
SOUHRNNÉ PRÁCE • PŮVODNÍ PRÁCE • KAZUISTIKY

**Srovnání reálné ceny léčby chronické myeloidní leukemie nemyeloablativní transplantací krvetvorných buněk s hypotetickou terapií imatinibem (Glivec).
Zamyšlení nad velmi drahými medicínskými postupy**

Mayer J., Brychtová Y., Doubek M., Krejčí M., Vorlíček J.

Interní hematologická klinika FN Brno - Bohunice

Souhrn

Chronická myeloidní leukemie (CML) je onemocnění, u něhož je alogenní transplantace krvetvorných buněk stále považována za jedinou kurativní metodu. Starší práce, zabývající se transplantací, ale ve shodě ukazovaly také na vysokou frekvenci komplikací spojených s tímto zákrokem a na následná úmrtí. V poslední době se do terapie CML dostaly 2 nové léčebné přístupy: tzv. nemyeloablativní transplantace a imatinib. První je modifikací známých transplantačních postupů s cílem výrazně snížit jejich nežádoucí účinky, druhý, zcela nové léčivo, je založen na nejnovějších poznatcích o patogenezi CML na molekulární úrovni. Ani imatinib ale nedokáže eliminovat primární nádorové elementy. Oba postupy, byť diametrálně odlišné stran mechanismu a vedlejších účinků, mají jedno společné, a to je vysoká cena. V této práci autoři srovnali konkrétní reálné ceny transplantační léčby 20 pacientů (1. chronická fáze, režim busulfan, fludarabin a ATG Fresenius) s hypotetickými cenami léčby imatinibem těchto nemocných. Bylo uvažováno, že nemocní budou léčení imatinibem v běžné dávce 400 mg/den po dobu, která je stejná jako reálná doba sledování od transplantace.

Délka sledování kolísala od 3 do 82 měsíců. Dva nemocní zemřeli na nezvladatelnou GvHD. Celková cena transplantační léčby byla 45 991 020 Kč (medián: 2 197 948 Kč, průměr: 2 299 551 Kč). Dominantní složky nákladů byly hospitalizace, laboratorní vyšetření a ambulantní medikace. Celková cena hypotetické terapie imatinibem byla 58 629 488 Kč (medián: 2 235 844 Kč, průměr: 2 931 474 Kč). Zcela dominantní složku nákladů zde představoval vlastní lék imatinib. Cena terapie imatinibem byla vysoká zvláště u pacientů s delší dobou sledování a zdá se, že transplantační léčba začíná být finančně výhodná zhruba po 2 letech. Tato práce neměla za cíl řešit komplexní otázku indikace toho či onoho léčebného postupu. Ukázala však, že cena terapie je v rozhodovacím algoritmu také nesmírně významná. Autoři se domnívají, že u nově diagnostikovaných nemocných s CML v 1. chronické fázi s příbuzným dárce je alogenní transplantace krvetvorných buněk po nemyeloablativním postupu (busulfan, fludarabin a ATG Fresenius) stále velmi vhodnou léčebnou cestou.

Klíčová slova: imatinib, chronická myeloidní leukemie, transplantace kostní dřeně/periferních kmenových buněk, farmakoekonomika

Summary

Mayer J., Brychtová Y., Doubek M., Krejčí M., Vorlíček J.: Real cost of chronic myeloid leukemia treatment with nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation and comparison with cost of hypothetical imatinib treatment. What shall be considered in the cases of extremely costly medical procedures?

