maligních ne Hodgkinových lymfomů

Alemtuzumab je určen k léčbě relapsů CLL (registrovaná indikace) a periferních T-lymfomů.

Podání u periferních T lymfomů je možné pouze v Centrech intenzivní hematologické péče (CIHP).

6.3 Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním ⁹⁰Yttriem v léčbě maligních ne Hodgkinových lymfomů

Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním ⁹⁰Yttriem je určen k léčbě folikulárního B-ne Hodgkinového lymfomu při selhání předchozí léčby s rituximabem (relaps, nedostatečná odpověď) dospělých pacientů.

Podání je v současnosti možné pouze v CIHP. Pro nemocné pojištěné u VZP pouze ve FN Olomouc (Hematoonkologická klinika) a VFN Praha (1. interní klinika).

Literatura

1. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-2833.
2. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-1423.
3. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725-3732.
4. Foussard C, Mounier N, Van Hoof A, et al. Update of the FL2000 randomized trial combining rituximab to CHVP-Interferon in follicular lymphoma (FL) patients (pts). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24: 7508.
5. Herold M, Pasold R, Srock S, et al. Results of a Prospective Randomised Open Label Phase III Study Comparing Rituximab Plus Mitoxantrone, Chlorambucil, Prednisolone Chemotherapy (RMCP) Versus MCP Alone in Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Mantle-Cell-Lymphoma (MCL). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2004; 104: 584.
6. Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108: 3295-3301.
7. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-242.
8. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-4126.
9. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5027-5033.
10. Michael Pfreundschuh, Lorenz Trümper, Anders Österborg, Ruth Pettengell, Marek Trnety, Kevin Imrie, David Ma, Devinder Gill, Jan Walewski, Pier-Luigi Zinzani, Rolf Stahel, Stein Kvaloy, Ofer Shpilberg, Ulrich Jaeger, Mads Hansen, Tuula Lehtinen, Armando López-Guillermo, Claudia Corrado, Adriana Scheliga, Noel Milpied, Myriam Mendila, Michelle Rashford, Evelyn Kuhnt, Markus Loeffler, for the MabThera International Trial (MInT) Group: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-91
11. Geisler CH, Elonen E, Kolstad A, et al. Nordic Mantle Cell Lymphoma (MCL) Project: Prolonged Follow-Up of 86 Patients Trea-

- ted with BEAM/BEAC + PBSCT Confirms That Addition of High-Dose Ara-C and Rituximab to CHOP Induction + In-Vivo Purging with Rituximab Increases Clinical and Molecular Response Rates, PCR-Neg. Grafts, Failure-Free, Relapse-Free and Overall Survival. ASH Annual Meeting Abstracts 2004; 104: 8.
12. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7013-7023.
 13. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, et al. Combined Immunochemotherapy with Rituximab Improves Overall Survival in Patients with Follicular and Mantle Cell Lymphoma: Updated Meta-Analysis Results. ASH Annual Meeting Abstracts 2006; 108: 2760.
 14. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1979-1983.
 15. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003; 102: 2741-2745.
 16. Thomas DA, MD, et al. Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus Rituximab for the Treatment of Adult Burkitt and Burkitt-Type Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2006; 106: 1569-1580.
 17. Salles G, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with untreated high tumour burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 28(suppl): abstr 8004.

MNOHOČETNÝ MYELOM

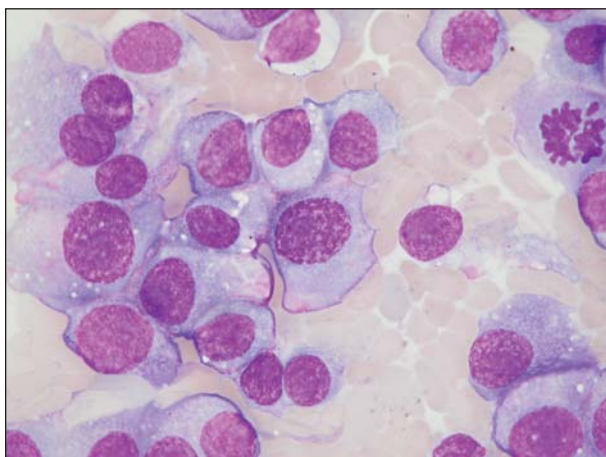
Roman Hájek¹ za Českou myelomovou skupinu

¹Interní hematologická klinika FN Brno Bohunice

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je i v roce 2009 považován za nevléčitelnou nemoc. Přesto stávající léčebné postupy umožňují dlouhodobé přežití delší 10 let více než 20 % nemocným. Pokud je nemoc citlivá na léčbu, obvykle se dosáhne remise nemoci, jejíž délka je individuálně variabilní (měsíce až roky). Při rozhodování o léčbě je nutno plánovat léčbu komplexní, tedy jak protinádorovou, tak i podpůrnou a při zahájení iniciační léčby již přemýšlet nad tím, jak budeme postupovat při relapsu nemoci, jaké léky zvolíme a zda si volbou dané iniciační léčby nezablokujeme další kroky v budoucnosti. Léčebná strategie dnes zahrnuje správnou a optimální volbu léčebných postupů, které by měly pomoci nemocnému zvládnout celkem 3–5 aktivit onemocnění v období 10 let od zahájení léčby. V textu je uvedena jen úroveň doporučení zpravidla bez citací z důvodu zkrácení textu. Kompletní „guidelines“ včetně dokladujících textů již byla vydána jako samostatné supplementum časopisu *Transfuzie a Hematologie* dnes. Použité definice úrovně důkazu a stupně doporučení používané ve směrnících (*guidelines*) a principech medicíny založené na důkazech (*evidence based medicine*) jsou uvedeny v tabulce 1.

Je nutné zdůraznit, že volba úvodní léčby závisí na více faktorech (věk, celková fyzická zdatnost, splnění podmínek pro podstoupení vysokodávkové chemoterapie). Pokud existuje možnost zařadit pacienta do smysluplné a pro nemocného vhodné studie, může to být pro něho spojeno přínosem vzhledem k obvykle intenzivnějšímu léčení a současně podrobnějšímu sledování jeho nemoci více než je běžné při standardní léčbě. Nové léky již zásadně změnily prognózu nemocných nad 65 let, kde po-



zici tzv. zlatého standardu pro léčbu nově diagnostikovaných onemocnění zaujal režim MPT (melfalan-prednizon-thalidomid) a režim VMP (bortezomib-melfalan-prednizon). Výsledky s přidáním lenalidomidu k režimu MP v primoléčbě vypadají velmi nadějně především díky dlouhodobé léčbě lenalidomidem. V další fázi optimalizace použití režimů s „novými léky“ se může v průběhu následujících let prognóza nemocných s MM dále zlepšit. Do té doby je nejlepším postupem používání současného „zlatého standardu“ a maximálně možný počet nemocných zařazovat do běžících klinických studií.

1. Indikace k zahájení léčby a diagnostická kritéria

- Jen nemocný se symptomatickým mnohočetným myelomem může být léčen!
- U pacientů s asymptomatickým mnohočetným myelomem má být léčba odložena až do doby, kdy se objeví známky progresu nemoci (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Tito nemocní by však měli být pečlivě monitorováni ve 2–4měsíčních intervalech (fyzikální vyšetření, měření koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, u Bence Jonesova a nesekrečního myelomu včetně sledování koncentrace volných lehkých řetězců). Morfologické vyšetření kostní dřevě a radiografické zobrazení skeletu je třeba opakovat v případě podezření na možnou progresi onemocnění do symptomatické formy, a to jak na základě případných nových příznaků, tak event. vývoje laboratorních nálezů (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV). U oligosekrečních a nesekrečních typů mnohočetného myelomu nelze spoléhat na vzestup koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, nově je zde doporučeno pravidelné sledování koncentrace volných lehkých řetězců v séru.
- U pacientů se symptomatickým mnohočetným myelomem (přítomnost CRAB, tj. známky dysfunkce 1 nebo více orgánů související s onemocněním MM) by měla být léčba zahájena okamžitě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).
- U vybraných pacientů, například při nesouladu klinického nálezu a subjektivních potíží s výsledkem radiografického vyšetření skeletu může být přínosné CT vyšetření bolestivé lokalizace, MR nebo PET.
- V případě nepřítomnosti typického rtg nálezu a zároveň při jednoznačně patologickém obrazu při MR vyšetření (kostních infiltráty) je nutno zhodnotit další nálezy a zvážit zahájení protimyelomové léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Stejně tak i denzitometricky potvrzená závažná osteoporóza ($-2,0$ SD a nižší) s následným průkazem infiltrace skeletu při vyšetření MR je vysoce rizikovou situací, kdy

Tab. 1. Úroveň důkazu a stupně doporučení používané ve směrnících (*guidelines*) a principech medicíny založené na důkazech (evidence based medicine).

Úroveň důkazu a její definice	
Ia	Důkaz je získán z metaanalýzy randomizovaných studií.
Ib	Důkaz je získán z výsledku alespoň jedné randomizované studie.
IIa	Důkaz je získán alespoň z jedné dobře formulované, ale nerandomizované klinické studie, včetně studií fáze II a takzvaných <i>case control study</i> .
IIb	Důkaz je získán alespoň z jedné, dobře formulované experimentální studie, ale i studií založených na pouhém pozorování.
III	Důkaz je získán z dobře formulované, neexperimentální popisné studie. Do této kategorie jsou zahrnuty také důkazy získané z metaanalýz a z jednotlivých randomizovaných studií, které však byly zveřejněny pouze formou abstraktu a nikoliv jako publikace „ <i>in extenso</i> “.
IV	Důkazy založené na mínění skupiny expertů a / nebo na klinické zkušenosti respektovaných autorit.
Stupně doporučení a jejich definice	
A	Doporučení založeno alespoň na jedné randomizované klinické studii, tedy založené na důkazu typu Ia nebo Ib.
B	Doporučení je založeno na dobře vedené studii, která však nemá charakter randomizované studie zkoumající předmět doporučení. Doporučení je tedy založeno na důkazu typu IIa, IIb, III
C	Doporučení založené na mínění kolektivu expertů, tedy na základně důkazu typu IV.

Tab. 2.

<p>Pro diagnózu asymptomatického MM je nutno splnit první 2, pro diagnózu symptomatického pak všechna 3 kritéria</p> <ol style="list-style-type: none"> Počet monoklonálních plazmatických buněk v kostní dřeni je > 10 % a (nebo) biopsie kostní dřenež prokázala plasmocytom. Je přítomen monoklonální imunoglobulin v krvi a (nebo) v moči. Je přítomná nejméně jedna dysfunkce či poškození orgánu způsobené mnohočetným myelomem: <ul style="list-style-type: none"> (C – calcium) zvýšená hladina kalcemie nad 2,8 mmol/l či nad horní limit, (R – renal) renální insuficience s kreatininem nad 176,8 μmol/l (2 mg/dl), (A – anemia) anémie, hemoglobin pod 100 g/l nebo 20 g/l pod dolní limit normy, (B – bone) osteolytické kostní destrukce nebo osteoporóza. <p>Poznámka: Výjimečně se mohou objevit i jiné typy orgánového poškození a představovat tak indikaci k zahájení léčby. V případě, že je jasně prokázána souvislost s mnohočetným myelomem (gamapatií), vedou také ke stanovení diagnózy mnohočetného myelomu.</p>

Pozn. Počet mg kreatininu/dl x 88,4 = počet mmol/l

je nutno zahájit léčbu i bez detekce ložiskové osteolýzy na rentgenovém snímku (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Diagnostická kritéria mnohočetného myelomu dle IMWG, 2003

Přehled diagnostických kritérií je obsahem tabulky 2.

Pro diagnózu asymptomatického MM je nutno splnit první 2, pro diagnózu symptomatického pak všechna 3 kritéria

- Počet monoklonálních plazmatických buněk v kostní dřeni je > 10 % a (nebo) biopsie kostní dřenež prokázala plasmocytom.
- Je přítomen monoklonální imunoglobulin v krvi a (nebo) v moči.
- Je přítomná nejméně jedna dysfunkce či poškození orgánu způsobené mnohočetným myelomem:
 - (C – calcium) zvýšená hladina kalcemie nad 2,8 mmol/l či nad horní limit,
 - (R – renal) renální insuficience s kreatininem nad 176,8 μmol/l (2 mg/dl),
 - (A – anemia) anémie, hemoglobin pod 100 g/l nebo 20 g/l pod dolní limit normy,
 - (B – bone) osteolytické kostní destrukce nebo osteoporóza.

2. Vstupní léčba u nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu

V současnosti má lékař a pacient možnost volit mezi následujícími možnostmi:

- Léčba thalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednizonem je standardem u všech nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krvetvorných buněk, a to na základě výsledků tří randomizovaných klinických studií (úroveň důkazu Ia).
- Léčba bortezomibem v kombinaci s melfalanem a prednizonem. Tento režim lze považovat za dosud neúčinnější režim (hodnoceno počtem dosažených kompletních remisí) u nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krvetvorných buněk. Jeho použití v primoléčbě je plně indikované na základě výsledků jedné randomizované klinické studie (úroveň důkazu Ib).
- Chemoterapeutické postupy s thalidomidem nebo bortezomibem, střední dávkou glukokortikoidu a případně i některým z cytostatik, které nepoškozují kmenové hemopoetické buňky (např. antracyklin, etoposid, vinkristin, cyklofosamid). Po tomto režimu lze provést sběr kmenových hemopoetických buněk z periferní krve a následně podat vysokodávkovou chemoterapii s autologní transplantací těchto buněk (úroveň důkazu Ib).

- Kombinovaná chemoterapie bez zařazení nového léku (thalidomid, bortezomib, lenalidomid) s dominantním postavením alkylačních cytostatik reprezentovaná původním standardem, tj. kombinací melfalanu s prednizonem, řadou dalších kombinovaných režimů nebo monoterapie melfalanem nebo cyklofosfamidem či glukokortikoidem je jako paliativní a málo účinný postup vyhrazena pro nemocné s kontraindikací použití nových léků, malou tolerancí, nízkým vstupním status performance a podobně.

Dále jsou uvedena doporučení pro jednotlivé léčebné možnosti. Velmi zjednodušeně lze říct, že všichni nemocní indikovaní k provedení autologní transplantace (v našich podmínkách zpravidla do věku 65 let) mají autologní transplantaci neprodleně podstoupit. Pro nemocné nevhodné pro zařazení do transplantačních programů je zásadním přínosem přidání jednoho z nových léků (thalidomid, bortezomib) ke kortikoidu a alkylačnímu cytostaticku.

3. Léčba relapsu či progresse mnohočetného myelomu

V současnosti má lékař a pacient možnost volit mezi podobnými postupy jako v primoléčbě a pro použití léků zde platí podobná pravidla. Jedním z doporučených pravidel je prokřížení léčebných postupů. Nicméně, je-li klidové období dostatečně dlouhé (více než 12 měsíců), toxicita vstupně použitého režimu byla minimální a léčebná účinnost nejméně velmi dobrá parciální remise, pak je možné použít stejný či podobný režim. V případě relapsu onemocnění existují navíc dvě další léčebné možnosti:

- A. Lenalidomid je doporučen v léčbě relapsu onemocnění, a to nejméně v kombinaci s kortikoidy (úroveň doporučení Ib). Jeho mimořádný přínos je dán jeho toxickým profilem. Jako jediný z nových léků neindukuje polyneuropatii a je lékem volby v případě, že je u nemocného vstupně přítomna závažnější forma neuropatie (stupeň > 2).
- B. Alogenní transplantace je léčebnou možností v relapsu onemocnění.

4. Přehled doporučení pro jednotlivé léčebné možnosti

Pro všechny léčebné možnosti (lze jen částečně uplatnit pro AT) jsou dána tato základní pravidla s ohledem na účinnost a toxicitu režimu:

- Léčba daným léčebným režimem se ukončí, pokud před 5. cyklem kombinované léčby nedojde k parciální léčebné odpovědi dle kritérií EBMT/IMWG (pokles paraproteinu nejméně o 50 % hodnoty přítomné při zahájení léčby) nebo neprodleně po potvrzení zjevné progresse onemocnění v průběhu léčby (platnost jen pro primoléčbu a první relaps).
- Indikací k přerušení či zastavení léčby mohou být rovněž závažné nežádoucí účinky (stupeň > 2), zvláště nežádoucí účinky dlouhodobé a ireverzibilní, které mohou závažně a dlouhodobě snížit kvalitu života nemocného.
- Toto doporučení umožňuje současná dostupnost několika léčebných možností. Cílem výběru nejvhodnější z nich je maximální léčebný efekt (nejméně VGPR) a minimální toxicita.

