

Venepunkční a aferetická léčba polyglobulií

Bohoněk M, Hrabánek J, Kořánová M, Kutáč D

Oddělení hematologie a krevní transfuze, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Transfuzní Hematol. dnes, 19, 2013, No. 4, p. 216–222

SOUHRN

Na základě retrospektivní analýzy dat byla hodnocena účinnost a vhodnost léčby polyglobulií dvěma metodami cyto-depleční terapie: léčebnou venepunkcí a dvojitou erythrocytaferézou. Léčba byla hodnocena u 44 pacientů (33 mužů, 11 žen) v letech 2001–2013, u kterých bylo provedeno celkem 364 výkonů z toho 284 dvojitých erythrocytaferéz (medián věku 64,4 let) a 80 sérií venepunkcí s průměrem 2,13 venepunkcí/sérii (medián věku 69 let). Nejčastější diagnózou byla pravá polycytemie ($n = 26$), dále sekundární polycytemie ($n = 17$) a 1 pacient s familiární erythrocytózou. Indikací k léčbě u pravé polycytemie a familiárních polycytemií je $Ht > 0,50$, terapeutickou snahou je dosáhnout $Ht < 0,45$. Indikací k léčbě u sekundárních polyglobulií je $Ht > 0,55$, dosažená hodnota Ht by neměla klesnout pod 0,50. Nejčastěji, zpravidla jako metoda první volby, je indikována dvojitá erythrocytaferéza na separátoru Haemonetics MCS+, venepunkce je indikována zejména u pacientů se špatným periferním řečištěm nebo pokud špatně snáší přístrojové odběry. U venepunkcí průměr celkového množství odebrané krve činil 914,6 ml v jedné sérii. Medián výchozích hodnot $Ht = 0,54$, dosažených hodnot $Ht = 0,50$, poklesu $Ht = 0,048$. Medián frekvence odběrů v sérii byl 112 dní, medián počtu provedených venepunkcí = 7/rok. U dvojitých erythrocytaferéz byl průměr odebraných erythrocytů 415 ml. Medián výchozí hodnoty $Ht = 0,54$, dosažené hodnoty $Ht = 0,47$, poklesu $Ht = 0,07$. Medián frekvence odběrů u těchto pacientů byl 98 dní, medián provedených výkonů = 3,7 / rok. Provedení léčebné aferézy metodou dvojitě erythrocytaferézy je u většiny pacientů s pravou i sekundární polycytemií plně dostačující k dosažení cílové hodnoty hematokritu. Současně je metoda pro většinu pacientů komfortnější než léčebná venepunkce, přináší jim výraznější okamžitou úlevu a snižuje počet návštěv pacienta v nemocničním zařízení. Dvojitá erythrocytaferéza se osvědčila jako vyhovující cyto-depleční metoda, rychle a bezpečně koriguje zvýšené hodnoty hematokritu a je i ekonomicky přijatelná.

KLÍČOVÁ SLOVA

polyglobulie, léčebná venepunkce, léčebná erythrocytaferéza, dvojitá erythrocytaferéza

SUMMARY

Bohoněk M, Hrabánek J, Kořánová M, Kutáč D

Phlebotomy and therapeutic apheresis in the treatment of polyglobulia

The efficiency and suitability of two cyto-reduction methods in the treatment of polyglobulia – phlebotomy and double erythrocytapheresis – were evaluated by retrospective analysis. This study evaluated the treatment of 44 patients (33 male, 11 female) in the years from 2001 to 2013. Total number of procedures was 364, number of double erythrocytapheresis was 284 (median age 64.4 years), number of phlebotomies series was 80 with an average of 2.13 phlebotomies per series (median age 69 years). The most frequent diagnosis was polycythaemia vera ($n = 26$), followed by secondary polycythaemia ($n = 17$) and 1 patient had familiar erythrocytosis. Treatment in polycythaemia vera and familiar polycythaemia was indicated at $Ht > 0.50$, with a therapeutic goal of $Ht < 0.45$. Treatment in secondary polycythaemia was indicated at $Ht > 0.55$, achieved Ht value should not drop below 0.50 or 0.55, respectively. In most cases, the treatment of choice consisted of double erythrocytapheresis using Haemonetics MCS+, while phlebotomy was indicated mainly with patients with poor venous access or with poor toleration of apheresis. Median of collected blood during a single series of phlebotomy was 914.6 ml. Median of initial Ht was 0.54, final Ht 0.50 and decrease of Ht 0.048. With median frequency 112 days, median number of phlebotomies was 7 per year. In double erythrocytapheresis, median collected RBCs was 415 ml. Median initial Ht was 0.54, final Ht 0.47 and decrease of Ht 0.07. Median frequency was 98 days, median procedures was 3.7 per year. Double erythrocytapheresis is sufficient to achieve the Ht target values in most patients with polycythaemia vera as well as secondary polycythaemia. For a majority of patients, the method is more comfortable than phlebotomy, brings faster relief and decreases the number of hospital visits. Double erythrocytapheresis has been shown to be a suitable cyto-reduction method that rapidly and safely corrects increased haematocrit values at an acceptable cost.