In chronic myeloid leukemia (CML), allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is still considered as the only curative procedure. However, older reports unanimously showed the high frequency of transplant-related complications and deaths. In recent years, 2 new treatments emerged: nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation and imatinib. The first one is a modification of well-known transplant principles with intention to lower their side effects. Imatinib, a completely new drug, has been discovered by harnessing the newest knowledge of CML molecular pathogenesis. However, imatinib is not able to satisfactorily eradicate all malignant cells. Both treatments options, albeit very different concerning the mechanism of action and side effects, have actually one common feature – high cost. In this work, the real transplant cost (1st chronic phase CML, conditioning with busulfan + fludarabine + ATG) was compared with hypothetical imatinib treatment (400 mg/day) in the same patients; the lengths of imatinib treatment corresponded to the follow-ups upon the transplantation (3-82 months). Two transplanted patients died from intractable GvHD. The total cost of transplantation treatment of all patients is 45 991 020 Kč (median: 2 197 948 Kč; mean: 2 299 551 Kč). The main cost burdens were hospitalizations, laboratory examinations, and outpatient drug treatment. The total cost of hypothetical imatinib treatment would be 58 629 488 Kč (median: 2 235 844 Kč; mean 2 931 474 Kč). The main cost burden was imatinib itself. Imatinib treatment would be especially high in patients who would have longer follow-up. It seems that transplantation treatment starts to be less expensive than imatinib after 2 years of follow-up. This work cannot answer the complex question of indication of either treatment option. It showed, however, that treatment cost is a very important parameter in the decision algorithm. The authors mean that in newly diagnosed 1st chronic phase CML patients with an HLA-identical family donor, the hematopoietic stem cell transplantation with a nonmyeloablative conditioning (busulfan + fludarabine + ATG) is still a very valid option.

Key words: imatinib, chronic myeloid leukemia, bone marrow/peripheral blood stem cell transplantation, pharmacoeconomics

Trans. Hemat. dnes, 12, 2006, No. 1, p. 6–13.

Úvod

Chronická myeloidní leukemie (CML) je mimořádně závažné maligní onemocnění krvetvorby, nicméně není velmi časté, ročně je v ČR diagnostikováno asi 140 nových případů. Jde o chorobu převážně středního a vyššího věku. Onemocnění bylo dlouho zcela neléčitelné. Od 50. let 20. století začala být k dispozici cytostatika (zprvu busulfan), později, v 80. letech, se do terapie zahrnul také interferon alfa. Onemocnění se tak stalo léčitelné, ale zůstávalo nevy léčitelné. O vývoji léčebných postupů již bylo u nás podrobněji nedávno referováno (1).

S rozvojem transplantací krvetvorných buněk (zprvu jen kostní dřeně), který začal v 70. letech 20. století, se v léčbě CML objevila metoda, která měla potenciál onemocnění vyléčit (2–8). Bohužel, transplantace však byly a jsou i nadále zatíženy rizikem závažných, potenciálně smrtelných komplikací.

Zcela nová situace v léčbě CML a v onkologii vůbec nastala po roce 2000. K dispozici je nový, necytostaticky působící preparát, imatinib mesylát. Tato látka byla vyvinuta na podkladě nyní již velmi hlubokých znalostí patogeneze CML a cíleně blokuje tyrozinkinázovou aktivitu patologického fúzního proteinu BCR-ABL, vzniklého díky chromozomální translokaci t(9;22), která je pro CML typická (1). První rozsáhlejší publikované výsledky terapie CML pomocí imatinibu jsou mimořádně nadějně (9, 10). Nicméně, ani tento lék nedokáže chorobu vyléčit, ovlivňuje časný následek chromozomální translokace, ne translokaci samu, a záhy po zahájení jeho používání byly popsány buňky na imatinib rezistentní (11).

Ani v oblasti transplantologie se vývoj nezastavil. Dnes je k dispozici spolehlivá diagnostika a účinná terapie cytomegaloviru (CMV). Byl poznán zásadní význam imunitně mediované reakce štěpu (transplantátu) proti leukemii (GvL, graft vs. leukemia effect), který vedl k zavedení metody podávání DLI (donor leukocyte infusion) jako mimořádně efektivní terapie relapsu choroby (12). Tyto poznatky nakonec vyústily v zavedení tzv. nemyeloablativních transplantací krvetvorných buněk, které mají mít daleko méně závažných vedlejších účinků, zejména akutních, než transplantace klasické, konvenční, myeloablativní (13–16).

Na našem pracovišti pracujeme s oběma moderními metodami léčby CML, jak s nemyeloablativními transplantacemi, o nichž jsme opakovaně referovali (17, 18), tak s imatinibem. Obě metody jsou v určitých případech mimořádně účinné, někdy ovšem ale i neúčinné, a obě jsou mimořádně drahé. Rozhodování, kdy kterou metodu použít, není jednoduché a jistě ještě dlouho nebude, neboť stále přibývají nové zásadní poznatky. Hledisko farmakoekonomické v tomto rozhodovacím procesu může sehrát významnou roli. Vzhledem k tomu, že této závažné problematice zatím bylo věnováno minimum pozornosti (19, 20), rozhodli jsme se farmakoekonomiku podrobněji studovat v konkrétních podmínkách úhrad zdravotní péče v ČR.