- Není-li jiná léčebná alternativa, lze v případě rezistentního onemocnění, kdy bylo dosaženo jen minimální léčebné odpovědi resp. stabilizace onemocnění, zvážit pokračování dosavadní léčby.

4.1 Doporučení pro vysokodávkovou chemoterapii s autologní transplantací kmenových buněk

- Vysokodávková chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk (AT) by měla být součástí primární léčebné strategie u pacienta s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku do 65 let (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m² (stupeň doporučení A, Ib).
- U nemocných, kteří nedosáhli po první AT velmi dobré léčebné odpovědi, tj. poklesu paraproteinu ≥ 90 % vstupní hodnoty lze použít postup opakované (tandemové) autologní transplantace (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Pacienti ve věku 65–75 let v dobrém celkovém stavu (performance status) mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup s využitím melfalanu v dávce redukované na 100 mg/m² podaném dvakrát krátce po sobě (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib), pro tuto věkovou skupinu se však zdá využití konvenčních režimů chemoterapie s přidáním nových léků větším přínosem s menší záteží (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvážena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- V současnosti dostupné metody čištění transplantátu (purging) nejsou přínosné a proto nejsou nadále doporučovány (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Předtransplantační indukční léčba nesmí obsahovat látky poškozující krevetvorné buňky.
- Vysokodávková chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance < 50 ml/min) je proveditelná, ale vyžaduje vždy redukcí dávky melfalanu a měla by být prováděna pouze ve specializovaných centrech (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

4.2 Doporučení pro alogenní transplantaci

- Přínos alogenní transplantace v terapii mnohočetného myelomu je omezený, a to především z důvodů značné toxicity kombinované etiologie a také malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Alogenní transplantace u nemocných s mnohočetným myelomem by měly být prováděny nejlépe v rámci klinických studií (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Za možné kandidáty lze považovat pacienty ve věku do 55 let s HLA identickým sourozencem stejného pohlaví. Pacient však musí být plně obeznámen s možnými riziky tohoto postupu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

4.3 Doporučení pro režimy s dominantním postavením glukokortikoidů

- Klasické režimy typu VAD a jemu podobné by měly být

nadále používány se snížením dávky glukokortikoidu, s přidáním nového léku a bez vinkristinu (kumulace neuropatie). A to jak v primoléčbě, tak v léčbě relapsů MM.

- Důležité je zvážení toxického profilu kombinace s ohledem na jednotlivé složky režimu, zvláště v indikaci primoléčby s ohledem na trombogenní potenciál, indukci polyneuropatie a steroidního diabetu.
- Režimy s dominantním postavením glukokortikoidů jsou doporučovány pro indukční chemoterapii před sběrem kmenových krvetvorných buněk za účelem následné vysokodávkové chemoterapii s autologní transplantací (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Režimy s dominantním postavením glukokortikoidů a bez alkylačního cytostatika jsou vhodné pro pacienty s renálním selháním a dále i pacienty, u nichž je žádoucí rychle snížit aktivitu nemoci v případech závažné komplikace, např. při hyperkalcemii, kompresivním míšním syndromu aj. (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).
- Doporučované režimy CD, CTD, CAD, CED, VD, VCD jsou v detailech uvedeny ve sborníku doporučených režimů České myelomové skupiny pro rok 2008 (www.myeloma.cz)

4.4 Doporučení pro podávání melfalanu

- Melfalan v monoterapii nebo v kombinaci s prednizonem je možné použít pro iniciační léčbu pacientů, u nichž není plánován sběr kmenových hemopoetických buněk (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1a) v případě, že není možné použít režim s thalidomidem resp. bortezomibem.
- Počet neutrofilů před zahájením léčby by měl být $> 1 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $> 75 \times 10^9/l$. Dávku je nutné upravit, pokud se po léčbě objeví závažná myelotoxicita (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).
- Léčba by se měla podávat do dosažení fáze plató (paraprotein stabilní po dobu 3 měsíců), pak by měla být ukončena (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).
- Opatrnost je nutná u pacientů s renální insuficiencí, kde je nutno očekávat výraznější myelosupresivní účinek. Proto je vhodné zhodnotit míru myelosuprese při první aplikaci a podle ní upravit dávku v dalším cyklu.
- V případě, že by prednizon vedl k závažným komplikacím (např. dekompenzace diabetu), je vhodné podat pouze melfalan (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).
- Monoterapie melfalanem ve standardním dávkování není vhodná u pacientů s agresivním a komplikacemi provázeným mnohočetným myelomem, u nichž je pravděpodobné, že budou přiměřeně tolerovat polychemoterapii.

4.5 Doporučení pro podávání cyklofosfamidu

- Cyklofosfamid samotný nebo v kombinaci s prednizonem je pro menší myelotoxicitu vhodný pro pacienty, kteří by jinak byli směřováni k léčbě melfalanem, ale jejichž počet neutrofilů nebo trombocytů je nízký (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).

- Cyklofosfamid je možné podávat jedenkrát týdně v dávkách používaných v MRC léčebných protokolech (600–800 mg i.v. 1x týdně), lze ho však také podávat dlouhodobě perorálně (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Léčba by měla pokračovat až do dosažení fáze plató a pak by měla být ukončena.
- Opatrnost při podávání cyklofosfamidu je nutná u pacientů s renální insuficiencí.
- Monoterapie cyklofosfamidem ve výše uvedených dávkách není vhodná u pacientů s agresivním a komplikacemi provázeným mnohočetným myelomem, u nichž je pravděpodobné, že budou přiměřeně tolerovat polychemoterapii.

4.6 Doporučení pro podání polychemoterapeutických režimů

- Rozhodnutí o použití polychemoterapeutického režimu v primoléčbě místo kombinace melfalanu s prednizonem nebo nového standardu s přidáním thalidomidu k melfalanu s prednizonem musí být racionálně odůvodněno, neboť v dnešní době jde spíše o výjimečnou situaci.
- Kombinovaná chemoterapie nepřináší jednoznačný prospěch z hlediska délky přežití oproti kombinaci melfalanu s prednizonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1a), léčba polychemoterapií má jen rychlejší nástup účinku, což je spojeno s rychlejším zlepšením kvality života. Kombinovanou polychemoterapii s alkylačními cytostatiky je možné použít pro pacienty, u nichž se neplánuje vysokodávková chemoterapie s autologní transplantací (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Pokud je v plánu použití polychemoterapeutického režimu, doporučuje se režim VBMCP, ABCM, MOCCA, VMCP či jiný standardní režim, jehož účinnost byla ověřena v citovaných studiích (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).
- Možný přínos polychemoterapie musí vždy převážit její nežádoucí účinky
- Léčba se má ukončit až 3 měsíce po dosažení fáze plató (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).
- Opatrnosti je třeba při podávání těchto režimů pacientům s renálním poškozením.

4.7 Doporučení pro podání thalidomidu

- Použití thalidomidu v primoléčbě a v léčbě relapsu nemocných s MM má zásadní přínos na jejich celkové přežití oproti léčbě bez thalidomidu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Thalidomid je teratogenní látka, u které musí být použit bezpečnostní program dle doporučení firmy a regulačních orgánů dané země. Při všech bezpečnostních opatřeních pak může být lék použit i u žen ve fertilním věku. U těchto žen (tvoří méně než 1 % nemocných s MM) je však z důvodu bezpečnosti vhodnější použití jiného léku s podobným účinkem (např. režim s bortezomibem), který teratogenní není (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Maximální doporučená denní dávka není známa, ale ne-

přesahuje 400 mg v průběhu indukční léčby a 100 mg v průběhu léčby udržovací. Dle protokolů CMG, SMS a myelomové sekce ČHS jsou upřednostněny kombinované režimy různé intenzity s dávkou thalidomidu 100–200 mg pro indukční léčbu, pro udržovací léčbu potom maximálně 100 mg denně po dobu 1 roku. Doporučený maximální počet cyklů v rámci indukční léčby je 8.

- Použití thalidomidu v kombinovaných režimech zvyšuje riziko tromboembolické nemoci, proto je vyžadována rutinní profylaxe nízkomolekulárním heparinem (100 IU/kg) nebo přinejmenším kys. acetylsalicylovou (100 mg/den) po celou dobu léčby (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Použití thalidomidu může způsobit závažnou polyneuropatii. Tato specifická toxicita musí být v průběhu léčby pečlivě monitorována a v případě známek polyneuropatie musí dojít dle závažnosti k časné redukci dávky či zastavení léčby dle doporučení v SPC léku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Léčba thalidomidem by měla být ukončena nejméně 4 týdny před zahájením stimulace krvetvorných buněk.
- Thalidomid předepisuje onkolog a hematolog specializovaného pracoviště – centra se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivého přípravku u nemocných s MM.

4.8 Doporučení pro podání bortezomibu

- Použití bortezomibu v primoléčbě a v léčbě relapsu nemocných s MM má zásadní přínos na jejich celkové přežití oproti léčbě bez bortezomibu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Díky rychlosti léčebného účinku by bortezomib měl být lékem volby u nemocných s MM s projevem akutního renálního selhání. Léčebným cílem použití bortezomibu musí být snaha o rychlou redukci nádorové hmoty a záchranu ledvin při akutním renálním selhání vzniklém v souvislosti s nově diagnostikovaným MM (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Dávkování léku uvedené v SPC je 1,3 mg/m² den 1, 4, 8 a 11 v průběhu 21denního cyklu. V současnosti probíhá optimalizace kombinovaných režimů s bortezomibem. Dle protokolů CMG, SMS a myelomové sekce ČHS jsou upřednostněny kombinované režimy různé intenzity trvající 4 týdny. Žádný z nich však nepřekračuje výše uvedené dávkovací schéma (4 x 1,3 mg/m² během 21denního cyklu). Doporučený maximální počet cyklů je 8.
- Použití bortezomibu zvyšuje riziko reaktivace infekce herpes zoster a proto je vyžadovaná rutinní profylaxe acyclovirem v dávce nejméně 400 mg denně po celou dobu léčby (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Použití bortezomibu může způsobit závažnou polyneuropatii. Tato specifická toxicita musí být v průběhu léčby pečlivě monitorována a v případě projevů polyneuropatie musí dojít dle závažnosti k časné redukci dávky či zastavení léčby dle doporučení v SPC léku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Bortezomib předepisuje onkolog a hematolog specializovaného pracoviště – centra se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivého přípravku u nemocných s MM.

lizovaného pracoviště – centra se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivého přípravku u nemocných s MM.

4.9 Doporučení pro podání lenalidomidu

- Použití lenalidomidu v kombinaci s dexametazonem v léčbě relapsu nemocných s MM a nemocných s rezistentním MM na primoléčbu má zásadní přínos na jejich celkové přežití oproti léčbě bez lenalidomidu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Lenalidomid je teratogenní látka, u které musí být použit bezpečnostní program dle doporučení firmy a regulačních orgánů dané země. Při všech bezpečnostních opatřeních pak může být lék použit i u žen ve fertilním věku. U těchto žen (tvoří méně než 1 % nemocných s MM) je však z důvodu bezpečnosti vhodnější použití jiného léku s podobným účinkem (např. režim s bortezomibem), který teratogenní není (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Maximální doporučená denní dávka dle SPC je 25 mg denně po dobu 21 dnů v 28denním cyklu. Dle protokolů myelomové sekce ČHS jsou upřednostněny kombinované režimy různé intenzity. Žádný z nich však nepřekračuje výše uvedené denní množství léku. V kombinovaných režimech se používají zpravidla nižší dávky (např. 10–20 mg). Další upřesnění dávky pro kombinované režimy bude možné až po ukončení fáze optimalizace, která ve světě nyní probíhá. Doporučený maximální počet cyklů v rámci indukční léčby je 8. Udržovací léčba zatím není doporučena (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Použití lenalidomidu v kombinovaných režimech zvyšuje riziko tromboembolické nemoci, proto je vyžadovaná rutinní profylaxe nízkomolekulárním heparinem (100 IU/kg) nebo přinejmenším kys. salicylovou (200 mg/den) po celou dobu léčby (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Použití lenalidomidu nezpůsobuje závažnou polyneuropatii. Je proto lékem první volby u nemocných se závažnější formou polyneuropatie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Lenalidomid předepisuje onkolog a hematolog specializovaného pracoviště – centra se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivého přípravku u nemocných s MM.

4.10 Doporučení pro udržovací a konsolidační léčbu

- U nemocných, kteří dosáhli léčebné odpovědi velmi dobrou parciální remise a lepší, není mimo klinické studie doporučována žádná konsolidační či udržovací léčba.
- Thalidomid je účinným lékem v krátkodobé udržovací/konsolidační léčbě nemocných, kteří nedosáhli velmi dobré parciální remise onemocnění po léčbě. Doporučenou dávkou je 100 mg denně a tuto dávku lze při dobré toleranci podávat i dlouhodobě. Pro ČR bylo dohodou stanoveno podávání po dobu 1 roku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Interferon je pravděpodobně méně účinný než thalido-

mid a může být využit jako udržovací léčba v podobné indikaci, pokud je podání thalidomidu kontraindikováno. Jeho rutinní používání se nedoporučuje (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Konsolidační léčba chemoterapií není mimo klinické studie doporučována (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib)

Komentář: Obecně platí, že výsledky udržovací léčby interferonem alfa a konsolidační léčby mají platnost jen při použití konvenční chemoterapie před érou nových léků. Tyto postupy již nelze doporučovat v době, kdy vysoké procento nemocných dosáhne velmi dobré léčebné odpovědi díky použití nových léků. Kromě výše uvedeného podávání thalidomidu by jakákoliv udržovací a konsolidační léčba měla probíhat výhradně v rámci klinických studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

4.11 Doporučení pro volbu chemoterapie při selhání ledvin

- Pro iniciační léčbu mnohočetného myelomu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku (CTD, VD nebo i VAD) (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Samotný dexametazon je možné podat okamžitě po stanovení diagnózy, aniž by byla ujasněna další strategie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV). Dexametazon, thalidomid a bortezomib není nutné při renální insuficienci vstupně redukovat. Použití lenalidomidu vyžaduje snížení dávky dle hodnoty clearance kreatininu. Vždy je nutné použít obecné režimové a léčebné postupy při selhávání ledvin a nezbytné je důsledné monitorování nežádoucích účinků a včasné snížení dávky či následně vysazení léků při jejich objevení (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Je možné podat následně vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací, ale dávka melfalanu musí být redukována z obvyklých 200 mg/m² na 100–140 mg/m², jinak hrozí vznik těžké mukozitidy. Z dostupných údajů vyplývá, že riziko komplikací je zde přesto podstatně vyšší, než u pacientů s normální funkcí ledvin. Proto by tento postup měl být prováděn jen v centrech s dostatkem zkušeností se zvládnutím závažných potransplantačních situací.

Jiná doporučení související s podpůrnou léčbou u této skupiny nemocných

- Je nezbytná opatrnost při používání nesteroidních antiflogistik.
- Je nezbytná opatrnost při podávání morfinu, oxycodonu (Oxycontin) i hydromorfonu (Palladone), neboť u těchto preparátů tvoří renální exkrece důležitou část jejich celkové eliminace. V případě náhlé renální insuficience se akumulují a dochází ke spavosti, zmatenosti a případně může dojít až ke snížení aktivity dýchacího centra. Naproti tomu účinnost buprenorfinu (Transtec) a fentanyl (Durogesic), které existují v transdermálních formách, není zásadně závislá na funkci ledvin.

- Při renální insuficienci je nezbytné upravit dávkování bisfosfonátů a zvážit případnou souvislost selhání ledvin a léčby určitým typem bisfosfonátu.
- Pacientům s chronickou nedostatečností ledvin a anémií by měl být podáván erythropoetin.