KEY WORDS

polyglobulia, phlebotomy, therapeutic apheresis, double apheresis

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK**Hb** - hemoglobin**Ht** - hematokrit**EPO** - erythropoetin**SDR** - Single Donor Red Blood Cells**TAE** - Therapeutic Autologous Erythrocytapheresis**Me** - medián**E** - dvojitá erythrocytaferéza**V** - venepunkce**ÚVOD****Polycytemie**

Výraz „polycytemie“ je tradičně používán u stavů se zvýšeným počtem erytrocytů a trvale zvýšeným hematokritem. Protože je postižena pouze erytroidní řada, je vhodnější termín „erythrocytóza“. Klonální onemocnění s postižením všech tří krevních řad se pak označuje jako „polycythaemia vera“ (PV), neboli pravá polycytemie (1, 2).

Etiologie a klasifikace polycytemií je shrnuta v tabulce 1. Stav, kdy dochází ke skutečnému zvýšení celkového objemu erytrocytů o 25 % nad normu je označen jako absolutní erythrocytóza – a to primární polycytemie nebo sekundární polyglobulie (3, 4).

K sekundární polyglobulii dochází při zvýšené produkci erytrocytů působením vyšší hladiny EPO. Tato situace vzniká fyziologicky působením kompenzačních mechanismů, nejčastěji při chronické hypoxemii, kdy saturace kyslíku v arteriální krvi je < 92 % (1, 4, 5). Zmnožení erytrocytů u této skupiny chorob je tedy důsledkem fyziologické odpovědi erytroidních progenitorů a normální kostní dřeně na zvýšenou produkci EPO.

U vrozených primárních polycytemií je zmnožení erythrocytové masy důsledkem vrozeného defektu hematopoetického progenitoru v signálních drahách účastníků se odpovědi na hypoxii nebo na hormon EPO. U vrozených sekundárních polycytemií, vznikajících v důsledku přítomnosti zvýšených hladin faktorů stimulujících erythropézu, je nejčastější příčinou mutace, které způsobují vysokou afinitu hemoglobinu ke kyslíku (6).

Pravá polycytemie má naopak původ v klonálním myeloproliferativním onemocnění a je způsobena defektem na úrovni hemopoetických progenitorů a jejich

signálních cest. Jedná se o chronickou myeloproliferativní neoplazii kmenové buňky, kdy je zvýšená produkce erythrocytů nezávislá na fyziologických mechanismech (4, 7). Na rozdíl od ostatních polycytemií je přítomna trilineární proliferace hematopoézy (erythro-, leuko- a trombopoézy) s převahou erytroidní řady (2, 8).

Klinický obraz vyplývá ze zmnožení celkového objemu erythrocytů a ze zvýšeného počtu trombocytů (5). Možné riziko ze stran leukocytózy bylo naznačeno teprve nedávno (9). Pacient s touto nemocí přichází pro potíže způsobené zvýšenou viskozitou krve, mezi které patří neurologické příznaky (bolesti hlavy, závratě, poruchy zraku, tinitus), hypertenze, gastroenterologické obtíže (vředová choroba žaludku nebo dvanáctníku), typické je svědění kůže potencionálně stykem s teplou vodou, dále trombotické komplikace postihující hluboký žilní systém, méně často mezenterické či portální řečiště. V plně vyjádřené polycytemické fázi klinický

Tab. 1 Etiologie a klasifikace polycytemií. Upraveno podle (2).

ABSOLUTNÍ POLYCYTEMIE
1. Primární polycytemie <ul style="list-style-type: none"> - Primární familiární a kongenitální polycytemie (PFCEP) - Polycythaemia vera
2. Sekundární polycytemie <ul style="list-style-type: none"> • Při snížené saturaci tkání kyslíkem (hypoxemie) <ul style="list-style-type: none"> a) Generalizovaná hypoxemie <ul style="list-style-type: none"> - Vysoká nadmořská výška - Plicní choroby a hypoventilace - Cyanotické srdeční vady - Arterio-venózní plicní zkraty - Hemoglobinové mutanty s abnormální afinitou Hb ke kyslíku b) Lokalizovaná hypoxemie <ul style="list-style-type: none"> - Stenóza renální arterie - Hydronefróza - Polycystóza ledvin <ul style="list-style-type: none"> • Při abnormální odpovědi na hypoxii - Čuvadská polycytemie - Von Hippelův-Lindauův syndrom - Familiární a kongenitální polycytemie při idiopatické nadprodukci EPO <ul style="list-style-type: none"> • Jiné - Polycytemie po transplantaci ledvin - Nádory jater - Léky indukovaná polycytemie - Těžké kovy
RELATIVNÍ ERYTHROCYTÓZA (POLYCYTEMIE)

nález zahrnuje pletoru, splenomegalii a hepatomegalii (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

U sekundárních polycytemií základní symptomatologie též vyplývá z důsledků hyperviskozity krve, kdy k nejčastějším rizikům patří trombotické komplikace.