Materiál a metody

Jde o srovnání konkrétních cen transplantační léčby 20 pacientů s hypotetickými cenami léčby imatinibem týchž nemocných. Do této analýzy byli zahrnuti všichni pacienti s CML v první chronické fázi, kteří na naší klinice podstoupili transplantaci po nemyeloablativním režimu obsahujícím busulfan, fludarabin a ATG Fresenius (14). Údaje jsou ke 30. 5. 2005.

Transplantační léčba: Cena byla kalkulována počínaje prvním dnem hospitalizace, během níž byla provedena transplantace. V ceně je zahrnuta i cena transplantátu. Data byla získána z nemocničního informačního systému a po písemném souhlasu pacientů také z dat některých zdravotních pojišťoven. Ceny léků a výše úhrad odpovídaly platným metodikám doby, kdy byla zdravotní péče vykázána. Všechny léky, které nebyly zvláště účtovanými (ZÚL), byly z dokumentace nemocných také získány a doúčtovány. Byly uvažovány následující kategorie úhrad:

1. ošetřovací den, úhrada podle TISS skóre, kódy specializované hematologické léčby, další kódy, které je možné vykázat za hospitalizace
2. ZÚL (zvlášť účtovaná léčiva) za hospitalizace
3. běžně nevykazovaná medikace za hospitalizace
4. transfuzní přípravky + krevní deriváty za hospitalizace
5. extra náklady na vyhledání nepřibuzného dárce
6. vyžádaná péče (ambulantní i hospitalizační dohromady, nebylo možné oddělit)
7. laboratorní vyšetření (ambulantní i hospitalizační dohromady, nebylo možné oddělit) – biochemie, laboratorní hematologie,
8. molekulární biologie, cytogenetika, mikrobiologie, HLA vyšetření
9. klinická vyšetření (ambulantní kontroly, drobné výkony)
10. cena ambulantní medikace předepsané na recepty
11. suma nákladů na pacienta

Hypotetická léčba imatinibem: Bylo uvažováno, že nemocní budou léčeni imatinibem v běžné dávce 400 mg/den po dobu, která je stejná jako reálná doba sledování od transplantace. V pravidelných intervalech po 3 měsících byla uvažována určitá vyšetření, takže celková suma za roční terapii obsahovala:

- 12 balení léku Glivec kapsle 120 x 100 mg
 - 12krát kontrolní vyšetření hematologa
 - 12krát krevní obraz a diferenciální rozpočet
 - 2krát provedení sternální punkce (a s tím spjaté výkony)
 - 2krát vyšetření myelogramu, cytogenetické vyšetření
 - 4krát vyšetření molekulárně – biologické (kvantitativní PCR na *BCR-ABL*)
 - 4krát základní biochemické vyšetření
 - 1krát rentgenový snímek orgánů dutiny hrudní
 - 1krát sonografické vyšetření břicha (zvl. kvůli velikosti sleziny)
 - celkem náklady za 12 měsíců: 1 085 747 Kč/pacienta
- Kromě terapie imatinibem nebyla uvažována žádná další

terapie. Nejpodstatnější hypotetický předpoklad ovšem byl, že nemocní byli v dobrém klinickém stavu a s dobrou léčebnou odpovědí na imatinib, takže nevyžadovali žádné další terapeutické intervence.

Tab. 1. Základní charakteristika souboru transplantovaných pacientů.