4.12 Doporučení pro použití radioterapie u mnohočetného myelomu

- Radioterapie je indikována obvykle u bolestivých kostních ložisek, vhodná je však také její aplikace na nebolestivá, ale velká ložiska, snižující pevnost kostí s cílem zastavit proces vedoucí k patologické fraktuře.
- Celková dávka a frakcionace se upravuje dle cíle, kterým může být eliminace maligní infiltrace v ozářené oblasti (kurativní léčba) nebo jen zmenšení infiltrace a snížení bolesti (nekurativní, paliativní léčba) či pouze dávka analgetická.
- U nemocných v dobrém celkovém stavu, s delší předpokládanou dobou přežití se aplikuje záření ve standardní frakcionaci 5x týdně 2 Gy, celkově 36–40 Gy. Naopak u pacientů v horším celkovém stavu a s nepříznivou prognózou se volí akcelerované frakcionování, například 12x 2,5 Gy, 10 x 3 Gy, 5x 4 Gy či pouze jednorázově 8 Gy.
- Zásady radioterapie u mnohočetného myelomu jsou podobné jako u dalších maligních chorob postihujících skelet a tak zde neuvádíme podrobnější citace, ale pouze odkazujeme na kapitulu Léčba osteolytických ložisek zářením knihy Nádorová kostní choroba, Grada 2005 a knihu Radiační onkologie v praxi.

Solitární plasmocytom

- V případě solitárního kostního plasmocytomu je doporučována minimální dávka 40 Gy, při použití nižších dávek byl zaznamenán vyšší počet lokálních relapsů. Standardním doporučením je ozářit ložisko tak, jak je viditelné při zobrazení pomocí magnetické rezonance s bezpečnostním, nejméně 2 cm okrajem.
- Léčebná odpověď je závislá na velikosti nádorové masy, v případě, že solitární plasmocytomové ložisko přesahuje 5 cm, dochází po standardní radioterapii k častějším recidivám než u menších ložisek. Proto je pro ložiska do průměru 5 cm doporučována standardní dávka 40 Gy ve 20 frakcích, zatímco pro ložiska větších rozměrů se doporučuje celková dávka 50 Gy v 25 frakcích. Alternativní strategií pro primární kostní plasmocytomy, přesahující svojí velikostí 5 cm, je podání chemoterapie s následnou radioterapií.
- V případě malých kostí, jako jsou obratle, se doporučuje ozářit celý obratel a do pole zavzít navíc jeden obratel nad ložiskem a jeden pod ložiskem. Stejně dávky jsou doporučovány i pro léčbu solitárního měkkotkáňového plasmocytomu. Podrobnosti o léčbě ložiskových plasmocytomů lze najít v guidelines Britské hematologické společnosti (Soutar, 2004).

4.13 Doporučení pro podávání bisfosfonátů

- Dlouhodobé léčebné podávání bisfosfonátů je doporučováno u všech pacientů s nepochybnou diagnózou

symptomatický mnohočetný myelom. Pokud je však nemocný v dlouhodobé kvalitní remisi onemocnění a bez osteoporózy či osteopenie (měřeno DEXA) může být léčba bisfosfonáty po dohodě s nemocným ukončena (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Podávání bisfosfonátů je dále doporučeno u nemocných s mnohočetným myelomem v asymptomatické fázi nemoci. Neoddálí sice přechod v symptomatický mnohočetný myelom, ale v době diagnózy přechodu do symptomatického myelomu budou přítomny menší projevy kostního postižení.
- Za účinnou léčbu lze považovat podávání perorální nebo parenterální formy klodronatu a ibandronatu, parenterální formy pamidronatu a zoledronatu.
- Klodronat lze podávat perorálně, nejnižší denní dávka jakéhokoliv preparátu klodronatu s dokumentovanou účinností je 1600 mg, při dobré toleranci lze podávat i 2400 mg. Ekvivalentní nitrožilní dávka klodronatu je 900 mg i.v. ve formě infuze 1x za 14 dní.
- Pamidronat se podává v dávce 90 mg i.v. ve formě infuze 1x za 3–4 týdny, případně 60 mg 1x za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Zoledronat se podává v dávce 4 mg i.v. ve formě infuze 1x za 3–4 týdny.
- Ibandronat se podává v dávce 6 mg v i.v. ve formě infuze 1x za 3–4 týdny. Alternativou je 50 mg p.o. denně.

U mnohočetného myelomu není k dispozici randomizovaná studie, ale vzhledem k prokázané účinnosti u karcinomu prsu a dalších solidních tumorů se předpokládá analogická účinnost u mnohočetného myelomu.

- Výběr preparátu závisí na preferenci pacienta a lékaře a stavu organismu před léčbou zvláště s ohledem na poškození ledvin a možnost vzniku osteonekrózy.
- Opatrnost a úprava dávek těchto preparátů je nutná již při středně závažném selhání ledvin, v této souvislosti je nejvhodnější použití pamidronátu.
- Před podáním bisfosfonátů je vhodné aktivovat program prevence osteonekróz a koordinovat tuto činnost se stomatologem a nemocným.

4.14 Doporučení pro léčbu anémie

- Léčebný test s preparátem stimulujícím erytropoézu je na zvážení u všech nemocných s mnohočetným myelomem a symptomatickou anémií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b). Indikace přitom musí korespondovat s obecnou indikací pro léčbu erytropoetinem vydanou Českou hematologickou společností.
- Erytropoetin je indikovaný k léčbě anémie u pacientů s myelomem a chronickým renálním selháním, jak uvádí „*European best practice guidelines for management of anaemia in renal failure (Cameron, 1999)*“.

MYELOYDYSPLASTICKÝ SYNDROM

Jaroslav Čermák¹, Anna Jonášová² a Kooperativní skupina pro MDS (Czech MDS Group)

¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

²I. interní klinika VFN Praha 2

1. Úvod

Myelodysplastický syndrom (MDS) je klonální onemocnění krvetvorby. V jeho patogenezi se přisuzuje důležitá úloha iniciálnímu poškození kmenové hemopoetické buňky, jež ve svém důsledku vede k tvorbě patologického klonu s určitou růstovou výhodou. Stimulace proliferace časných prekursorů spolu se zvýšeným stupněm apoptózy zralejších forem vede v časně fázi choroby k obrazu buněčně bohaté dysplastické kostní dřeni kontrastující s různým stupněm cytopenie v periferní krvi. Zvýšená incidence mutací onkogenů stimulujících proliferaci a tlumících diferenciaci časných prekursorů krvetvorby je důsledkem nestability genomu a vede k postupnému nárůstu počtu blastů v pokročilé fázi onemocnění a k přechodu do obrazu akutní myeloidní leukemie (AML). V současné době se uplatňuje v klasifikaci onemocnění tzv. WHO klasifikace, jež je uvedena spolu s původní FAB klasifikací v tabulce 1. V tabulkách 2 a 3 jsou

nemocní rozděleni do rizikových prognostických podskupin podle tzv. Mezinárodního prognostického skórovacího systému (IPSS), v tabulce 4 je uveden nový skórovací systém zahrnující kromě WHO kategorií i závislost na transfuzích erytrocytů (WPSS). Při volbě léčebných přístupů lze zcela obecně říci, že nemocní s časnými formami choroby bez nadbytku blastů a s nízkým či středním-1 rizikem jsou indikováni spíše ke konzervativním léčebným postupům, nemocní s nadbytkem blastů a středním-2 či vysokým rizikem především k intenzivní léčbě včetně transplantace krvetvorných buněk (SCT).

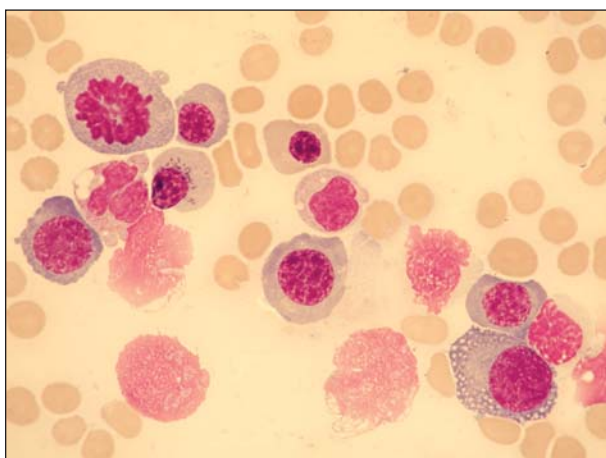
2. Základní klasifikace

viz tabulka 1.

Dysplazie ve dřeni musí být pro všechny kategorie přítomna alespoň v 10 % buněk dané řady.

Revidovaná WHO klasifikace z roku 2008 nahrazuje podskupinu RA jednotkou **RCUD** (Refrakterní cytopenie s dysplazií v jedné řadě), kam zahrnuje refrakterní anémii, refrakterní neutropenii a refrakterní trombocytopenii. **MDS-U** je definován jako pancytopenie s dysplazií pouze v 1 řadě s < 5 % blastů ve dřeni či jako přítomnost cytogenetických aberací typických pro MDS bez zjevné dysplazie. 5q- syndrom je přejmenován na **izolovanou delecii 5q** a ze skupiny RARS je jako zvláštní jednotka vyčleněna RARS a trombocytózou (**RARS-T**). Jako idiopatická cytopenie neznámého významu (**ICUS**) je definována perzistující cytopenie bez známek dysplazie či bez přítomnosti specifických chromozomálních aberací.

Chronická myelomonocytární leukemie (**CMML**) je dnes řazena do skupiny smíšených myelodysplastických/myeloproliferativních onemocnění (**MDS/MPD**). Dělí se na CMML 1 s < 10 % blastů ve dřeni (monocyty



Tab. 1. Srovnání FAB a WHO klasifikace (podle cit. 2, 11).

FAB klasifikace	WHO klasifikace
Refrakterní anémie (RA) < 5 % blastů	Refrakterní anémie (RA) Refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií (RCMD) MDS-neklasifikovatelný (MDS-U) MDS s izolovanou del(5q)
Refrakterní anémie s prstěničitými sideroblasty (RARS) < 5 % blastů + > 15 % prstěničitých sideroblastů	Refrakterní anémie s prstěničitými sideroblasty (RARS) Refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií a prstěničitými sideroblasty (RCMD-RS)
Refrakterní anémie s nadbytkem blastů (RAEB) 5–20 % blastů	Refrakterní anémie s nadbytkem blastů I. (RAEB I.) 5–9 % blastů Refrakterní anémie s nadbytkem blastů II. (RAEB II.) 10–19 % blastů
RAEB v transformaci (RAEB-t) 21–30 % blastů	Akutní myeloidní leukemie (AML) > 20 % blastů

> 1,0 x 10⁹/l, dysplazie je většinou přítomna ve více řadách) a CMML 2 (10–20 % blastů ve dřeni). Do skupiny MDS/MPD dále patří **MDS/MPD-U** (obtížně zařaditelné jednotky, většinou dysplazie několika řad a různé kombinace cytopenií se zvýšeným počtem elementů v jiné řadě či ve více řadách), **JMML** (juvenilní myelomonocytární leukemie) a **aCML** (atypická chronická myeloidní leukemie).

3. Základní diagnostická vyšetření

3.1 KO + manuální diferenciální rozpočet (na 500 buněk), **retikulocyty**

3.2 Sternální punkce

Morfologické vyšetření + cytochemie (barvení na Fe, PAS a peroxidázu)

Cytogenetické vyšetření (FISH – chromozom 5, 7, 8, 20 – po dohodě s centrem)

Imunofenotypizace

Fakultativně: molekulárně genetické vyšetření, kultivace dřene in vitro

3.3 Trepanobiopsie

3.4 Biochemická a další vyšetření

3.4.1 Sérum

– minerály, urea, kreatinin, kyselina močová, jaterní testy, LD, glykemie, celková bílkovina + elfo

– Fe, feritin, vazebná kapacita transferinu, saturace transferinu

– hladina B12, kyselina listová, EPO – u skupiny s nižším rizikem

– TSH, T3, T4, ANF – u skupiny s nižším rizikem

3.4.2 Imunohematologické vyšetření (protilátky proti erytrocytům a trombocytům), základní koagulační vyšetření (PT, APTT, DD, fibrinogen)

3.4.3 Testy na PNH (CD59 a CD55 deficitní erytrocyty a granulocyty)

– u skupiny s nižším rizikem

3.4.4 Virologie: HBsAg, parvovirus B19, HIV

Fakultativně:

PDGFRbeta/Tel (u CMML)

JAK 2 mutace (u RARS, RARS s trombocytózou, 5q-, MDS/MPD)

HLA-DR 15 u hypoplastických forem MDS

HLA typizace u kandidátů transplantace

Pro diagnostiku MDS u dětí je doporučováno, aby byla splněna nejméně 2 následující diagnostická kritéria:

- trvalá neobjasněná cytopenie (neutropenie, trombocytopenie nebo anémie),
- morfologická dysplazie alespoň dvou linií,
- získaná klonální cytogenetická abnormalita v krvetvorných buňkách,
- zvýšené procento blastů ($\geq 5\%$).

Pro diagnostiku JMML mají být splněna následující diagnostická kritéria:

1. Monocytóza v krvi > 1 x 10⁹/l
2. Blasty tvoří méně než 20 % leukocytů v krvi a jaderých buněk v kostní dřeni
3. Nepřítomnost Ph1 chromozomu nebo fúzního genu BCR-ABL
4. Plus dvě nebo více z následujících:
 - vzhledem k věku zvýšený hemoglobin F
 - nezralé granulocyty v krvi
 - leukocyty > 10 x 10⁹/l
 - klonální chromozomální abnormalita (nejčastěji monosomie 7)
 - hypersenzitivita myeloidních progenitorů vůči GM-CSF in vitro

4. Prognostické parametry

viz tabulka 2.

Karyotyp:

příznivý – normální, del(5q), del(20q), -Y
nepříznivý – komplexní změny (≥ 3 abnormality), abnormality chromozomu 7.

intermediární – ostatní nálezy.

Kritéria cytopenie: neutrofilů < 1,8 x 10⁹/l, trombocytů < 100 x 10⁹/l,

Hb < 100 g/l (blíže viz citace 9).

viz tabulka 3.

5. Léčba nemocných s MDS s nižším rizikem (nízké či střední I. riziko dle IPSS)

5.1 Observace

Observace je doporučována pouze pro nemocné s nepříliš závažnou cytopenií, bez transfúzní dependence, se

Tab. 2. IPSS (Mezinárodní prognostický skórovací systém).

Body	0	0,5	1	1,5	2
% blastů ve dřeni	<5	5–10	–	11–20	21–30
Počet cytopenií	0/1	2/3			
Karyotyp	příznivý	intermediární	nepříznivý		

Tab. 3. Rizikové skupiny dle IPSS (6).

riziko	skóre	medián přežití roky	AML transformace roky
nízké	0	5,7	9,4
střední I	0,5–1,0	3,5	3,3
střední II	1,5–2,0	1,2	1,1
vyšší	$\geq 2,5$	0,4	0,2

Tab. 4. WPSS – skórovací systém na bázi WHO klasifikace zahrnující závislost na transfuzích erytrocytů (16).

WHO-Based Prognostic Scoring System (WPSS)					
Skupiny	Počet bodů	0	1	2	3
WHO podtypy	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB I	RAEB II	
Závislost na transfuzích	ne	ano			
Karyotyp (IPSS)	příznivý	intermediární	nepříznivý		
WPSS rizikové skupiny		Skóre			
Velmi nízké		0			
Nízké		1			
Střední		2			
Vysoké		3–4			
Velmi vysoké		5–6			

Závislost na transfuzích: ≥ 1 T.U. erytrocytového transfuzního přípravku za 8 týdnů.

stabilní chorobou, bez přítomnosti blastů a nepříznivých chromozomálních aberací (*stupeň D*).

5.2 Podpůrná terapie

5.2.1 Transfuze erytrocytů

Účelem je odstranění symptomů vyplývajících z anémie, rizika poškození orgánů ischemií a zlepšení kvality života. Není jednotně stanovena kritická hladina hemoglobinu (Hb), při níž je třeba podat transfuzi erytrocytů, obecně je doporučeno transfundovat nemocné se závažnější anémií (Hb < 80 g/l) a při anemických symptomech nemocné s Hb 80–90 g/l (*stupeň D*).

Podáváme deleukotizované přípravky, u kandidátů transplantace přípravky ozařujeme.