Společné riziko všech typů polyglobulií vyplývá z důsledků hyperviskozity krve a nebezpečí trombotických komplikací. Cílem terapie polycytemií je proto dlouhodobě udržet normální hodnoty hematokritu, a tím přiměřenou viskozitu krve (7, 11).

Toto pravidlo platí beze zbytku u polycytemie vera, kde by léčba měla vést k udržení hematokritu pod 0,45 a počtu trombocytů pod $400 \times 10^9/l$ (5). Standardní terapií 1. linie je cytodepleční léčba – opakované venepunkce nebo erythrocytaferéza spolu s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové (ASA). Pokud tato léčba není úspěšná, zahajuje se cytoredukční terapie. Dle doporučení České pracovní skupiny pro Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění (CZEMP) z roku 2009 je cytoredukční léčba indikována v těchto případech: 1) jde-li o vysoko-rizikového pacienta z hlediska trombózy, tj. jedná se především o pacienty s předchozí trombotickou událostí, o pacienty s trombocytemií (počet trombocytů nad $400 \times 10^9/l$), event. s přidruženým trombofilním stavem, 2) nestačí-li k udržení hodnoty $Ht < 0,45$ léčba cytodepleční, 3) vyvíjí-li se hepatosplenomegalie, 4) je-li nemocný výrazně symptomatický (9). Lze podávat interferon-alfa (INF- α) nebo hydroxyureu (HU), pokud je výrazná trombocytóza, pak je přínosný anagrelid (ANG) (7, 9).

U sekundárních polycytemií se kauzální léčba snaží v prvé řadě odstranit příčiny nadprodukce EPO (5). Není-li to možné a je-li erythrocytóza kompenzačním mechanismem generalizované hypoxemie, zvýšení celkového objemu erythrocytů se řeší venepunkcemi nebo erythrocytaferézami (12, 13). Zde je ale nutné najít vhodný kompromis, který uleví pacientovi a sníží riziko trombotických komplikací, ale současně nezhorší celkovou hypoxii pramenící ze základního onemocnění. Doporučené cílové hodnoty hematokritu u plicní hypoxie jsou 0,50–0,52, u cyanotických srdečních vad 0,55–0,60 (11).

Depleční léčba u polycytemií

Metodou volby léčby primární polycytemie i sekundárních polyglobulií je cytodepleční terapie – venepunkce nebo erythrocytaferéza.

Venepunkce

Již Galén ve 2. století n. l. užíval venesecku k léčbě pletory. Účelem léčby je redukovat rizika vzniku trombózy a krvácení. Venepunkce patří ke standardní léčbě primární i sekundární polycytemie (8, 9). Dnes se plná

krev odebírá do jednoúčelových odběrových vaků na jedno použití, s protisrážlivým roztokem, primárně určených pro odběr krve od dárců krve. Jednorázově se odebírá 350–450 ml plné krve, v závislosti na hmotnosti a klinickém stavu pacienta. Celý odběr netrvá déle než 10 min. (14). Ke snížení hypovolemického efektu odběru se často následně podá infuze 300–500 ml fyziologického roztoku. Při venepunkci dochází ke ztrátám plazmatických bílkovin, trombocytů a granulocytů (9, 14). Protože jedna venepunkce má pouze omezený terapeutický účinek, aplikuje se zpravidla v sériích po 2–3 odběrech, které následují po sobě v jedno-, či vícedenních intervalech.

Erythrocytaferéza

Léčebná erythrocytaferéza je moderní léčebná metoda, kdy lze najednou odebrat velké množství erythrocytů.

Erythrocytaferéza efektivně snižuje zmnožený obsah erythrocytů u primární polycytemie a sekundární erythrocytózy, tím vede k poklesu hematokritu, upravuje zvýšenou viskozitu krve a zlepšuje perfuzi tkání. Výkon se provádí pomocí separátorů krevních složek, které využívají centrifugační princip. Separace probíhá dle specifické hmotnosti jednotlivých složek krve. V průběhu výkonu se nemocnému nejprve odebírá krev, která se mísí s citrátovým antikoagulačním roztokem a poté vstupuje do přístroje, v němž dochází k oddělení a ke sběru separované složky. Nemocný poté dostane zbývající složky krve zpět do své cirkulace. Ztráta krevního objemu se hradí roztoky krystaloidů, zpravidla 0,9% roztokem NaCl, případně též 4–5% roztokem albuminu (11).