Pacient	Pohlaví	Věk v době transplantace	Dárce	Současný stav nemocného	Délka sledování v měsících
1	F	56	sourozenec	žije	82
2	F	47	sourozenec	zemřela	22
3	F	47	sourozenec	žije	74
4	M	57	sourozenec	žije	69
5	F	52	sourozenec	žije	68
6	F	51	sourozenec	žije	67
7	M	45	sourozenec	žije	65
8	F	59	sourozenec	žije	53
9	M	53	sourozenec	žije	33
10	F	50	sourozenec	žije	27
11	M	56	sourozenec	žije	25
12	F	51	sourozenec	žije	24
13	M	46	sourozenec	žije	24
14	M	35	sourozenec	žije	12
15	M	56	sourozenec	žije	10
16	M	15	sourozenec	žije	9
17	F	41	sourozenec	žije	7
18	M	32	nepříbuzný	zemřel	5
19	F	50	sourozenec	žije	3
20	M	50	sourozenec	žije	3

Výsledky

Základní epidemiologická data jsou uvedena v tabulce 1. Z ní je patrné, že délka sledování nemocných byla poměrně variabilní, od 3 do 82 měsíců, a že z celé skupiny zemřeli jen 2 nemocní. Oba na absolutně nezládnutelnou GvHD (graft-versus-host disease), jedenkrát vzniklou po DLI, podruhé v souvislosti s vlastní transplantací.

Všechny další zásadní výsledky jsou uvedeny v tabulkách 2–5. Tabulka 2 shrnuje základní součásti celkových nákladů, jako jsou hospitalizace, náklady na transplantát, vyžádaná péče, laboratorní vyšetření, klinická vyšetření během ambulantního sledování a ambulantní medikace. Je vidět, že náklady na hospitalizace, laboratorní vyšetření a ambulantně podávanou medikaci jsou největší. Alogenní transplantace jsou velmi náročné na kvalitní laboratorní zázemí (zvláště sledování chimerismů, zbytkové choroby a oportunních infekcí) a také imunosupresiva a antimikrobiální preparáty jsou drahé. V některých případech nemocní dostávali po transplantaci pro molekulární relaps imatinib (celkem 6 pacientů), což náklady na ambulantní medikaci výrazně zvýšilo. Imatinib byl podáván všem těmto nemocným po transplantaci dohromady v celkové délce 52 měsíců (2–13 měsíců, u některých nemocných opakovaně), což činilo v nákladech cca 4,2 mil. Kč. DLI bylo podáno 8 nemocným, celkem 10 dávek.

Tabulka 3 blíže rozebírá některé složky nákladů na hospitalizace. Za zmínku stojí relativně nízké náklady na

Tab. 2. Rozbor celkových nákladů na jednotlivé alogenně transplantované pacienty. Náklady na transplantát - viz též **tab. 3.**

Pacient	Celková cena hospitalizací v Kč	Náklady na transplantát v Kč ¹	Vyžádaná péče v Kč (ambul.+hospit.)	Laboratorní vyšetření (ambul.+hospit.) v Kč ¹	Klinická ambulantní vyšetření v Kč	Cena ambulantní medikace v Kč	Celková cena léčby v Kč
1	521 584	45 191	10 258	651 572	15 113	547 230	1 790 950
2	944 687	94 722	8 388	250 771	2 024	63 138	1 363 730
3	587 292	57 593	3 816	305 824	4 211	43 335	1 002 072
4	1 007 396	59 979	12 479	741 311	8 373	911 206	2 740 743
5	782 538	57 161	13 332	642 425	7 316	875 550	2 378 322
6	769 185	108 775	20 984	477 393	10 797	185 664	1 572 797
7	698 836	64 805	8 131	516 499	8 552	180 121	1 476 944
8	944 057	94 632	28 488	893 106	24 394	345 610	2 330 286
9	1 039 819	95 583	190 678	1 218 754	44 368	283 400	2 872 601
10	1 135 117	82 246	30 847	1 059 840	11 774	775 760	3 095 584
11	756 208	109 469	3 557	616 101	7 974	113 485	1 606 795
12	1 346 383	62 094	22 187	874 515	8 401	843 633	3 157 211
13	585 799	93 664	10 266	647 663	6 465	189 673	1 533 530
14	1 101 362	56 971	14 893	1 163 503	6 708	160 209	2 503 647
15	957 700	95 857	37 184	840 722	6 388	895 401	2 833 252
16	811 199	74 443	1 458	961 564	5 435	211 511	2 065 610
17	709 760	99 760	24 709	683 894	3 589	178 696	1 700 409
18	3 438 526	1 221 100	91 034	581 918	3 404	502 284	5 838 266
19	553 037	² 19 708	3 178	197 414	1 229	35 009	809 576
20	2 515 359	49 799	45 883	693 337	102	14 217	3 318 697
suma	21 205 844	2 643 552	581 750	14 018 124	186 617	7 355 133	45 991 020
medián	877 628	78 345	14 113	667 733	7 012	200 592	2 197 948
průměr	1 060 292	132 178	29 088	700 906	9 331	367 757	2 299 551

¹zde jsou zahrnuty i některé náklady na dárce, které byly vykázaný na příjemce

²jediný transplantát kostní dřeně v celém souboru

Tab. 3. Rozbor některých nákladů za hospitalizace na jednotlivé alogenně transplantované pacienty.