5.2.2 Transfuze trombocytů

Účelem je léčba krvácivých projevů způsobených nízkým počtem trombocytů a profylaxe krvácení při trombocytopenii. Není jednotně stanovena kritická hodnota počtu trombocytů pro profylaktické podání trombocytových transfuzních přípravků, obecně je doporučeno podat trombocytový transfuzní přípravek při přechodném poklesu počtu trombocytů pod $10 \times 10^9/l$, u nemocných se současnou aktivací koagulačního systému (infekce, febrilie) již při poklesu počtu trombocytů pod $20 \times 10^9/l$, nemocní s dlouhodobě nízkými počty trombocytů bez výraznějších výkyvů v jejich počtu a bez krvácivých projevů často nemusejí dostávat profylaktické transfuze destiček, přístup však musí být přísně individuální (*stupeň D*).

Podáváme deleukotizované přípravky, u kandidátů transplantace přípravky ozařujeme.

5.2.3 Podávání antibiotik a antimykotik

Podávání antibiotik a antimykotik se řídí doporučenými postupy pro podpůrnou léčbu hematologických nemocných. Profylaktické podávání antibiotik (chinolony, kotrimoxazol) a antimykotik (itakonazol, flukonazol) je doporučováno u nemocných s dlouhodobou granulocytopenií (neutrofily < $0,5 \times 10^9/l$), zejména při současném podávání imunosupresiv (*stupeň D*).

5.2.4 Chelatační léčba

Chelatační léčba má být zahájena u nemocných s hladinou feritinu v séru > 1000 $\mu g/l$ (přibližně po podání 20–25 T.U. erytrocytových transfuzních přípravků), u nichž je předpokládána déletrvající závislost na podávání transfuzí a kteří mají stabilní chorobu bez komorbidit limitujících přežití (*stupeň B*). Deferioxamine je aplikován nejlépe v kontinuální či minimálně 10–12 hodin trvající i.v. či s.c. infuzi v dávce 25 mg/kg/den, dle efektu je možno dávku zvyšovat až na 60 mg/kg/den. Deferasirox je indikován tam, kde je léčba deferioxaminem kontraindikována či není dostatečně účinná, dávka činná 20–30 mg/kg/den a může být modifikována dle účinku a snášenlivosti nemocného. Deferiprone není pro užití u nemocných s MDS registrován, je ho možno použít individuálně za pravidelné kontroly krevního obrazu v případě nesnášenlivosti či kontraindikace podávání deferasiroxu (renální insuficience) v dávce 75–100 mg/kg/den v monoterapii či v kombinaci s deferioxaminem při přetížení železem těžkého stupně (*stupeň C*).

5.3. Růstové faktory

5.3.1 Erytropoézu stimulující proteiny (ESP)

Léčba ESP je indikována u nemocných s hladinou Hb < 90 g/l nebo vyššími hodnotami při manifestních příznacích anémie, hladinou EPO v séru < 500 IU/l (přičemž maximální efekt lze očekávat u nemocných s hladinou EPO < 150–200 IU/l) a s dependencí na < 2 T.U. erytrocytů měsíčně (*stupeň A*).

Iniciální dávka je pro rHuEPO 30–60 kU/týdně, pro darbopoetin 150–300 $\mu g/týdně$ (*stupeň B*). Pokud není do 8 týdnů dosaženo léčebné odpovědi, je možno původní dávku ESP kombinovat s G-CSF v dávce 300 $\mu g/l/týdně$ ve 2–3 dílčích dávkách (vzhledem k tomu, že u tohoto postupu byl prokázán příznivý vliv na délku přežití, je nyní upřednostňován před zvyšováním dávek ESP v monoterapii) (*stupeň A*). Pokud není zaznamenán terapeutický efekt po dalších 4–8 týdnech, má být léčba ukončena, i když v ojedinělých případech byl prokázán i pozdní nástup efektu ESP.

5.3.2 Granulopoézu stimulující proteiny

Podávání G-CSF je indikováno v kombinaci s ESP u nemocných s RARS s hladinou Hb < 100 g/l, hladinou EPO v séru < 500 IU/l a s dependencí na < 2 T.U. erytrocytů měsíčně od počátku léčby, u ostatních nemocných při nedostatečném efektu ESP v monoterapii po 8 týdnech léčby (viz výše) (*stupeň A*). U nemocných s RCUD s těžkou granulocytopenií je možno podávat G-CSF intermitentně za účelem udržení počtu neutrofilů > 0,5 x 10⁹/l (*stupeň D*). Pegylované formy G-CSF nejsou pro podávání u MDS registrovány.

Podávání jiných růstových faktorů je doporučováno pouze v rámci klinických studií.

5.4 Imunosupresivní látky

Imunosupresivní léčba je indikována u nemocných s cytopenií vyžadující léčbu, kteří nejsou kandidáty pro alogenní transplantaci krvetvorných buněk (SCT) či pro podávání růstových faktorů. Hlavními prediktivními faktory účinku jsou věk < 65 let, normální karyotyp a závislost na transfuzích erytrocytů < 2 roky (*stupeň B*). Dalšími faktory s možným prediktivním významem jsou: hypoplastická forma MDS, přítomnost PNH klonu, HLA-DR 15 fenotyp, přítomnost přídatného 8. chromozomu, doba trvání choroby a přítomnost dalších autoimunních fenoménů (*stupeň C*).

Antithymocytární globulin (ATG) je doporučován zejména u hypoplastické formy MDS v dávce 3,75 mg/kg/den 5 dní (králíčí) a 40 mg/kg/den 4 dny (koňský) v kombinaci s prednizonem 1–2 mg/kg/den 14 dní (příčemž druhý týden může být dávka redukována na polovinu) a následným dlouhodobým podáváním cyklosporinu A (CS-A) (iniciální dávka činí 3–5 mg/kg/den a je upravována dle hladiny CS-A v séru a přípravek je podáván nejméně 12 měsíců). Při nedostatečném efektu může být léčba opakována, ne však dříve než za 3 měsíce po prvním cyklu (*stupeň B*).

U některých nemocných (zejména tam, kde jsou přítomny další autoimunní fenomény a při přítomnosti PNH klonu) může mít efekt samotná kombinace metylprednizolonu (0,5–1 mg/kg/den) s CS-A 3–5 mg/kg/den s úpravou dávky dle hladiny CS-A či monoterapie CS-A ve stejných dávkách (*stupeň B*).

5.5 Imunomodulační látky

Lenalidomide v dávce 10 mg/den x 21 v měsíčních cyklech se ukázal být efektivní zejména u nemocných s izolovanou delecí 5q a závislostí na transfuzích erytrocytů nereagující na podávání ESP (*stupeň B*). Přípravek není pro tuto indikaci v Evropě registrován a pro jeho podávání jsou zatím vyhrazeny klinické studie. Možný účinek thalidomidu dosud nebyl potvrzen v randomizovaných klinických studiích.

5.6 Alogenní transplantace krvetvorných buněk

Alogenní SCT je indikována u mladších nemocných s opakovanými závažnými komplikacemi vyplývajícími z těžkého stupně cytopenie, jež nemohou být zvládnuty

jiným léčebným přístupem. Dalšími faktory pro indikaci SCT mohou být současná těžká hypoplazie dřeně či přítomnost fibrózy a vznik MDS jako sekundárního po chemo/radioterapii. U nemocných se středním 1 rizikem je transplantace indikována při přítomnosti > 5 % blastů v kostní dřeni či prognosticky nepříznivého karyotypu dle IPSS (*stupeň B*). Není jednoznačná shoda ohledně zdroje štěpu pro SCT, zejména u hypoplastické formy MDS někteří upřednostňují obdobně jako u aplastické anémie podání kostní dřeně (*stupeň B*), výhoda užití redukováného přípravného režimu nebyla zatím u nemocných s MDS s nižším rizikem jednoznačně potvrzena (*stupeň B*). U nemocných s ≤ 10 % blastů v kostní dřeni není standardně doporučováno předléčení kombinovanou chemoterapií před transplantací, u nemocných s 5–10 % blastů v kostní dřeni je možno použít některý z intenzifikovaných předtransplantačních přípravných režimů.

5.7 Další léčebné postupy

U nemocných s excesivní trombocytózou (např. RARS-T) je při počtech trombocytů > 1000 x 10⁹/l indikováno podání anagrelidu (*stupeň D*). U trombocytopenických nemocných, kde se na trombocytopenii podílí imunitní složka, může mít určitý efekt danazol (*stupeň D*). Užití jiných přípravků je mimo jejich registrované indikace a je vyhrazeno pro klinické studie.

6. Léčba nemocných s MDS s vysokým rizikem (střední II. či vysoké riziko dle IPSS)

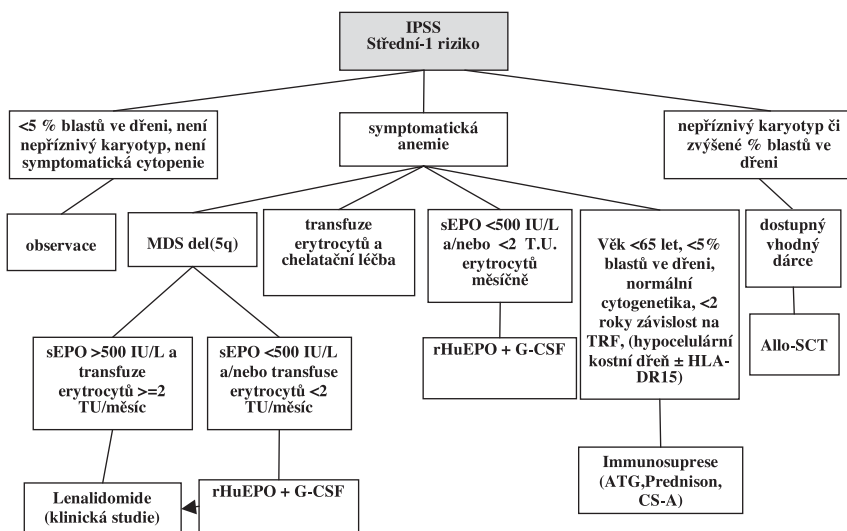
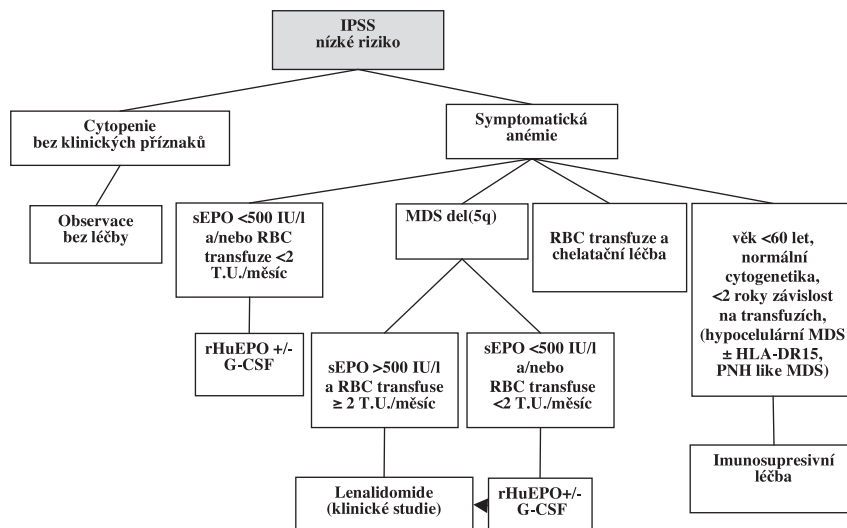
6.1 Kombinovaná chemoterapie

Kombinovaná chemoterapie je indikována u nemocných mladších 65 let s > 10 % blastů v kostní dřeni a bez závažnějších přidružených onemocnění, jež jsou kontraindikací intenzivní chemoterapie či SCT. U nemocných, kteří mají vhodného dárce pro alogenní SCT, se ukazuje předléčení kombinovanou chemoterapií jako významný faktor snižující incidenci relapsů po SCT (*stupeň B*), avšak randomizované srovnání efektu kombinované léčby s režimy zahrnujícími intenzivní indukční kombinovanou chemoterapii jako přímou součást přípravného režimu před SCT na incidenci relapsů po SCT zatím chybí. U nemocných bez vhodného dárce jsou po dosažení kompletní remise kombinovanou chemoterapií podávány 2–3 cykly konsolidační léčby. I když je efekt samotné kombinované chemoterapie bez následné SCT většinou limitován relapsem choroby, nebyl zatím prokázán významnější efekt jiného terapeutického režimu (hypometylační látky, nízkodávkovaná chemoterapie) na prodloužení celkového přežití netransplantovaných nemocných ve srovnání s kombinovanou chemoterapií (*stupeň B*).

K léčbě je většinou používána kombinace antracyklinů (idarubicin, daunorubicin) se standardními dávkami cytosinarabinosidu (100–200 mg/m²) v léčebných schématech identických s postupy při léčbě AML. v konsolidaci jsou užívány obdobné kombinace s vysokými dávkami cytosinarabinosidu (2–3 g/m²).

6.2 Alogenní transplantace krvetvorných buněk

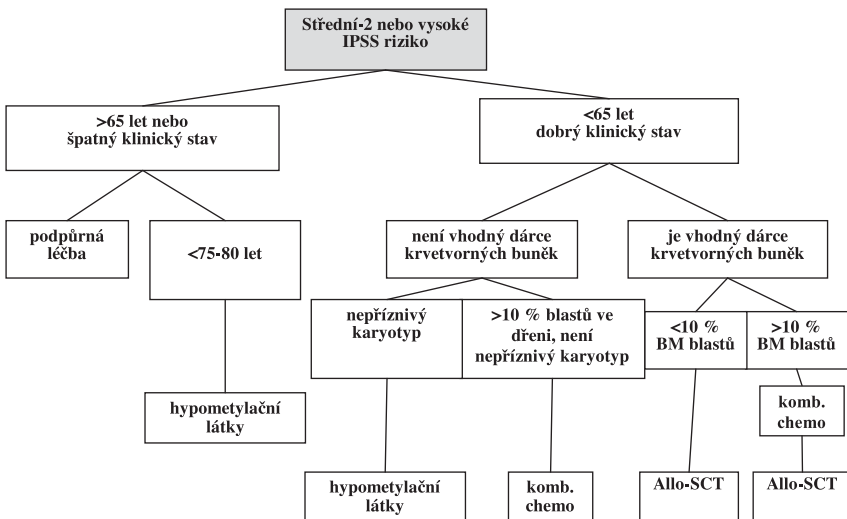
Alogenní SCT je indikována u nemocných mladších 65 let s > 10 % blastů ve dřeni a bez přidružených chorob, jež jsou kontraindikací intenzivní chemoterapie či SCT (stupeň B). Předlčení kombinovanou chemoterapií se ukazuje jako významný faktor ovlivňující incidenci relapsů po SCT u nemocných s > 10 % blastů v kostní dřeni (stupeň B). U nemocných s pokročilými formami MDS je spíše dávána přednost štěpu PBSC (stupeň B), v indikacích mezi SCT od HLA identického sourozence či HLA identického nepříbuzného dárce není u MDS rozdíl (stupeň B) (výsledky u obou skupin dárců jsou obdobné). Nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi různými typy myeloablativních přípravných režimů (stupeň B). Nemocní, u nichž díky přidruženým chorobám není indikován myeloablativní přípravný režim, může být SCT provedena s redukováným přípravným režimem, jenž snižuje riziko peritransplantační mortality, celkové přežití se však u nemocných s MDS neliší od SCT s myeloablativním přípravným režimem díky vyšší incidenci relapsů po SCT (stupeň B). Přínos autologní SCT nebyl u MDS přesvědčivě dokumentován (stupeň B).



6.3 Hypometylační látky a inhibitory histon deacetylázy

Podávání hypometylačních látek a inhibitorů histon deacetylázy vede k reverzi vyhasínání funkce některých tumor supresorických genů, což může být spojeno s inhibicí proliferace a navozením diferenciace časných prekurzorů ve zralější formy.