Celkový objem odebraných erythrocytů se upravuje podle celkového objemu krve nemocného, vstupní hodnoty hemoglobinu a hematokritu a požadované hodnoty hemoglobinu a hematokritu pacienta po výkonu. Množství erythrocytů odebrané při jednom výkonu obvykle nepřesahuje 1000 ml, nejčastěji se pohybuje v rozmezí od 300 do 600 ml. Při depleční léčbě nejzávažnějších stavů a u pacientů s velkým krevním objemem je ale možné pomocí separátoru krevních složek odebrat až 1800 ml během jednoho výkonu. Důležitým hlediskem při nastavení množství odebíraných erythrocytů je celkový zdravotní stav pacienta a také skutečnost, jak cytodepleční výkon snáší. Vlastní doba odběru je individuální a může se pohybovat v rozmezí 50–120 min. Výkon je účinnější než terapeutická venepunkce a nedochází ke ztrátám plazmatických proteinů, trombocytů a granulocytů (14, 15, 16).

Některé separátory krevních složek umožňují též odběry samotných erythrocytů pro dárcovské účely, při nichž se odebírá 2 T.U. erythrocytů, tj. 410–420 ml. Tyto, tzv. dvojité erythrocytaferézy, které se liší pouze volbou odběrového protokolu na příslušném separátoru

a použitou odběrovou soupravou, lze ve většině případů použít i pro terapeutické účely.

Na našem pracovišti provádíme cytodepleční léčbu polycytemických pacientů jak venepunkční, tak léčebnou erythrocytaferézou na separátorech Haemonetics MCS+ s využitím dárcovského protokolu SDR, tedy dvojitou erythrocytaferézou. Cílem naší práce je vyhodnotit účinnost a vhodnost obou metod použitím retrospektivní analýzy dat.

MATERIÁL A METODIKA

Z období let 2001 až 2013 byl proveden sběr dat ze dvou pracovišť a to hematologické ambulance Ústřední vojenské nemocnice – Vojenské fakultní nemocnice Praha a hematologické ambulance Masarykovy městské nemocnice v Jilemnici.

Sběr dat a jejich zhodnocení bylo provedeno celkem u 44 pacientů léčených cytodepleční léčbou, z toho 33 mužů a 11 žen. Ve sledovaném období bylo u těchto pacientů provedeno celkem 364 výkonů, z toho 284 erythrocytaferéz a 80 sérií venepunkcí (průměrně 2,13 návštěv na jednu sérii). Věkové rozmezí pacientů léčených erythrocytaferézami bylo 33 až 79 let, s mediánem 64,5 let. U pacientů léčených venepunkcemi pak 39 až 88 let, s mediánem 69 let. Nejčastější diagnózou byla pravá polycytemie s počtem 26 pacientů, 17 pacientů mělo sekundární polycytemii a 1 pacient familiární erythrocytózu. Grafické znázornění počtu provedených cytodeplečních výkonů je na obrázku 1.

K cytodepleční léčbě u pravé polycytemie a familiárních polycytemií přistupujeme u hodnot $Ht > 0,50$, terapeutickou snahou je dosáhnout hodnotu $Ht < 0,45$.

U sekundárních polyglobulií indikujeme cytodepleční léčbu při hodnotách $Ht > 0,55$, s přihlédnutím k základnímu onemocnění a klinickému stavu pacienta. Dosažená hodnota Ht by neměla klesnout pod 0,50. U cyanotických vrozených vad by neměl Ht klesnout

pod 0,55, v tomto případě by byla cytodepleční léčba zahájena při vyšších hodnotách Ht .

Nejčastěji, zpravidla jako metodu první volby, indikujeme dvojitou erythrocytaferézu. Pouze u pacientů se špatným žilním přístupem nebo u pacientů polymorbidních, na základě individuálního posouzení lékařem, provádíme venepunkci.

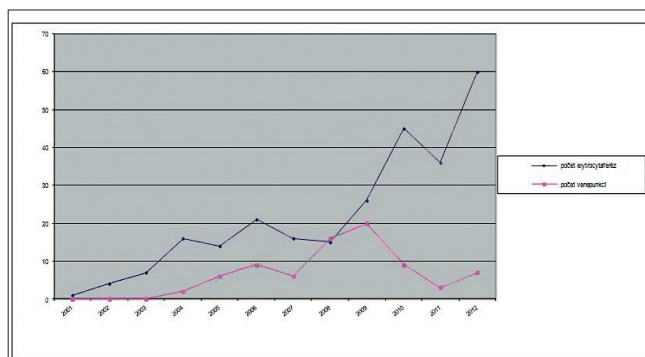
Pro statistickou analýzu dat a grafické znázornění výsledků studie byl použit program Statistica® (StatSoft, Tulsa, Oklahoma) pro systém Windows, verze 9. Byly stanoveny údaje deskriptivní statistiky, změny parametrů měřených v čase a normalita zjištěných dat pomocí QQ grafu (quantil-quantil graph) a Shapiro-Wilkovým testem. Data změřená před a po použití dané metody (venepunkce nebo erythrocytaferéza) byla testována pomocí Wilcoxonova párového testu, pokles jednotlivých parametrů pomocí testu Kolmogorov-Smirnov, oba na hladině významnosti 0,05. Ke grafickému znázornění dynamiky změn hladin Hb , Ht byl použit krabicový graf (box plot graph) s uvedením mediánů.