Pacient	Ošetř. den, kód TISS, kód intenzivní hematol. péče, další kódy v Kč ¹	ZÚL v Kč ¹	Další medikace Kč ¹	Transfuzní přípravky + krevní deriváty v Kč	Celkové náklady v Kč
1	289 752	212 037	53 661	11 326	566 776
2	306 791	584 009	121 071	27 537	1 039 409
3	216 846	347 353	77 394	3 292	644 885
4	269 083	671 816	34 028	92 448	1 067 375
5	287 907	491 982	45 556	14 254	839 699
6	227 813	560 400	83 163	6 584	877 959
7	236 327	427 955	67 283	32 076	763 641
8	478 873	489 695	62 984	7 136	1 038 688
9	387 908	587 301	156 676	3 516	1 135 401
10	528 319	517 199	163 662	8 184	1 217 363
11	266 959	529 598	51 820	17 300	865 677
12	397 279	886 539	88 083	36 576	1 408 477
13	115 224	491 916	47 354	24 970	679 463
14	632 858	407 879	99 177	18 420	1 158 333
15	371 893	493 406	76 102	112 156	1 053 557
16	353 060	440 432	41 155	50 996	885 642
17	347 773	390 591	48 375	22 781	809 520
18	1 105 517	1 644 905	247 925	440 179	3 438 526
19	218 125	284 273	47 135	23 212	572 746
20	880 019	1 349 564	155 958	179 617	2 565 158
suma	7 918 324	11 808 850	1 768 562	1 132 560	22 628 296
medián	327 282	492 694	71 692	22 997	962 165
průměr	395 916	590 443	88 428	56 628	1 131 415

¹ zde jsou zahrnuty i některé náklady na dárce, které byly vykázány na příjemce

Tab. 4. Hypotetické náklady na terapii pacientů léčených místo transplantací imatinibem.

Pacient	Celková cena hospitalizací v Kč	Vyžádaná péče v Kč	Laboratorní vyšetření v Kč	Klinická ambulantní medikace v Kč	Cena ambulantní	Celková cena léčby v Kč
1	0	4 754	440 741	24 834	6 575 457	7 045 786
2	0	1 274	125 508	6 661	1 764 147	1 897 590
3	0	4 294	393 865	22 415	5 933 949	16 710 948
4	0	4 002	370 018	20 898	5 533 007	6 354 523
5	0	3 946	362 341	20 598	5 452 818	5 927 925
6	0	3 884	354 433	20 273	5 452 818	5 839 703
7	0	3 772	339 080	19 689	5 372 630	5 751 219
8	0	3 772	339 080	19 689	5 212 253	5 574 793
9	0	3 076	285 801	16 047	4 249 991	4 554 916
10	0	1 914	180 878	9 995	2 646 221	2 839 008
11	0	1 566	149 355	8 178	2 165 090	2 324 188
12	0	1 448	133 770	7 570	2 004 713	2 147 500
13	0	1 392	126 093	7 269	1 924 524	2 059 278
14	0	1 392	126 093	7 269	1 924 524	2 059 278
15	0	696	63 031	3 635	962 262	1 029 623
16	0	696	62 462	3 027	801 885	868 069
17	0	696	54 785	2 726	721 697	779 903
18	0	696	39 200	2 106	561 320	603 321
19	0	696	38 847	1 516	400 943	442 001
20	0	696	23 262	909	240 566	1 530 168
21	0	696	23 262	909	240 566	265 432
suma	0	41 585	3 692 824	206 523	54 688 557	58 629 488
medián	0	1 420	141 562	7 419	1 964 618	2 235 844
průměr	0	2 079	184 641	10 326	2 734 428	2 931 474

¹Náklady na terapii imatinibem, který by byl podáván až do ukončení sledování celého souboru, ne jen po dobu skutečného přežití nemocného po transplantaci.