K léčbě hypometylačními látkami jsou indikováni nemocní se středním-2 či vysokým rizikem, event. se středním-1 rizikem a nepříznivými změnami karyotypu dle IPSS či nemocní s CMML 2, kteří nejsou indikováni ke kombinované terapii a alogenní SCT, nebo kteří nemají vhodného dárce pro SCT (stupeň A). K léčbě je používán 5-azacytidine v dávce 75 mg/m²/den



Obr. 1. Algoritmus léčby nemocných s MDS.

x 7 v měsíčních intervalech, přičemž nástup efektu bývá pozorován až po 2–4 cyklech podávání, v případě efektu dosažení terapeutického efektu (hodnoceného dosažením nejméně stabilizace choroby s dobrým klinickým stavem) je doporučováno pokračovat v léčbě v měsíčních intervalech až do nové progresy choroby. Decitabine je používán v dávkách od 45 mg/m²/den x 3, přes 20 mg/m²/den x 5 až po 10 mg/m²/den x 10, v Evropě však zatím není pro podávání mimo klinické studie registrován. Podávání inhibitorů histon deacetylázy a jejich kombinace s hypometylačními látkami je vyhrazeno pro klinické studie, stejně jako podávání hypometylačních látek jako udržovací léčba po kombinované chemoterapii či SCT.

6.4 Nízkodávkovaná chemoterapie

Podávání nízkých dávek cytosinarabinosidu (20 mg/m²/den x 14) je možnou alternativou k podávání hypometylačních látek, které však mají signifikantně lepší účinek na celkové přežití, zejména u nemocných s nepříznivými změnami karyotypu dle IPSS [8] (*stupeň B*). Kombinace nízkých dávek cytosinarabinosidu s dalšími látkami je vyhrazena pro klinické studie. Není dostatečně dokladováno, že by podávání monoterapie perorálními cytostatiky (hydroxyurea, melphalan, merkaptopurin) mělo významný vliv na celkové přežití nemocných ve srovnání s podpůrnou léčbou (*stupeň C*). Výjimku může tvořit určitý efekt hydroxyurey u CMML a jiných forem MDS/MPS (*stupeň D*) a efekt imatinibu u nemocných s CMML a t(5,12) 5q33 – a fúzí genu PDGFRbeta / Tel (*stupeň C*).

Nemocní s CMML, kteří splňují kritéria pro SCT (viz výše), jsou indikováni k provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk, nemocní s CMML 2, kteří nemohou být transplantováni, jsou kandidáti pro léčbu 5-azacytidinem (při počtech leukocytů > 25 x 10⁹/l se doporučuje před podáním azacytidinu redukce počtu leukocytů podáváním hydroxyurey) (*stupeň B*).

U dětí s MDS je většinou léčebnou metodou volby transplantace krvetvorných buněk. Transplantací krvetvorných buněk se daří vyléčit více než 50 % dětí s JMML, jejichž přežití je bez transplantace 1 rok. Nepříznivými rizikovými faktory jsou při diagnóze významná trombocytopenie, věk > 2 roky a vysoký fetální hemoglobin. Relaps postihuje po transplantaci 30 % dětí, nejčastěji pacienti starší čtyř let. Druhá transplantace může dítě s potransplantačním relapsem vyléčit.

6.5 Podpůrná léčba

Podávání podpůrné léčby se řídí stejnými pravidly jako u nemocných s nižším rizikem. K podpůrné léčbě jako jediné metodě léčby jsou indikováni většinou velmi staří nemocní a nemocní v těžkém stavu s řadou komorbidit. Chelatační léčba není u nemocných s vysokým rizikem paušálně indikována, výjimku mohou tvořit nemocní indikováni k SCT, způsob chelatace a dávkování přípravků u této skupiny nemocných však zatím není jednoznačně stanoven.

7. Algoritmus léčby nemocných s MDS

Algoritmus léčby nemocných je znázorněn na obrázku 1.

Tab. 5. Stupně doporučení a jejich definice (definice úrovně typu důkazu - viz tab.1, str. 32)

- A. Doporučení založeno alespoň na jedné randomizované klinické studii, tedy založené na důkazu typu Ia nebo Ib.
- B. Doporučení je založeno na dobře vedené studii, která však nemá charakter randomizované studie zkoumající předmět doporučení, důkaz typu IIa.
- C. Doporučení založené na studiích formou pozorování, důkaz typu IIb.
- D. Doporučení založené na důkazech typu III. a IV.

8. Literatura

1. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberao LN, et al. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 2002; 87: 1286-306.
2. Bennett J, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-199.
3. Bennett JM. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2008; 83: 858-861.
4. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 120: 187-200.
5. Brunning RD, Grazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms overview. S. 88-93 in: WHO classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, ed. By S.H. Swerdlow et al, IARC, Lyon, 2008.
6. Cheson B, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108: 419-425.
7. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004; 104: 579-585.
8. Fenau P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk MDS: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncology* 2009; 10: 223-232.
9. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-88.
10. Guardiola P, Runde V, Bacigalupo A, et al. Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002; 99: 4370-8.
11. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November, 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-3839.
12. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995; 89: 67-71.
13. Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al. Erythropoietin and Granulocyte-Colony Stimulating Factor Treatment Associated With Improved Survival in Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol* 2008; bude doplneno.
14. Jonášová A, Neuwirtová R, Čermák J, et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 1998; 100: 314-309.

-
15. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006; 355: 1456-65.
 16. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3503-10.
 17. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006; 108: 836-846.
 18. Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, et al. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1997; 99: 699-705.
 19. Parker JE, Shafi T, Pagliuca A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in the myelodysplastic syndromes: interim results of outcome following reduced-intensity conditioning compared with standard preparative regimens. *Br J Haematol* 2002; 119: 144-154.
 20. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JCW, et al. Worse outcome and more GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood* 2007; 110: 1397-1400.
 21. Sierra J, Perez WS, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002; 100: 1997-2004.

Vypracování doporučeného postupu bylo podpořeno výzkumným záměrem 00023736 MZd ČR.

Deklarace Český národní hemofilický program

PŘÍLOHY

1. Úkoly ČNHP
2. Požadavky na centra (CCC/HTC)
3. Stratifikace center
4. Centra navržená na CCC/HTC v České republice:
5. Literatura

Vytvořila pracovní skupina pro standardy v rámci Českého národního hemofilického programu.

30. 11. 2009.

Český národní hemofilický program (ČNHP) je celostátní aktivitou, jejímž cílem je neustálé zvyšování dobré úrovně péče o nemocné s hemofilií a dalšími vrozenými krvácivými stavy.

Základní principy péče o zmíněné stavy se opírají o následující zásady

- řešení poruch krevního srážení jako **součást celorepublikové i regionální politické agendy**,
- řešení poruch krevního srážení jako **životního zájmu laické i odborné veřejnosti**,
- **mezinárodní kooperace** a harmonizace těchto snah a cílů v rámci partnerských struktur EU, WFH a WHO,
- trvalé udržování vysoké úrovně programů léčby poruch krevního srážení **pomocí účelné kontroly nákladů** s nimi spojených,
- stanovení a **průběžné vyhodnocování indikátorů**, výstupů (outputs) a výsledků (outcomes), fungování a účinnosti ČNHP a každoroční komentář k plnění, případně revize a doplňování,
- **definování sítě center** péče o nemocné hemofilii a pacienty s jinými vrozenými krvácivými stavy. Definice vychází z požadavků Světové hemofilické federace (WFH) a z Evropských doporučení na zřízení tzv. Center komplexní péče (CCC – Comprehensive Care Centres a HTC – Haemophilia Treatment Centres) akreditovaných na principu čtyř kompetencí: kvalifikace, vybavení, sebehodnocení a komunikace.
- vytvoření **Koordinační rady ČNHP** jako nástroje pro koordinaci práce.

Základní cíle ČNHP

- **dostatečná, bezpečná a dosavadním poznatkům odpovídající diagnostika a léčba nemocných**,
- **prevence a včasná léčba** komplikací vázaných na hemofilii,
- zlepšení **kvality života** nemocných trpících hemofilií a jinými vrozenými krvácivými stavy,
- zlepšení **prenatální diagnostiky** a poradenství pro pacienty trpící hemofilií a dalšími vrozenými poruchami krevního srážení,

- **racionalizace nákladů** na diagnostiku a léčbu takových onemocnění,
- **koordinace** všech procesů souvisejících s léčbou, prevencí a dispenzární péčí,
- **centralizace** péče v síti akreditovaných pracovišť.

Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Předseda České hematologické společnosti ČSL JEP

Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Předseda České společnosti pro trombózu a hemostázu ČSL JEP

Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

Vedoucí Pracovní skupiny dětské hematologie České pediatrické společnosti ČSL JEP

Prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Předseda Spolku pro trombózu a hemostázu

MUDr. Petr Salaj

Koordinátor Českého národního hemofilického programu

Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Koordinátor Českého národního hemofilického programu

Příloha 1.

Úkoly ČNHP

Permanentními úkoly ČNHP jsou:

- vypsát veřejnou soutěž na poskytování LPP komplexního charakteru pro pacienty s poruchou krevního srážení, včetně zajištění komplexní diagnostiky, možnosti domácí léčby a rehabilitace,
- doporučit plátcům zdravotní péče úhradu léčby pacientů s hemofilií pouze v centrech, která splnila kritéria veřejné soutěže,
- iniciovat a stabilizovat sběr dat ve společném registru sledujícím diagnostiku, výsledky a kvalitu péče u pacientů s hemofilií pro řízenou preventivní a diagnosticko-léčebnou péči,
- podporovat aplikovaný výzkum a inovace, zavádět princip HTA (health technology assessment),
- podporovat vzdělávání,
- podílet se na informovanosti laické veřejnosti o povaze a nárocích onemocnění,
- spolupracovat s patientskými organizacemi.

Dne 30. 11. 2009

Příloha 2.

Požadavky na centra (CCC/HTC)

Péče o nemocné trpící hemofilií a jinými vrozenými krvácivými stavy by měla být zajišťována v centrech CCC

a HTC (dále jen centra) dle propozic Evropských standardů (1), kterých by v ČR bylo účelné zřídit cca 10.

Tato centra budou spolupracovat se spádovými specialisty – hematology, kteří působí v regionálních zdravotnických zařízeních a poskytují základní péči (regionální či spádová pracoviště/centra, označovaná jako *pracoviště sdílené péče*).

Centralizací péče budou racionálně využity zkušenosti, odpovídající zabezpečení i finanční prostředky za současné dispenzarizace všech postižených osob a poskytnutí racionální péče na úrovni současných poznatků. Lze předpokládat, že zajištěním péče v centrech bude dosaženo menšího výskytu zdravotních komplikací.

Centra CCC/HTC musí splňovat následující požadavky náplně činnosti:

- diagnostika poruch hemostázy,
- léčebně preventivní péče a dispenzarizace nemocných s poruchami hemostázy; zajištění komplexní ambulantní i nemocniční péče po celých 24 hodin, včetně zajištění domácí léčby,
- vytváření a udržování registru nemocných s poruchami hemostázy včetně pravidelného ročního hlášení do Národního registru vrozených poruch koagulace,
- depistáž vrozených krvácivých stavů, vyšetření rodin,
- nákup a sledování spotřeby krevních derivátů a jejich evidence,
- spolupráce s ostatními centry a odbornými společnostmi na vytváření doporučených diagnostických a léčebných postupů u nemocných s vrozenými krvácivými stavy,
- evidence, léčba a dispenzarizace alespoň 30 hemofiliků, z toho alespoň 15 těžkých (tj. pod 1 % FVIII, FIX) v každém z CCC/HTC center.

V rámci laboratorní diagnostiky centra zajišťují:

- základní vyšetření hemostázy s dostupností statim po dobu 24 hodin,
- specifická vyšetření hemostázy včetně stanovení inhibitoru dostupné denně,
- předepsané kontroly jakosti,
- molekulárně biologická vyšetření.

Podrobné požadavky na centra týkající se laboratorní diagnostiky jsou součástí dokumentu Podmínky pro akreditace CCC/HTC center.

V rámci léčebně preventivní péče centra zajišťují:

- lékařské ambulantní služby pro potřebu nemocných s poruchami krevního srážení,
- dostupnost lékaře z těchto specializovaných pracovišť v době pohotovostní služby,
- substituční léčbu nemocných s poruchou hemostázy, včetně konsiliární služby,
- hospitalizaci dispenzarizovaných nemocných na odpovídajícím oddělení nemocnice,
- vyšetření rodiny postiženého v souvislosti se sledovaným onemocněním; genetické vyšetření na dostup-

ném pracovišti; včasné vyšetření přenašeček hemofilie a jiných vrozených krvácivých stavů, včetně zajištění prenatálního vyšetření,

- spolupráci s ostatními obory včetně zajištění akutní péče o pacienty s poruchami krevního srážení,
- dispenzarizaci osob a výdej průkazů o vrozeném krvácivém stavu,
- edukaci lékařů, dalších zdravotníků i nemocných a jejich rodinných příslušníků,
- metodické vedení léčebně preventivní péče (LPP) se zaměřením na hemofilii a jiné vrozené krvácivé stavy ve spádové oblasti.

Personální zabezpečení centra zahrnuje:

- lékaře s atestací z hematologie a transfuzní služby, v případě péče o dětské pacienty pediatra s atestací z hematologie a transfuzní služby nebo atestací z dětské hematologie a onkologie, nebo lékaře s atestací z pediatrie a minimálně 10 let práce s nemocnými s hemofilií a ostatními vrozenými krvácivými stavy,
- zdravotní sestry se specializovanou způsobilostí,
- vysokoškola nelékaře se zkouškou z hematologických vyšetřovacích metod,
- atestované laboranty s atestací z hematologie a transfuzní služby.

CCC na rozdíl od HTC disponuje zaškoleným psychologem a odborníkem pro rehabilitaci.

Centra musí být pravidelně podrobována auditům stanoveným koordinační radou ČNHHP.

Dne 30. 11. 2009

Příloha 3. Organizace sítě center v ČR

Samotná péče je stratifikována následujícím způsobem:

1. Hemofilici s inhibitorem
 - k elektivním chirurgickým (včetně ortopedických)
 - výkonům – CCC
 - k imunotoleranční léčbě – CCC
 - k profylaktickému podávání a event. domácí léčbě – CCC
 - k akutní péči – CCC/HTC
 - k běžné péči – CCC
2. Hemofilici bez inhibitoru – těžcí a středně těžcí
 - k elektivním ortopedickým výkonům (včetně synovektomie) - CCC
 - k elektivním chirurgickým výkonům - CCC/HTC
 - k akutním výkonům – CCC/HTC
 - k profylaktickému podávání – CCC/HTC
 - k domácí péči – CCC/HTC
 - k běžné péči – CCC/HTC + spádová (Regionální) pracoviště
3. Hemofilii – lehčí
 - dispenzarizování v CCC/HTC

Nezbytnými podmínkami získání statutu centra CCC/HTC je splnění podmínek akreditace center definovaných Koordinační Radou ČNHP.

zajištění péče o hemofiliky v daném spádu a v dané době. Pracoviště sdílené péče mají právo a povinnost sami si vybrat jedno či více HCC/CCC ke spolupráci.

Dne 30. 11. 2009

Příloha 4.

Centra navržená na CCC/HTC v České republice:

- CCC Praha – ÚHK (dospělí)
 - CCC Praha Motol (děti)
 - CCC FN Brno - Bohunice (dospělí)
 - CCC FN Brno Dětská nemocnice (děti)
 - HTC FN Olomouc
 - HTC FN Ostrava
 - HTC FN Hradec Králové
 - HTC Nemocnice Liberec (dospělí) + Nemocnice Ústí n. L.
 - HTC FN Plzeň
 - HTC Nemocnice Č. Budějovice
- S centry spolupracují *pracoviště sdílené péče* (spádová hematologická oddělení) dle vzájemné domluvy a potřeb

Příloha 5.

Literatura

1. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J. for the inter disciplinary working group. European principles of haemophilia care. Special article, European Association for Haemophilia and associated disorders (EHAD). Haemophilia 2008; 14: 361-374.
2. Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC. Official Journal of the European Union
3. Penka M, Blatný J, Matýšková M, Smejkal P, Tesařová E. Hemofilie z pohledu vývoje zajištění péče o nemocné. Vnitř Lék 2009; 55(Suppl 1): 871-874.