Postup provedení venepunkcí

Léčebné venepunkce na našem pracovišti provádíme jako standardní dárcovský odběr do jednovaku v podobě jednorázové odběrové soupravy (Single CPDA blood bag, Macopharma, Francie) a za pomoci odběrových vah Baxter Optimix V3 (Baxter corp., USA). Objem odebírané plné krve při jednom sezení je obvykle 450 ml, u pacientů s nižší hmotností nebo kardiovaskulární labilitou se snižuje až na 350 ml. Po ukončení odběru je podána substituce 400 ml 0,9% roztoku NaCl. Hodnoty krevního obrazu jsou kontrolovány vždy na začátku a na konci série venepunkcí, tj. před provedením první venepunkce a po poslední venepunkci v sérii. Venepunkce obvykle provádíme v sériích 2-3 odběrů v průběhu 1 týdne, tj. intervaly mezi dvěma odběry jsou 2-3 dny.

Postup provedení erythrocytaferéz

Na našem pracovišti používáme program pro dárcovské výkony, tzv. dvojitou erythrocytaferézu, k provedení terapeutické deplece erythrocytaferézou. Odběr je prováděn na separátorech Haemonetics MCS+ (Haemonetics corp., MA, USA) s použitím soupravy pro dvojitou erythrocytaferézu bez filtru LN 942 pro sběr 2 T.U. erythrocytů. Protokolová karta SDR-TAE umožňuje volbu protokolu SDR (Protokol pro „dárcovskou“ dvojitou erythrocytaferézu) nebo TAE (Protokol pro velkoobjemovou léčebnou erythrocytaferézu). Po volbě odpovídajícího protokolu se vybere varianta Program Single Donor Red Blood Cells /SDR a připojí vak se 150 ml antikoagulač-



Obr. 1 Počet provedených léčebných výkonů v letech 2001 až 2012.

ního roztoku CPD-50, na rozdíl od dárcovské erythrocytaferézy se na konci výkonu nepřidává aditivní roztok SAG-M (nastavení 0 ml SAG-M). Na hemokalkulátoru se nastaví výchozí hodnota hematokritu, pohlaví, výška, hmotnost a objem odebraného množství erythrocytů, automaticky se vypočte cílová hodnota hematokritu, dále je přednastaveno množství kompenzačního roztoku (na 400 ml odebraných erythrocytů 400 ml 0,9% roztoku NaCl). Odběr probíhá ve dvou cyklech a touto metodou lze získat maximálně 420 ml erythrocytů, popřípadě je možné nastavit menší množství.

VÝSLEDKY

Léčebné venepunkce

Od dubna 2004 do dubna 2013 jsme uskutečnili 80 sérií léčebných venepunkcí u 21 pacientů. Jednalo se o 14 pacientů s diagnózou pravé polycytemie, 6 pacientů se sekundární polycytemií a 1 pacient s familiární polycytemií. Léčebné venepunkce jsme prováděli sériově, v průměru 2,13 venepunkcí v jedné sérii.

Tab. 2 Užití léčebných venepunkcí.

	Odebraná plná krev v jedné sérii (ml) - Ø	Hb před venepunkcí (g/l) - Me	Ht před venepunkcí -Me	Hb po venepunkcí (g/l) - Me	Ht po venepunkcí -Me	Pokles Hb (g/l) - Me	Pokles Ht -Me	Interval mezi sériemi venepunkcí (dny) - Me	* Počet návštěv do roka - Me
Pravá polycytemie	775 (350-1350)	179,5 (151-213)	0,540 (0,464-0,620)	165,0 (142-197)	0,507 (0,466-0,585)	22,5 (6-36)	0,040 (0,002-0,115)	78 (7-985)	9,0 (1-7)
Sekundární polycytemie	1055,7 (400-1350)	180,0 (153-194)	0,525 (0,470-0,590)	153,0 (123-173)	0,449 (0,346-0,558)	22,5 (7-58)	0,062 (0,003-0,164)	148 (20-548)	5,8 (1-8)
Familiární polyglobulie	1050 (450-1350)	175,0 (159-220)	0,560 (0,500-0,670)	160,5 (150-188)	0,494 (0,464-0,570)	20,5 (5-32)	0,077 (0,025-0,106)	111 (4-272)	7,6 (3-7)
Celkem	914,6 (350-1350)	179 (151-220)	0,540 (0,464-0,670)	160 (123-197)	0,500 (0,346-0,585)	22,5 (5-58)	0,048 (0,002-0,164)	112 (4-985)	7,0 (1-8)

* Někteří pacienti byli v 1 roce léčení erythrocytaferézami i venepunkcemi.