Hemofilie

Peter Salaj¹, Petr Smejkal², Vladimír Komrská³, Jan Blatný⁴, Miroslav Penka²

¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

²Oddělení klinické hematologie FN Brno-Bohunice

³Klinika dětské hematologie a dětské onkologie FN v Praze-Motole

⁴Oddělení dětské hematologie, FN Brno – Dětská nemocnice

Struktura standardu

I. Charakteristika standardu

- Definice a charakteristika předmětu standardu
- Personální a technické předpoklady

II. Klinický obraz, diagnostika, terapie

- Klinický obraz hemofilie
- Diagnostika hemofilie
- Terapie hemofilie

III. Inhibitor FVIII/FIX

Definice a charakteristika předmětu standardu (soubor pacientů)

- Hemofilie jsou recesivně dědičné krvácivé stavy, vázané na chromozom X, charakterizované deficitem koagulačního faktoru VIII (hemofilie A) nebo koagulačního faktoru IX (hemofilie B).
- Obě onemocnění jsou si geneticky, biologicky a klinicky podobná, dochází k nim v důsledku heterogenních defektů genů pro FVIII a FIX.
- Výskyt onemocnění v populaci je u hemofilie A 1/10 000 obyvatel a u hemofilie B 1/60 000 obyvatel. V ČR je registrováno cca:
 - 750 pacientů s hemofilii A
 - 120 pacientů s hemofilii B.

Personální a technické předpoklady

- Lékař s atestací z hematologie a transfuzní služby a/nebo lékař s atestací z dětské hematologie a onkologie či s atestací II. stupně z pediatrie a s praxí minimálně 10 let v léčbě pacientů s poruchami krevního srážení.
- Erudovaná sestra
- Akreditované koagulační laboratorní pracoviště

Klinický obraz hemofilie

- Hlavním klinickým projevem onemocnění je krvácení, jehož rozsah a intenzita jsou závislé na hladině deficitního faktoru.
- Podle tíže deficitu koagulačních faktorů, rozdělujeme hemofilie do 3 klinických forem:
 - těžká: < 1 %, středně těžká: 1–5 % a lehká forma: > 5 %.
- 90 % krvácivých epizod u hemofilických pacientů představuje krvácení do kloubů a svalů.
- Kolenní a loketní klouby jsou vzhledem ke své relativní nestabilitě a kombinované rotačně-úhlové zátěži, postiženy nejčastěji.

- Klinickou známkou krvácení je bolest, následovaná otokem a fixací kloubu ve flexním postavení.
- Následkem recidivujících krvácení dochází k synoviální hypertrofii, k dalšímu krvácení a poškozování kloubního aparátu, destrukci synovie, chrupavek a kostí, s ireverzibilním funkčním a anatomickým poškozením.

Diagnostika hemofilii

- Pro stanovení diagnózy a tíže onemocnění je nutné přímé vyšetření hladiny deficitních koagulačních faktorů FVIII a FIX.
- Pro diagnostiku hemofilie je důležité provedení podrobné anamnézy (osobní a rodinná anamnéza krvácení, hlavně z matčiny strany).
- Z diferenciálně diagnostického hlediska je nutné vyloučit hlavně von Willebrandovou chorobu, jiné vrozené defekty koagulačních faktorů, případně získaný inhibitor FVIII a lupus antikoagulans.
- Diagnóza hemofilie musí být stanovena v některém z HTC (Haemophilia Treatment Centre) nebo CCC (Comprehensive Care Center).
- Součástí diagnostiky hemofilii je i DNA analýza genů pro FVIII a FIX, důležitá nejenom pro objasnění rozsahu a lokalizace genetické poruchy, ale i pro stanovení přenašečství a prenatální diagnostiku plodu.
- DNA diagnostiku provádí CCC (Comprehensive Care Center)

Terapie hemofilie

- Hlavním cílem terapie pacientů s hemofilii je:
 - o prevence a léčba krvácení
 - o předcházení a léčba komplikací s hemofilii souvisejících (hemofilická arthropatie, inhibitor FVIII/FIX).
- Základem léčby pacientů s hemofilii je promptní, dostatečná substituce chybějících (defektních) koagulačních faktorů, přičemž dávkování je závislé na hladině deficitního faktoru u pacienta, cílové hladině, kterou chceme dosáhnout a typu krvácení.
- V terapii hemofilie lze používat jen vysoce čištěné a protivirově ošetřené koncentráty plazmatického původu (pFVIII/IX), nebo koncentráty rekombinantně připravené (rFVIII/IX).
- rFVIII/IX jsou především vhodné pro nově narozené a/nebo dosud neléčené a tedy krevními deriváty či transfuzními přípravky neinfikované nemocné s hemofilii.

On demand – domácí terapie

- On demand – domácí terapie (DT) je léčebným přístupem volby u dospělých a části dětských pacientů (u kterých není indikovaná profylaktická terapie) se spontánním krvácením (těžké a část středně těžkých forem hemofilii).
- Byla zavedena do praxe s cílem zajistit co nejrychlejší terapii už vzniklého krvácení a zlepšení kvality života.
- On demand – domácí terapií (DT) se rozumí aplikace koncentráty FVIII/FIX bezprostředně po krvácení pacientem, nebo blízkou osobou.
- HTC/CCC vydávající koncentráty FVIII/FIX pro domácí léčbu musí nejprve pacienty seznámit s technikou aplikace koncentrátů a jejich skladováním, náležitě poučit o způsobu léčby krvácivých epizod a možných rizicích této léčby.
- Zavedení DT u pacienta musí být zaznamenáno ve zdravotnické dokumentaci a stvrzeno podpisem (doporučeno formou protokolu shrnujícího hlavní zásady domácí léčby) pacienta či jiné oprávněné osoby – zákonného zástupce (většinou rodičů).
- U spolupracujících, klinicky stabilizovaných nemocných je vhodné deriváty pro domácí terapii vydávat tak, aby pokryly potřebu FVIII/FIX minimálně na dobu 1 měsíce.
- Pacient je povinen vést přesnou a pravdivou dokumentaci o domácí terapii dle požadavku ošetřujícího pracoviště.

Podpůrná terapie

- Součástí terapie krvácení je i fyzikální chlazení („ledování“) místa krvácení, jeho krátkodobá imobilizace a fyzický klid pacienta po krvácení.
 - Antifibrinolytika je vhodné aplikovat při krvácení z dutiny ústní či jiných částí GIT a při extrakcích zubů.
- Kontraindikována jsou při hematurii z horní etáže močových cest a při současné aplikaci aPCC.
- Obecně jsou kontraindikovány nitrosvalové injekce.
 - Podávání salicylátů a v době krvácení i antirevmatik je kontraindikováno, při nutnosti jejich použití jsou preferovány selektivní COX-2 inhibitory.

Prevence krvácení – profylaxe

- Cílem profylaxe je zamezení spontánního krvácení a rozvoje či zhoršení sekundárního (artropatického) poškození kloubů u pacientů s hemofilií.
- Profylaxe indikovaná u dětských pacientů v období růstu:
 - o **Primární profylaxe:** aplikace koncentrátů FVIII/FIX započatá nejpozději po objevení se první krvácivé epizody nebo do ukončení druhého roku života.
 - o **Sekundární profylaxe:** toto označení nese profylaxe započatá později než primární.
- U dospělých pacientů indikovaná po operaci, úrazu, při rehabilitaci, a při nedostatečné odpovědi na bolusové dávky.
 - o **Krátkodobá profylaxe** je preventivní aplikace FVIII/FIX týdně až měsíčně.

o **Mladí dospělí** v dětském věku léčení primární profylaxí mohou v této **profylaxi pokračovat**, je-li to indikováno (zejména tehdy, krvácejí-li často).

Terapie hemofilických komplikací

- V případě, že pacient neodpovídá dostatečně na substituční terapii, měl by být jeho stav konzultován s příslušným CCC, které doporučí další diagnosticko-terapeutický postup.
- U všech pacientů krvácejících do kloubů je vhodné pravidelně kontrolovat stav kloubního aparátu.
- Pacienti s hemofilickou artropatií by měli být dispenzarizováni na erudovaném ortopedickém pracovišti, které po domluvě s CCC indikuje další postup.
- Vzhledem k riziku přenosu infekčních nemocí je u pacientů s hemofilií nutné pravidelně provádět cílený infekční screening.
- Doporučeno je očkování proti hepatitidě A a B.
- Léčbu hepatitid koordinuje CCC/HTC a provádí erudované hepatologické pracoviště.

Pacienti s inhibítorem

- Inhibitor vzniká jako imunitní odpověď na terapii FVIII/FIX, obsaženém v krevních derivátech.
- Postihuje 5–10 % pacientů s hemofilií A, v 95 % vzniká u nemocných s těžkou a středně těžkou formou onemocnění.
- Výskyt závisí též na typu genetického postižení pacienta.
- Ke vzniku inhibítora dochází většinou během prvních 50 dnů léčby koncentráty FVIII/FIX (nejčastěji mezi 10.–12., resp. 9.–36. dnem aplikace).
- **Cílem péče o pacienty s hemofilií a s inhibítorem je přiblížit jejich kvalitu života k pacientům s hemofilií bez inhibítora.**

Prevence vzniku inhibítora

- Nově narozenému pacientovi s hemofilií aplikovat koncentráty FVIII/FIX pokud možno až po 6.–12. měsíci života a pokud možno použít dávku nižší než 50 IU/kg
- U pacientů s těžkou formou hemofilie začít s profylaxí co nejdříve po první expozici koncentrátu koagulačního faktoru (vhodné do 5.–10. dne expozice)
- Nestřídat různé typy koncentrátů a pokud možno podávat stále stejný koncentrát FVIII/FIX
- Perioperačně upřednostnit bolusovou aplikaci před kontinuální infuzí.

Eradikace inhibítora

- **Navozování imunitní tolerance**
 - o Dlouhodobé (většinou 8–24 měsíců), časté a pravidelné aplikování FVIII/FIX pacientům s inhibítorem FVIII/FIX s cílem vymizení inhibítora, dosažení normalizace recovery i plazmatického poločasu podaného FVIII/IX
 - o Indikováno u všech dětských „high responderů“ a u „low responderů“, u kterých inhibitor přetrvává déle než půl roku

- **Imunosupresivní léčba**

o Vzhledem k malému efektu není u pacientů s hemofilií a inhibitory indikována jako léčba první linie.

Terapie inhibitoru

- Výběr terapeutického postupu závisí na tíži onemocnění, titru inhibitoru a odpovědi pacienta na aplikaci FVIII/IX („low“ versus „high responder“).
- Substituce FVIII/IX je vhodná jenom u pacientů s nízkým titrem inhibitoru a s anamnestickým průkazem, že jsou „low responders“.
- **U všech ostatních pacientů je indikována terapie s tzv. by-pass aktivitou (rFVIIaPCC).**
- Jednoznačně je preferována domácí terapie, která přináší možnost rychlého a efektivního terapeutického zásahu – rychlé řešení krvácivé epizody a minimalizace případných následných komplikací z hlediska efektivity. Doporučujeme aplikaci terapie do 2 hodin od vzniku krvácení.

- Zvolené dávkovací schéma by mělo odpovídat charakteru krvácení a situaci pacienta. Závažné krvácení nebo krvácení do cílového kloubu je vhodné řešit podáním vyšší dávky.

Indikace profylaktické terapie u pacientů s inhibitory

- v rámci předoperační a pooperační terapie,
- při vyšší frekvenci krvácivých epizod, recidivách krvácení do identického kloubu (místa) v krátkém časovém úseku,
- v rámci zajištění pacienta při intenzivní rehabilitaci,
- příprava pacienta pro ITT terapii podáváním rFVIIa (s cílem dosažení hladiny inhibitoru pod 10 BU),
- v průběhu ITT, je-li třeba předcházet závažným a/nebo častým krvácením.

Imunitní trombocytopenie (ITP)

Libor Červinek¹, Antonín Hluší², Tomáš Kozák³

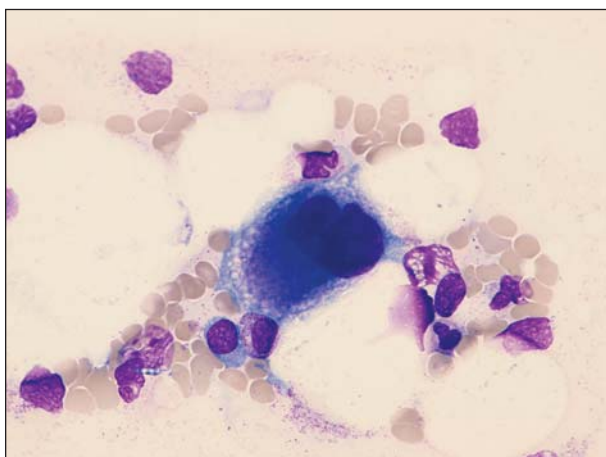
¹Interní hematologická klinika FN Brno-Bohunice

²Hematologická klinická FN v Olomouci

³Oddělení klinické hematologie FN KV Praha

Úvod

Imunitní trombocytopenie (ITP), dříve imunitní (idiotypická) trombocytopenická purpura, je řazena mezi au-



toimunitní onemocnění. Choroba je definována dočasným či trvalým snížením počtu krevních destiček (většinou pod $100 \times 10^9/l$) a následným zvýšeným rizikem krvácení. Trombocytopenie je způsobena destrukcí destiček v orgánech monocyto-makrofágového systému, nejvíce ve slezině. Dalším patogenetickým mechanismem, který se u ITP uplatňuje, je postižení megakaryocytů a relativní nedostatek endogenního trombopoetinu (1, 2, 3).

Incidence a prevalence ITP

Data o incidenci a prevalenci ITP jsou v literatuře relativně omezená, neboť vycházejí většinou z jednorázových populačních studií s rozdílnou metodikou a definicí jednotlivých kategorií ITP. Roční incidence ITP dospělých je 1,6–6,6 případů na 100 000 osob, incidence u dětí je 4–5,3 případů na 100 000/děti a rok. Incidence onemocnění stoupá s věkem, největší incidence je u osob starších 60 let. Onemocnění je častější u žen než u mužů, pro všechny věkové kategorie činí poměr 2,6–3,1:1, avšak

Tab. 1. Diferenciální diagnostika imunitní trombocytopenie (ITP).

Skupina trombocytopení	Zástupci
Imunitní trombocytopenie, ne ITP	Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) Neonatální aloimunitní trombocytopenie Potransfuzní purpura
Neimunitní trombocytopenie	Chronický alkoholismus Hereditární neimunitní trombocytopenie Trombotická trombocytopenická purpura (TTP/HUS) Gravidita: gestační trombocytopenie, preeklampsie a HELLP, TTP/HUS, DIC Trombocytopenie při sepsi Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) Kasabachův Merrittův syndrom Hypersplenismus Extrakorporální oběh
Primární postižení kostní dřeně	Aplastická anémie Myelodysplastický syndrom Akutní leukemie Amegakaryocytární trombocytopenie
Koagulační porucha s trombocytopenií	Von Willebrandova nemoc typ IIB Destičkový typ von Willebrandovy nemoci
Sekundární imunitně podmíněná trombocytopenie	Poléková: chinin, vankomycin, estrogeny, atd. Kolagenózy: systémový lupus erythematoses Antifosfolipidový syndrom Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom (ALS) Běžná variabilní imunodeficiencie (CVID) Chronická lymfocytární leukemie (CLL) Virové infekce: HCV, HIV 1, 2, HBV Infekce <i>Helicobacter pylori</i>

nejvýraznější je ve věku středním, u osob nad 60 let věku se tento poměr snižuje. Prevalence ITP zahrnuje z dnešního pohledu zejména pacienty s perzistující a chronickou ITP. Je také závislá na věku a zvyšuje se s ním. Ve věkové kategorii 19–24 let je prevalence 4,1/100 000, v kategorii nad 55 let potom 16/100 000 (2, 4, 5, 6, 7).

Incidence onemocnění v České republice zhruba odpovídá celosvětovým údajům, jak vyplývá z provedené analýzy ITP v Jihomoravském kraji (8). V tomto regionu čítajícím 1 127 718 obyvatel bylo v roce 2008 dispenzarizováno 564 dospělých nemocných s ITP. Prevalence nemoci u lidí starších 18 let je 50,3 případů na 100 000 obyvatel, incidence činí 6 případů na 100 000 obyvatel (8).

Klasifikace ITP

ITP lze klasifikovat na primární a sekundární.

Primární ITP: autoimunitní onemocnění, jež je charakterizované izolovanou trombocytopenií (trombocyty pod $100 \times 10^9/l$) při vyloučení jiných příčin či onemocnění, spojených s trombocytopenií.

Sekundární ITP: všechny imunitně zprostředkované trombocytopenie mimo primární ITP. Například ITP asociovaná se systémovým lupus erythematodes (SLE), HIV infekcí, poléková ITP a jiné. Správný název této choroby by měl mít tento tvar: sekundární ITP (asociovaná se SLE) nebo sekundární ITP (asociovaná s HIV infekcí), sekundární ITP (léky indukovaná – nutno označit konkrétní látku), atd. Po diskusích o ITP u SLE, antifosfolipidového syndromu a infekce *Helicobacter pylori* byla přijata tato mezinárodní doporučení: jako sekundární nelze označit ITP jen na základě positivity antinukleárních protilátek (ANA) nebo antifosfolipidových protilátek, musí být vyznačeny i další známky těchto onemocnění. Jako sekundární ITP asociovanou s infekcí *H. pylori* lze považovat jen tu, u níž po eradikaci *H. pylori* dojde k navení kompletní remise.

Další dělení vychází z délky trvání nemoci:

Nově diagnostikovaná ITP: trvání do 3 měsíců od stanovení diagnózy.

Perzistentní ITP: trvání od 3 do 12 měsíců od stanovení diagnózy. Zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli spontánní remise nebo nesetrvávají v kompletní remisi bez terapie.

Chronická ITP: trvá déle než 12 měsíců.

Jako **těžká (severe) ITP** se označuje nově diagnostikované onemocnění s výskytem krvácení, jež je indikací k podání terapie, nebo ITP s novými krvácivými projevy, jež vyžadují změnu terapie.

Stanovení diagnózy ITP

V současnosti nemáme k dispozici žádný pevný klinický či laboratorní parametr, který by jednoznačně určoval diagnózu ITP, proto je diagnóza ITP i nadále stanovena po vyloučení jiných příčin trombocytopenie, tedy **per exclusionem**. V rámci diagnostiky pacienta s podezřením na ITP je nutné diferenciatně diagnosticky vyloučit onemocnění uvedená v tabulce 1.

Základní vyšetření při diagnostice ITP

Při diagnostice ITP je nutno postupovat racionálně s tím, že k diagnóze ITP, zejména v situaci, kdy je nutno neprodleně intervenovat, by měly v praxi postačovat vyloučení pseudotrombocytopenie, anamnéza pacienta, klinické vyšetření a nátěr periferní krve s pečlivým mikroskopickým vyšetřením a stanovení počtu retikulocytů. Anamnéza nám může například pomoci v odlišení infekční, polékové nebo nádorové etiologie, případně vyšetření směřovat k potvrzení systémového onemocnění pojiiva. Pečlivé fyzikální vyšetření může například odhalit lymfadenopatii nebo hepatosplenomegalii, které nepatří mezi typické nálezy u primární ITP.

V periferním krevním nátěru musíme vyloučit zejména patologii, jež by svědčila pro jiná onemocnění asociovaná s trombocytopenií, jako je nález dysplastických změn, blastů či schistocytů.

Mezi základní vyšetření v době diagnózy patří dále stanovení krevní skupiny s přímým antiglobulinovým testem, základní biochemické vyšetření, vyšetření infekce způsobené HIV, viry hepatitidy B a C, koagulační vyšetření (alespoň protrombinový čas a APTT) a kvantitativní vyšetření imunoglobulinů (IgA, IgM a IgG). Praktické je naplánovat mezi základní vyšetření také neinvazivní stanovení infekce *H. pylori* (průkaz antigenu ve stolici nebo ureázový dechový test) (11, 12). U žen ve fertilním věku je indikován těhotenský test.

Doplňková vyšetření, která mohou být indikována u ITP

Mezi vyšetření, která nejsou základní, ale mohou zejména při neúspěchu léčby 1. linie odlišit sekundární ITP nebo trombocytopenie jiné etiologie, patří tzv. autoimunitní panel (antinukleární protilátky -ANA, anti-ENA, revmatoidní faktor, antifosfolipidové protilátky – ACLA, lupus anticoagulans), dále hladiny hormonů štítné žlázy, TSH a protilátky proti tyreoglobulinu, protilátky proti CMV a viremie CMV stanovené metodou PCR, také stanovení parvoviru B19 metodou PCR. V případě odůvodněné suspekce vyšetření zaměřujeme na průkaz příslušného typu von Willebrandovy nemoci.

Vyšetření antitrombocytárních protilátek nejsou v rámci diagnostiky ITP rutinně doporučována pro svou nedostatečnou specifitu a senzitivitu. V některých případech může pomoci k rozlišení mezi imunitní a neimunitní trombocytopenií. Tak tomu může být například u pacientů se selháním kostní dřeně v kombinaci s imunitní trombocytopenií, jako jsou pacienti s chronickou lymfocytární leukemií (CLL) či pacienti po transplantaci kostní dřeně. Vyšetření protilátek může pomoci k diagnostice u pacientů s polékovou protilátkami zprostředkovanou trombocytopenií. V těchto případech je však třeba mít na vědomí relativně nízkou výpovědní hodnotu takového vyšetření (9).

Stanovení přežívání autologních trombocytů radioizotopovou metodou (indiem značené autologní trombocyty) může být užitečné jako podpora při rozhodování o indikaci splenektomie.

Měření hladiny trombopoetinu nebývá rutinně prováděno.

Tab. 2. Doporučené cílové hodnoty trombocytů dospělých pro invazivní výkon*
(upraveno podle Provan D, et al. Blood 2010).

Invazivní výkon	Cílový počet trombocytů
Dentální profylaxe (např. odstranění zubního kamene)	$\geq 20-30 \times 10^9/l$
Jednoduchá extrakce zubu	$\geq 30 \times 10^9/l$
Mnohočetné extrakce zubů	$\geq 50 \times 10^9/l$
Regionální dentální anestezie	$\geq 30 \times 10^9/l$
Malý chirurgický výkon	$\geq 50 \times 10^9/l$
Velký chirurgický výkon	$\geq 80 \times 10^9/l$
Velký neurochirurgický výkon	$\geq 100 \times 10^9/l$
Vaginální porod a císařský řez	$\geq 50 \times 10^9/l$
Epidurální anestezie	$\geq 75 \times 10^9/l$

*Přes tyto doporučené hodnoty je nutné každou klinickou situaci, zejména vzhledem k urgentnosti výkonu a dalším okolnostem, posuzovat individuálně.

děno, neboť jeho přínos je pouze informativní – slouží jen v rámci diferenciální diagnostiky poruchy produkce destiček.

Stanovení destičkové RNA metodou průtokové cytometrie s barvením destiček thiazolovou oranží může pomoci k určení stáří destiček. Zvýšení počtu retikulovaných destiček u dětí je spojeno se zvýšenou produkcí destiček (10).

Při diferenciálně diagnostických nejasnostech a zejména při neúspěchu léčby je nutno pátrat také po ložiscích chronické infekce nebo maligním onemocnění; tehdy indikujeme příslušná zobrazovací a konsiliární vyšetření, například: ultrazvukové vyšetření břicha a ledvin, stomatologické vyšetření, vyšetření ORL, gynekologické a urologické, echokardiografie a rentgen srdce a plic, atd.

Vyšetření kostní dřeně u ITP

Indikace vyšetření kostní dřeně u ITP je samostatnou kapitolou. Pravidlem by měla být biopsie s histologickým vyšetřením, nátěrem a cytologickým vyšetřením a vyšetření cytogenetické. Vyšetření kostní dřeně lze indikovat v případech, kdy předchozí nálezy prokazují i jinou patologii než izolovanou trombocytopenii a máme-li z laboratorních vyšetření nebo klinického obrazu podezření na jiné hematologické onemocnění, zejména na myelodysplastický syndrom (MDS), akutní leukemii nebo jiné onemocnění, které lze přesněji určit z kostní dřeně. Vyšetření kostní dřeně je dále obecně doporučováno u pacientů starších 60 let a také u pacientů, kteří jsou rezistentní k primární léčbě, zejména u těch, kteří jsou indikováni ke splenektomii.

Terapie ITP u dospělých

Léčba pacientů s ITP se neustále vyvíjí. První doloženou účinnou modalitou v léčbě pacientů s ITP bylo provedení splenektomie, kterou se odstraňuje místo produkce autoprotilátek a zároveň hlavní místo destrukce destiček (13). Druhým historicky nejstarším léčebným postupem bylo snížení fagocytární aktivity retikuloendotelárního systému podáním kortikoidů. Oba tyto postupy, doplněné o aplikaci intravenózních imunoglobulinů (IVIG), zůstávají základními léčebnými postupy ITP i dnes. V léčbě chronické formy ITP je v posledním desetiletí s úspěchem používána imunosupresivní a imunomodulační te-

rapie a nově přichází ke slovu terapie agonisty trombopoetinového receptoru (TPO agonisté).

Léčba pacienta s diagnózou ITP v současné době vychází z doporučení expertů či expertních skupin, pouze v některých případech se lze opřít o výsledky randomizovaných klinických studií (14, 15). Poslední souhrnné doporučení expertní skupiny pro diagnostiku a léčbu pacientů s ITP bylo publikováno v roce 2010 (16).

Zahájení léčby pacientů s ITP je doporučováno při počtu krevních destiček **pod 20–30 x 10⁹/l**, zejména pokud jsou přítomny krvácivé projevy. V některých případech se zahajuje léčba při hodnotách vyšších, pokud má pacient krvácivé projevy. Léčbu je potřeba individualizovat, přihlídnout k přáním pacienta a jeho životnímu „rizikovému profilu“. Cílem léčby je prevence krvácení a dosažení bezpečné, i když ne nutně normální hodnoty krevních destiček (16, tab. 2). Hemostatické funkce jsou u většiny pacientů s ITP zachovány i při nízkých hodnotách krevních destiček, ale je životně nutné vyhýbat se lékům, které interferují s destičkovými funkcemi, jako je kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antirevmatika. Negativním prognostickým faktorem stran krvácení pro pacienty s ITP je věk nemocného. Některé studie potvrdily, že s vyšším věkem roste nebezpečí krvácení do centrálního nervového systému, zvláště u skupiny pacientů s chronickou refrakterní ITP (mortalitní riziko 4,2, 95% CI 1,7-10) (17). Na druhé straně bylo zjištěno, že dlouhodobá imunosupresivní léčba může nemocného poškodit víc, než vlastní trombocytopenie.

Mnoho nemocných s ITP může být jen observováno. Jsou to zejména děti, u kterých v 80 % případů dojde ke spontánní úpravě trombocytopenie do 4–8 týdnů od první manifestace choroby. Těžké krvácivé projevy jsou u těchto pacientů zřídka.

U dospělých pacientů je spontánní remise ITP sice vzácná, ale u pacientů bez krvácivých projevů se stabilním počtem destiček je někdy také možno vyčkat s nasazením léčby a pacienty pouze sledovat.

Léčba nově diagnostikované ITP

Je-li nutná léčba, zahajuje se jedním z léčebných postupů **první linie**.

1. **Kortikoidy.** Kortikoidy potlačují fagocytární akti-

vitu a snižují syntézu autoprotilátek. Standardním iniciačním dávkováním kortikoidů je prednizon v dávce **0,5–2 mg/kg/den** po dobu **2–4 týdnů** s postupným snižováním dávky. Příznivou léčebnou odpověď lze očekávat u 70–80 % dospělých pacientů s akutní ITP. Pacientů, kteří po terapii kortikoidy dosáhnou dlouhodobé remise, je 25–29 %. Vysokodávkované kortikoidy (pulzní metylprednizon nebo dexametazon) bývají u pacientů s akutní ITP indikovány pro rychlejší nástup účinku ve srovnání s výše uvedenou dávkou prednizonu (18). Jejich použití přichází v úvahu zejména v urgentní situaci s nutností co nejrychlejší normalizace počtu destiček a zástavy akutního krvácení (například krvácení do centrálního nervového systému). Methylprednizon lze podat parenterálně až v dávce 30 mg/kg po dobu 7 dní s následným přechodem na standardní perorální dávku prednizonu. Dexametazon je možno podávat v pulzech 40 mg/den po 4 dny (opakuje se každých 14–28 dnů, délka léčby může být 4–6 měsíců). Toto podání vede v 90 % k bezprostřední léčebné odpovědi a v 50–80 % k dlouhodobé léčebné odpovědi trvající 2 roky. V současné době se jeví jako optimální dávka dexametazonu 40 mg/D D1-4 po 14 dnech, celkem 3 cykly. Pokud je mezi cykly počet trombocytů pod $20 \times 10^9/l$, je vhodné v mezidobí podávat např. prednizon 20 mg/D.

I když je limitována příslušnými nežádoucími účinky, představuje léčba kortikoidy v současnosti základní kámen terapie akutní ITP a měla by být testována i u pacientů s chronickou formou ITP.

2. Intravenózní imunoglobuliny (IVIG). Mechanismem působení IVIG je blokáda retikuloendotelového systému, blokáda působení antiidiotypových protilátek, ovlivnění hladiny cytokinů a modulace Fc receptorů. V dávkování IVIG nepanuje všeobecná jednota. Nejčastěji je doporučována celková dávka **2 g/kg, podaná dvou dny (1 g/kg D1 a D2), či 1 g/kg v jeden den nebo 0,4 g/kg po dobu 5 dnů**. Randomizovaná studie neprokázala rozdíl v efektu IVIG podávaných v dávce 0,4 g/kg po dobu 5 dnů a v dávce 1 g/kg podané v jednom dni. Podání IVIG je vhodné při nutnosti urgentní terapie, dále pak u dětí a v těhotenství (19, 20).

3. Specifický imunoglobulin anti-D. Mechanismus působení anti-D je pravděpodobně shodný s IVIG: blokáda retikuloendotelového systému. Doporučovaná dávka anti-D je **50–75 µg/kg v jednom cyklu**. Léčebná odpověď bývá zaznamenána u 79–90 % dospělých nemocných s ITP (21). Vzácným nežádoucím účinkem anti-D protilátky je těžká hemolytická reakce s akutním renálním selháním a aktivace procesu diseminované intravaskulární koagulace. Vzhledem k těmto, byť vzácným, vedlejším účinkům byla protilátka stažena z evropského trhu a není v současnosti v České republice k běžnému použití dostupná.

Léčba ITP ve druhé linii

V léčbě druhé linie ITP již dochází k určitému snížení stupně konsenzu mezi pracovišti a mezi experty, proto je vhodné orientovat se podle tzv. úrovně důkazů, resp. stupně doporučení:

Stupeň A: konzistentní a kvalitní literární dokumentace, která obsahuje alespoň jednu randomizovanou klinickou studii s cílem dokázat příslušné doporučení;

Stupeň B: vyžaduje dobře provedené, ale nerandomizované klinické studie;

Stupeň C: důkazy jsou založeny na konsensu sdružení expertů nebo na názoru uznávané autority v dané problematice.

Chirurgická léčba ITP – doporučení stupeň B

Splenektomie

Slezina představuje důležité místo produkce protilátek a je také hlavním místem destrukce destiček s navázanými autoprotilátkami. V současnosti představuje splenektomie druhou linii léčby pacientů s ITP. Provedení splenektomie vykazuje vysoký počet léčebných odpovědí: 66 % nemocných je bez potřeby další terapie po 5 let a déle (22). S provedením splenektomie se doporučuje u dospělých pacientů vyčkat s přihlédnutím ke stavu pacienta alespoň 6 měsíců vzhledem k existující možnosti opožděného dosažení remise ITP. Při rozhodování o splenektomii je výhodné provést test přežívání autologních destiček značených radioaktivním indiem. Splenektomii je možno provést klasickou či laparoskopickou technikou. Mortalita zákroku je nízká, do 1 % pacientů, častější jsou pooperační komplikace například infekce v ráně či hematoma. Pacienti jsou po provedené splenektomii dlouhodobě ohroženi infekcí opouzdřenými mikroby, tzv. *overwhelming post-splenectomy infection* (OPSI) s incidencí 3,8–4,3 % a mortalitou 1,7–2,5 %. Proto by všichni pacienti plánovaní ke splenektomii měli nejpozději 2 týdny před výkonem podstoupit očkování proti pneumokokům, meningokokům typu C a hemofilům typu B. Revakcinace proti pneumokokům se doporučuje každých 5 let po zákroku. Pokud je v době indikace splenektomie pacient léčen imunosupresivní terapií, lze jej očkovat až po provedení splenektomie po předchozím snížení imunosupresivní terapie. V podání antibiotik jako profylaxe infekce po splenektomii nepanuje všeobecný konsensus. Někteří pracoviště aplikují antibiotickou profylaxi 6 měsíců, jiná 3 roky, ve Velké Británii je zatím podávána doživotně. V každém případě je nutné, aby pacienti, byli včas léčeni příslušným antibiotikem při každé febrilní epizodě.