Tab. 3 Užití léčebných erythrocytaferéz.

	Odebrané erythrocyty při jedné aferéze (ml) - Ø	Hb před aferézou (g/l) - Me	Ht před aferézou - Me	Hb po aferéze (g/l) - Me	Ht po aferéze -Me	Pokles Hb (g/l) -Me	Pokles Ht -Me	Interval mezi aferézami (dny) - Me	* Počet návštěv do roka - Me
Pravá polycytemie	416,6 (210-633)	174,0 (121-199)	0,540 (0,400-0,680)	150,0 (99-180)	0,465 (0,282-0,670)	22,0 (3-52)	0,071 (0-0,295)	103 (2-1943)	3,5 (1-7)
Sekundární polycytemie	413,6 (210-488)	180,0 (150-228)	0,540 (0,469-0,689)	156,0 (127-209)	0,469 (0,270-0,618)	24,0 (3-49)	0,069 (0-0,270)	97 (2-574)	3,8 (1-9)
Familiární polyglobulie	412,2 (378-450)	200,0 (164-222)	0,610 (0,505-0,660)	181,0 (154-210)	0,569 (0,475-0,650)	16,0 (8-43)	0,030 (0,002-0,113)	36 (5-448)	2,8 (1-6)
Celkem	415 (210-633)	178 (121-228)	0,540 (0,400-0,689)	154,0 (99-210)	0,470 (0,270-0,670)	23 (3-52)	0,069 (0-0,295)	98 (2-1943)	3,7 (1-9)

* Někteří pacienti byli v jednom roce léčení erythrocytaferézami i venepunkcemi.

Průměr celkového množství odebrané krve činil 914,6 ml (350-1350 ml) v jedné sérii. Medián výchozí hodnoty Hb byl 179 g/l (151-220 g/l) a dosažené hodnoty Hb 160 g/l (123-197 g/l). Výchozí hodnoty Ht měly medián 0,54 (0,46-0,67) a dosažené hodnoty Ht 0,50 (0,35-0,59). Medián poklesu Hb činil 22 g/l (5-58 g/l) a medián poklesu Ht 0,048 (0,002-0,164). Medián frekvence odběrů u těchto pacientů činil 112 dní (4-985 dní). Medián počtu provedených venepunkcí činil 7 výkonů / rok (1-8 odběrů za rok). Výsledky venepunkční léčby jsou shrnuty v tabulce 2.

Léčebné erythrocytaferézy

Od května 2001 do dubna 2013 bylo na našich pracovištích provedeno 284 léčebných erythrocytaferéz u 30 pacientů. Z toho u 17 pacientů s diagnózou pravé polycytemie, u 12 pacientů se sekundární polycytemií a 1 pacient s familiární polycytemií.

Jeden pacient s diagnózou familiární polycytemie cílových hodnot nedosáhl ani jednou léčebnou metodou. Důvodem byla špatná spolupráce pacienta.

U pacientů léčených erythrocytaferézami byl průměr odebraných erythrocytů 415 ml (210–633 ml). Medián výchozí hodnoty Hb byl 178 g/l (121–228 g/l) a dosažené hodnoty Hb 154 g/l (99–210 g/l). Medián výchozích hodnot Ht byl 0,54 (0,40–0,69), medián dosažených hodnot Ht 0,47 (0,27–0,67). Medián poklesu Hb činil 23 g/l (3–52 g/l) a medián poklesu Ht 0,07 (0–0,3). Medián frekvence odběrů u těchto pacientů byl 98 dní (2–1943 dní). Medián počtu provedených dvojitých erythrocytaferéz je 3,7 / rok (1–9 odběrů za rok). Výsledky této léčby shrnuje tabulka 3.

Vzhledem k minimálním odchylkám v množství odebraných erythrocytů u erythrocytaferézy a plné krve u venepunkce jsme užili metody výpočtu aritmetického průměru (\bar{x}), u ostatních sledovaných parametrů byly odchylky krajních hodnot výraznější (např. interval mezi odběry), proto byla použita pro výpočet statistická metoda mediánu.

Srovnání účinnosti dvojitě erythrocytaferézy a venepunkce

Pomocí Wilcoxonova párového testu ($p < 0,05$) byl zjištěn signifikantní rozdíl v hodnotách Hb i Ht před i po provedení cytodeplece oběma ze sledovaných metod ($p = 0,000$). Pokles těchto parametrů byl testován pomocí testu Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,05$) a signifikantní rozdíl mezi oběma metodami byl prokázán pouze u poklesu Ht = 0,025 ($p < 0,05$) – (viz obr. 2 a 3).