Další možnosti medikamentózní léčby (seřazeno abecedně)

Azathioprin. Prekurzor 6-merkaptopurinu, antimetabolitu, jenž blokuje lymfocytární proliferaci. Obvyklé dávkování je **1–2 mg/kg/den**. Z nežádoucích účinků je třeba především sledovat jaterní toxicitu. Léčebný efekt azathioprinu je dosahován postupně a selhání léčby by nemělo být konstatováno před uplynutím šestiměsíčního období terapie. *Stupeň doporučení: B.*

Cyklofosfamid je alkylovací látka užívaná v indikaci imunosupresivní nebo cytostatické. Dávkování používané u pacientů s ITP je **1–2 mg/kg/den** perorálně či v pulzech parenterálně (24). Vzhledem k mutagennímu potenciálu je lék u mladších pacientů nevhodný. *Stupeň doporučení: B.*

Cyklosporin A je kalcineurinový inhibitor, potlačující proliferaci T-lymfocytů. Obvyklé dávkování je **2,5–3**

mg/kg/den (23). V léčbě je podáván obvykle v kombinaci s kortikoidy. Léčebné použití cyklosporinu A limitují jeho nežádoucí účinky jako je zvýšení krevního tlaku či nefrotoxicita, terapeutického efektu dosahuje po 2–3 týdnech podávání. *Stupeň doporučení: B.*

Danazol je slabý androgen. Patofyziologický mechanismus účinku spočívá pravděpodobně v ovlivnění Fc receptoru. Doporučené dávkování je **400–800 mg** na den, ale dobré výsledky byly zaznamenány i při dávkování 100–200 mg danazolu denně (25). Celkově cca 60–70 % pacientů odpoví příznivě na léčbu. Léčba danazolem je obvykle dobře tolerována, z nežádoucích účinků je častá elevace jaterních testů, virilizující efekt, přírůstek hmotnosti a retence tekutin. Lék je vhodný především pro starší pacienty, kteří v úvodu reagovali na kortikoidní léčbu a u nichž danazol umožní snížit celkovou dávku kortikoidů. Další vhodnou indikací jsou překryvné syndromy s autoimunitami typu systémový lupus erythematoses. *Stupeň doporučení: B.*

Dapson (diamino-diphenyl sulfone) byl primárně určen do kombinační terapie pro pacienty s leprou. Pro svůj imunomodulační efekt byl testován u pacientů s chronickou ITP v dávce 75–100 mg/den. V kombinaci s kortikoidy může umožnit snížení dávky kortikoidů, léčebný efekt přetrvává pouze při trvalém podávání. *Stupeň doporučení: B.*

Mykofenolát mofetil je předstupněm mykofenolové kyseliny, jež je nekompetitivním inhibítorem inosin 50-monofosfát dehydrogenázy, klíčového enzymu v biosyntéze purinů. Dávkování je obvykle **1–2 g/den**, terapeutického efektu dosahuje cca po 3–4 týdnech podávání (26). *Stupeň doporučení: B.*

Rituximab. Monoklonální chimerická protilátka proti receptoru CD20 se váže na B-lymfocyty a způsobuje FcR zprostředkovanou B-buněčnou lýzu cestou aktivace komplementu či cestou buněčné imunity. Rituximab působí snížení počtu B-lymfocytů, a tím následně snížení počtu produkovaných autoprotilátek, a dále i blokádu retikuloendotelového systému. Po léčbě rituximabem lze pozorovat **40–60 % kompletních léčebných odpovědí** (27, 28). **Dlouhodobě zůstává v remisi asi 15–20 % nemocných** (29). Provedené studie naznačují vyšší účinnost rituximabu aplikovaného brzy po propuknutí onemocnění, což pravděpodobně souvisí s normalizací T-buněčné imunity, jež je iniciálně dependentní na B-buněčkách. Léčba rituximabem je většinou dobře tolerovaná, ale je nutno upozornit na možné závažné nežádoucí reakce při podávání této protilátky, k nimž náleží tepnota, poruchy srdečního rytmu a vzácně i výskyt anafylaxe. Rituximab zvyšuje riziko aktivace latentních infekcí, jako jsou hepatitida typu B či JC viróza, byl již také popsán rozvoj progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) po podání Rituximabu u ITP. *Stupeň doporučení: B.*

TPO agonisté

Eltrombopag je strukturálně malá molekula, jež při perorálním podání v dávce **50–75 mg/den** působí jako ago-

nista TPO (30). Léčebná odpověď byla dosažena u více než 80 % pacientů, jež užívali eltrombopag v rámci klinických studií. *Stupeň doporučení: A.*

Romiplostim. Chemicky je romiplostim Fc-peptidový fuzní protein, jež aktivuje intracelulární transkripční dráhy prostřednictvím trombopoetinového (TPO) receptoru, čímž zvyšuje tvorbu krevních destiček. Léčba spočívá v subkutánní aplikaci **romiplostimu** v dávce **1–10 µg/kg/týden** (dávka je odvislá od počtu destiček) (31). V rámci klinických studií byla léčebná odpověď dosažena u 88 % nesplenektomovaných a u 79 % splenektomovaných pacientů. *Stupeň doporučení: A.*

Schválenou indikací pro léčbu TPO agonisty představují pacienti s chronickou formou ITP po prodělané splenektomii, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (jako například kortikoidy, imunoglobuliny). Podání TPO agonisty je možné zvážit i u dospělých pacientů bez splenektomie, u kterých je chirurgický výkon kontraindikován.

Léčba refrakterní ITP

Refrakterní ITP u dospělých znamená:

1. nedosažení odpovědi na léčbu včetně splenektomie nebo ztráta léčebné odpovědi na předchozí terapii včetně splenektomie;
2. nutnost trvalé terapie pro krvácivé projevy či pro vysoké riziko krvácení;
3. definitivní vyloučení sekundární ITP.

Pro označení ITP jako refrakterní je nutno splnit všechny tři výše uvedené body. Tato definice refrakterity je v době této publikace mezinárodně platná, vzhledem ke klesajícímu počtu indikovaných splenektomií však není vyloučeno, že bude v krátké době změněna.

Celkový počet pacientů s refrakterní ITP tvoří **11–35 %** ze všech nemocných s ITP.

Agonisté trombopoetinového receptoru (TPO agonisté) jsou nejnovější možností pacientů s refrakterní ITP s velmi dobře dokumentovanou účinností a nízkým počtem nežádoucích účinků. Odpověď na léčbu TPO agonisty je více než 80 %. *Stupeň doporučení: A.*

Pacienti s refrakterní ITP mohou mít prospěch z danazolu a imunosupresivních léků na nízkém stupni doporučení. Na témže stupni doporučení se pohybuje použití alemtuzumabu, kombinované chemoterapie (např. kombinace cyklofosfamidu, prednizonu, vinkristinu a azathioprinu nebo etopozidu), kombinace imunosupresiv (např. kombinace cyklosporinu, mykofenolát mofetilu a azathioprinu) nebo autologní transplantace krvetvorných kmenových buněk. Očekávaná léčebná odpověď ve skupině imunomodulačních a imunosupresivních léků se pohybuje mezi 30–35 %, u konkrétního pacienta ji lze jen těžko predikovat. *Stupeň doporučení: B, C.*

Hodnocení odpovědi na terapii

Kompletní remise (CR): trombocyty $\geq 100 \times 10^9/l$ a nepřítomnost krvácení.

Léčebná odpověď (R): trombocyty $\geq 30 \times 10^9/l$ a dvojnásobný vzestup počtu destiček oproti vstupní hodnotě a nepřítomnost krvácení.

Bez odpovědi na léčbu (NR): trombocyty pod $30 \times 10^9/l$ nebo méně než dvojnásobný vzestup počtu destiček oproti vstupní hodnotě nebo přítomnost krvácení.

Ztráta CR nebo R: Trombocyty pod $100 \times 10^9/l$ nebo krvácení (pokud bylo dosaženo CR), či trombocyty pod $30 \times 10^9/l$ nebo méně než dvojnásobný vzestup počtu destiček oproti vstupní hodnotě nebo přítomnost krvácení (pokud bylo dosaženo léčebné odpovědi).

Závislost na kortikoidech: Nutnost trvalého či opakovaného podání kortikoidů nejméně v trvání 2 měsíců k udržení počtu trombocytů $\geq 30 \times 10^9/l$ a k zamezení krvácení (1).

Substituce transfuzními přípravky

Převod trombocytů je indikován jen v urgentní situaci, tedy při akutním krvácení do centrálního nervového systému nebo jiném závažném krvácení. Trombocyty je možné podat jako přípravu před operačním výkonem, například před splenektomií.

Terapie krevními deriváty

Podání IVIG je indikováno v rámci předoperační přípravy u pacientů před splenektomií, před plánovaným operačním výkonem či v těhotenství (u pacientů, jež mají alespoň přechodnou odpověď na terapii IVIG). Podání rekombinovaného aktivovaného faktoru VII (r FVIIa) ve formě intravenózního bolusu v dávce $90 \mu\text{g}/\text{kg}$, s opakováním každé 2 hodiny do zástavy krvácení, je indikováno u pacientů s těžkým život ohrožujícím krvácením, u kterých nedošlo k zástavě krvácení i přes podání transfuze trombocytů, podání vysoké dávky kortikoidů a aplikaci IVIG.

Zvláštnosti ITP v graviditě

U mnoha těhotných žen lze při rutinním vyšetření krevního obrazu zachytit snížení počtu destiček. Nejčastěji se jedná o benigní gestační trombocytopenii, jež se vyskytuje u 5,4–8,3 % zdravých těhotných, obvyklý záchyt je v třetím trimestru gravidity. Počet destiček je většinou mírně snížen na hodnoty od $50\text{--}80 \times 10^9/l$, hodnoty pod $50 \times 10^9/l$ jsou vzácné.

Gestační trombocytopenie má obvykle benigní průběh a počet destiček neohrožuje krváčovými projevy ani matku, ani plod a po porodu se normalizuje (32).

Prevalence ITP v těhotenství je udávána 1–5 na 10 000 těhotných a je cca 100x méně častá než benigní gestační trombocytopenie, ale k rozlišení těchto nemocí nemáme žádný specifický diagnostický test.

Při posuzování trombocytopenie v graviditě je třeba mít na mysli, že může být také způsobena závažnými onemocněními, jako jsou preeklampsie, syndrom HELLP, antifosfolipidový syndrom (APS), syndrom diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC), trombotická trombocytopenická purpura (TTP) či první ataka systémového lupus erythematoses (SLE). Tato onemocnění je třeba vyloučit v prvé řadě.

Péče o gravidní pacientku s ITP musí probíhat v těsné kooperaci hematologa, gynekologa a neonatologa. Doporučení pro léčbu vychází z doporučení expertních skupin. Rozhodnutí o léčbě gravidní pacientky je odvislé od

rizika krváčovacích komplikací, počet destiček v průběhu gravidity klesá a nejnižší hodnoty dosahuje v třetím trimestru.

Pokud je těhotná bez známek krvácení, je doporučováno zahájit terapii ITP při počtu trombocytů pod $20\text{--}30 \times 10^9/l$. Lékem volby jsou kortikoidy, nejčastěji prednison nově v nízké iniciační dávce $10\text{--}20 \text{ mg}/\text{den}$. Pokud je terapie kortikoidy účinná snažíme se nalézt nejmenší účinnou dávku (33). Kortikoidům se však vyhýbáme v prvním trimestru.

Při malé léčebné odpovědi kortikoidů či při nutnosti neakceptovatelně vysoké dlouhodobé terapie kortikoidy podáváme IVIG, často i opakovaně. Po opakovaném podání IVIG dochází u některých pacientek ke snížení léčebného efektu.

U refrakterní ITP lze i v graviditě zvážit splenektomii, ale pouze ve 2. trimestru.

U pacientek, jež ztratí léčebnou odpověď nebo jsou refrakterní na první linii léčby, je před porodem ke zvážení kombinační léčba s vysokodávkovaným kortikoidem: 1000 mg metylprednizolonu v kombinaci s IVIG nebo azathioprinem. Bezpečnostní data pro léčbu azathioprinem jsou však dostupná jen u pacientek se systémovým lupus erythematoses nebo po transplantaci ledvin, jež byly léčeny tímto preparátem v graviditě.

Pro vaginální porod je doporučeno cílit počet trombocytů nad $50 \times 10^9/l$. Stejnou minimální hodnotu doporučují hematologové pro porod císařským řezem. Pro epidurální anestezii je doporučena hodnota trombocytů nad $75 \times 10^9/l$ (tab. 2). Výše uvedené hodnoty platí pro situace, kdy jsou další hemokoagulační parametry v normě. Na druhou stranu, všechny pacientky se zvýšeným rizikem tromboembolismu, by měly mít vhodnou antitrombotickou profylaxi.

Další zkratky použité v textu

aPTT: aktivovaný parciální tromboplastinový čas

TSH: tyreoidu stimulující hormon

CMV: cytomegalovirus

PCR: polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)

HELLP: hemolýza, zvýšená hodnota jaterních enzymů a nízký počet destiček (*hemolysis, elevated liver enzyme levels and low platelet count*)

HUS: hemolyticko-uremický syndrom

Literatura

1. Rodeghiero F, Stasi R. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-2393.
2. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 2008; 93: 98-103.
3. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol* 2009; 146(6): 585-96.

4. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94: 909-913.
5. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Internal Med* 1997; 126: 307-314.
6. Zeller B, Helgestad J, Hellenbostad M, et al. Immune thrombocytopenic purpura in childhood in Norway: a prospective population-based registration. *Pediatric Hematology and Oncology* 2000; 174: 551-558.
7. Fogarty PF. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 1213-1221.
8. Červinek L, Doubek M, Mayer J. Idiopatická trombocytopenická purpura – patogeneze, moderní léčba a analýza prevalence, diagnostiky a terapie nemoci v Jihomoravském kraji. *Transf hematol dnes* 2009; 15: 23-30.
9. Woods VL Jr, Kurata Y, Montgomery RR, et al. Autoantibodies against platelet glykoprotein Ib in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1984; 64: 156-160.
10. Saxon BR, Blanchette VS, Butchart S. Reticulated platelet counts in the diagnosis of acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 44-48.
11. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878
12. Veneri D, Franchini M, Gottadi M, D'Adda M, Ambrosetti A, Krampera M, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication on raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2002; 87: 1177-1179.
13. Kaznelson P. Verschwinden der Hamorrhagischen Diatase bei einem Falle von essentielle Trombopenie nach Miltz extirpation. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1916; 29: 1451-1454.
14. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Internal Med* 1997; 126: 307-314.
15. British Committee for Standard in Haematology General Haematology Task Force Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574-596.
16. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-186.
17. Portielje J, Westendorp R, Klui-Nelemans H, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97: 2549-2554.
18. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC. Corticosteroids versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005; 147: 521-527.
19. Godeau B, Lesage S, Divine M, et al. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood* 1993; 82: 1415-1421.
20. Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985; 2: 464-468.
21. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997; 89: 2689-2700.
22. Zoghalmi-Rintelen C, Weltrmann A, Bittermann C, et al. Efficacy and safety of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2003; 82: 290-294.
23. Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol* 2001; 114: 121-125.
24. Reiner A, Gernsheimer T, Schlichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995; 85: 351-358.
25. Maloisel F, Andres E, Zimmer J. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2004; 116: 590-594.
26. Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory autoimmune haemolytic anemia and autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 117: 712-715
27. Braendstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2005; 78: 275-280.
28. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008; 141: 149-169.
29. Arnold DA, Dentali F, Crowther MA, et al. Efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146: 25-33.
30. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357: 2237-2247.
31. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395-403.
32. Burrows RF & Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *New Engl J of Medicine* 1988; 319: 142-145.
33. Letsky EA, Greaves M, et al. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of The Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society of Hematology. *Br J Haematol* 1996; 95(1) : 21-6.