DISKUSE

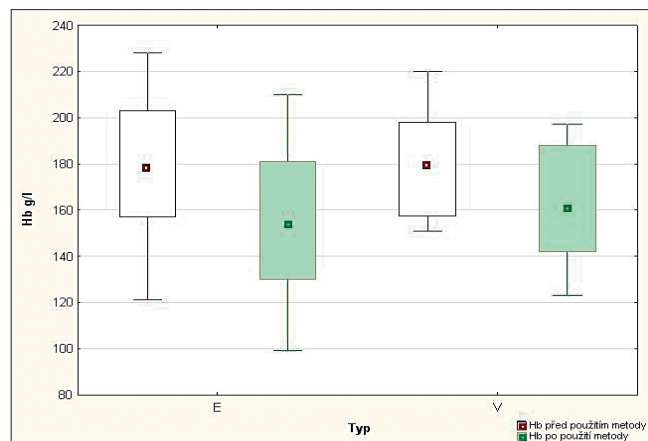
Cytodepleční terapie polyglobulií se provádí buď metodou venepunkce, nebo erythrocytaferézy. V obou

případech lze významně snížit zvýšenou hladinu hematokritu a tím i riziko možných cévních komplikací (1, 2, 8, 9, 14).

Venepunkce trvá cca 10 min. a její výhodou je technická nenáročnost. K dostatečnému snížení hematokritu se ale musí několikrát opakovat a zvyšuje se tedy celkový počet návštěv pacienta ve zdravotnickém zařízení. Přitom dochází ke ztrátě plazmatických bílkovin a všech krevních buněk. Je zde i větší riziko náhlého poklesu krevního tlaku (7, 14).

Erythrocytaferéza je vysoce účinná metoda, vhodná k řešení akutních stavů s vysokou hodnotou hematokritu a s tím spojeným rizikem vzniku trombózy, stejně tak ale k léčbě méně závažných stavů a léčbě udržovací. Na rozdíl od venepunkce nedochází k nárazovému poklesu krevního objemu ani ke ztrátám plazmatických proteinů, trombocytů a granulocytů, proto je považována za šetrnější. Nevýhodou je delší doba výkonu, která sama o sobě může být limitujícím faktorem pro starší a polymorbidní pacienty, nutnost dobrého žilního přístupu a riziko citrátové reakce. Vzácně se mohou vyskytnout i alergické reakce na použitý antikoagulační roztok (2, 7, 14, 15, 16).

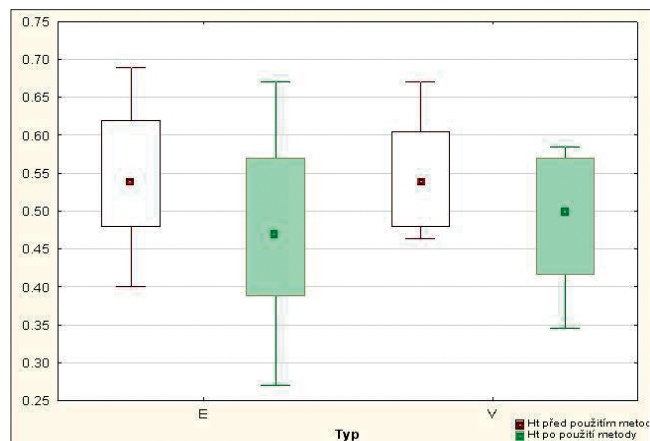
Cílem léčby je co nejrychlejší úleva pacientů a snížení rizika vyplývajícího ze základního onemocnění. Proto polycytemické pacienty indikujeme přednostně k aferetickým odběrům s přihlédnutím k dalším, výše uvedeným výhodám. U pacientů léčených venepunkcí se nám nepodařilo dosáhnout námi stanovených kritérií cílové hodnoty hematokritu, u pacientů léčených erythrocytaferetickou metodou jsou tato kritéria plněna poměrně spolehlivě (s lepšími výsledky u primárních polycytemií).



Obr. 2 Dynamika změn Hb dle použité metody venepunkce / erythrocytaferézy.*

E = dvojitá erythrocytaferéza
V = venepunkce

* střed medián; svorka max-min, boxplot 5–95 %



Obr. 3 Dynamika změn Ht dle použité metody venepunkce / erythrocytaferézy.*

E = dvojitá erythrocytaferéza
V = venepunkce

* střed medián; svorka max-min, boxplot 5–95 %

U těch pacientů, kde dárcovská dvojitá erythrocytaferéza protokolem SDR nevede k dostatečnému poklesu hemoglobinu a hematokritu nebo u pacientů s vysokou výchozí hodnotou hematokritu, lze zvýšit frekvenci dvojitých erythrocytaferéz nebo provádět léčebné erythrocytaferézy protokolem TAE, který umožňuje odebrat větší množství erythrocytů.

U rezistentních pacientů nebo u pacientů, kde z nej-různějších důvodů nelze cytolepeční metodu provést, je jako další alternativa zvažována cytoredukční léčba.

Materiálové náklady na provedení jedné terapeutické aferézy jsou řádově vyšší než náklady na provedení venepunkce. Proti tomu stojí ale její účinnost a nižší počet a frekvence výkonů.

ZÁVĚR

Provádění léčebné erythrocytaferézy metodou dvojitě erythrocytaferézy dárcovským protokolem SDR na separátoru Haemonetics MCS+ s odběrem 410–420 ml erythrocytů při jednom výkonu je u většiny pacientů s pravou i sekundární polycytemií plně dostačující k dosažení cílové hodnoty hematokritu. Metoda je navíc pro většinu pacientů komfortnější než léčebná venepunkce, přináší jim výraznější okamžitou úlevu a snižuje počet návštěv pacienta v nemocničním zařízení.

Dvojitá erythrocytaferéza se osvědčila jako vyhovující cytolepeční metoda, která rychle a bezpečně koriguje zvýšené hodnoty hematokritu.

V neposlední řadě se jedná o léčebnou metodu, která je ekonomicky výhodná, protože je podstatně méně nákladná než erythrocytaferéza prováděná speciálními soupravami pro léčebnou aferézu.

Podíl autorů na rukopisu

M. Bohoněk – hlavní autor

J. Hrabánek – podíl při psaní rukopisu

M. Kořánová – zpracování podkladů a literatury, podíl při psaní rukopisu

D. Kutáč – zpracování dat, podíl při psaní rukopisu

LITERATURA

1. McMullin MF, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia vera / erythrocytosis. *British Journal of Hematology* 2005; 130: 174-190.
2. Indrák K, Alušík Š. *Hematologie*. 1. vyd. Praha, Triton, 2006; Vnitřní lékařství, sv. 7:75-81, 149-153.
3. Dítě P. *Vnitřní lékařství*. 2. doplněné a přepracované vyd. Praha, Galén, 2007; 187-188, 224- 226.
4. Adam Z, Krejčí M. *Hematologie: přehled maligních hematologických*

nemocí. 2. doplněné a zcela přepracované vyd. Praha, Grada, 2008; 57-64.

5. Češka R, et al. *Interna*. 1. vyd. Praha, Triton, 2010; 675, 682-683.
6. Kučerová J, Horváthová M, Pospíšilová D, Divoký V. Vrožené polycytemie. *Transfúze hematol dnes* 2009; 4: 216-222.
7. Kissová J, Penka M. Myeloproliferativní neoplazie a myelodysplasticko / myeloproliferativní neoplazie. In: Penka M, Slavičková E. *Hematologie a transfúzní lékařství*. 1. vyd. Praha, Grada, 2011; 327-328.
8. Passamonti F. How to manage polycythemia vera. *Leukemia* 2011; 26: 870-874.
9. Schwarz M, Penka M, Campr V, et al. Diagnostika a léčba BCR/ABL-negativních myeloproliferativních onemocnění – principy a východiska doporučení CZEMP. *Vnitř Lék* 2011; 57(2): 189-213.
10. Pepkowitz S. Red Cell Exchange and Other Therapeutic Alterations of Red Cell Mass. In: McLeod BC, Price TH, Drew MJ, eds. *Apheresis: Principles and Practice*. Bethesda, MD: AABB Press, 1997; 366.
11. Szczeplorkowski ZM, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *Journal of Clinical Apheresis* 2010; 25: 83-177.
12. Pollari G, Antonini V, Izzo A, et al. The role of erythrocytapheresis in secondary erythrocytosis therapy. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 1999; 21: 353-355.
13. Vecchio S, Leonardo P, Musaraca V, D' Etoris AR, Geramicca W. A comparison of the results obtained with traditional phlebotomy and with therapeutic erythrocytapheresis in patients with erythrocytosis. *Blood transfusion* 2007; 5: 20-23.
14. Turek P., Řeháček V. Výroba transfúzních přípravků. Gašová Z. *Terapeutické aferézy*. In: Řeháček V, et al. *Transfúzní lékařství*. 1. vyd. Praha, Grada, 2013; 119-120.
15. Kaboth U, Rumor KW, Liersch T, Vehmeyer K, Krieter D, Kaboth W. Advantages of isovolemic large-volume erythrocytapheresis as a rapidly affective and long-lasting treatment modality for red blood cell depletion in patients with polycythemia vera. *Therapeutic Apheresis: Official Journal Of The International Society For Apheresis And The Japanese Society For Apheresis* 1997; 1: 131-4.
16. Procházková R. *Multikomponentní aferetické odběry krve*. 1. vyd. Brno, Tribun EU, 2009; 16.

Doručeno do redakce: 4. 7. 2013

Přijato po recenzi: 4. 12. 2013

pplk. MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.
 primář Oddělení hematologie
 a krevní transfúze
 Ústřední vojenská nemocnice –
 Vojenská fakultní nemocnice Praha
 U Vojenské nemocnice 1200
 169 02 Praha 6
 e-mail: milos.bohonek@uvm.cz