Tab. 5. Rozbor celkových nákladů na jednotlivé alogenně transplantované pacienty během prvních 12 měsíců po transplantaci.

Pacient	Celková cena hospitalizací v Kč	Náklady na transplantát v Kč	Vyžádaná péče v Kč (ambul.+hospit.)	Laboratorní vyšetření (ambul.+hospit.) v Kč	Klinická ambulantní vyšetření v Kč	Cena ambulantní medikace v Kč	Celková cena léčby v Kč
1	518 568	45 191	8 090	134 610	1 110	187 483	895 053
2	478 025	94 722	8 388	250 771	2 024	63 138	897 068
3	584 322	57 593	1 875	111 282	1 116	39 303	795 491
4	1 001 580	59 979	3 135	270 963	2 628	223 060	1 561 346
5	782 538	57 161	4 066	158 913	2 700	129 669	1 135 047
6	766 341	108 775	25 078	353 981	2 329	39 219	1 295 722
7	698 836	64 805	1 859	269 815	3 219	117 128	1 155 662
8	915 396	94 632	19 845	400 603	17 566	218 169	1 666 210
9	811 332	95 583	29 466	515 869	20 934	64 420	1 537 604
10	1 135 117	82 246	27 180	771 116	6 472	388 894	2 411 024
11	756 208	109 469	3 557	499 562	5 906	94 924	1 469 626
12	573 225	62 094	22 187	626 894	5 999	356 808	1 647 207
13	585 799	93 664	8 749	509 184	3 356	180 908	1 381 659
14	1 101 362	56 971	14 893	1 163 503	6 708	160 209	2 503 647
18	3 438 526	1 221 100	91 034	581 918	3 404	502 284	5 838 266
suma	14 147 176	2 303 984	269 402	6 618 984	85 472	2 765 616	26 190 633
medián	766 341	82 246	8 749	400 603	3 356	160 209	1 469 626
průměr	943 145	153 599	17 960	441 266	5 698	184 374	1 746 042

Tab. 6. Shrnutí některých dat z tabulek 1–5 pro lepší ilustraci nákladů obou léčebných modalit.

Pacient	Celková cena transplantační léčby v Kč	Celková cena transplantační léčby v Kč během prvních 12 měsíců	Celková cena hypotetické léčby imatinibem v Kč	Délka sledování v měsících
1	1 790 950	895 053	7 045 786 1 897 590	82
2	1 363 730	897 068	¹ 6 710 948	22
3	1 002 072	795 491	6 354 523	74
4	2 740 743	1 561 346	5 927 925	69
5	2 378 322	1 135 047	5 839 703	68
6	1 572 797	1 295 722	5 751 219	67
7	1 476 944	1 155 662	5 574 793	65
8	2 330 286	1 666 210	4 554 916	53
9	2 872 601	1 537 604	2 839 008	33
10	3 095 584	2 411 024	2 324 188	27
11	1 606 795	1 469 626	2 147 500	25
12	3 157 211	1 647 207	2 059 278	24
13	1 533 530	1 381 659	2 059 278	24
14	2 503 647	2 503 647	1 029 623	12
15	2 833 252	-	868 069	10
16	2 065 610	-	779 903	9
17	1 700 409	-	603 321 442 001	7
18	5 838 266	5 838 266	¹ 530 168	5
19	809 576	-	265 432	3
20	3 318 697	-	265 432	3
suma	45 991 020	26 190 633	58 629 488	-
medián	2 197 948	1 469 626	2 235 844	-
průměr	2 299 551	1 746 042	2 931 474	-

¹ Náklady na terapii imatinibem, který by byl podáván až do ukončení sledování celého souboru, ne jen po dobu skutečného přežití nemocného po transplantaci.

transfuzní přípravky a krevní deriváty, což je dáno poměrně malou toxicitou nemyeloablativního režimu.

Tabulka 4 shrnuje hypotetické náklady na terapii imatinibem. Je jasné, že čím delší by byla doba sledování,

tím vyšší by byly náklady na terapii.

Tabulka 5 je podobná jako tabulka 2, ale všímá si jen období prvního roku po transplantaci.

Tabulka 6 potom shrnuje ještě jednou některá význam-

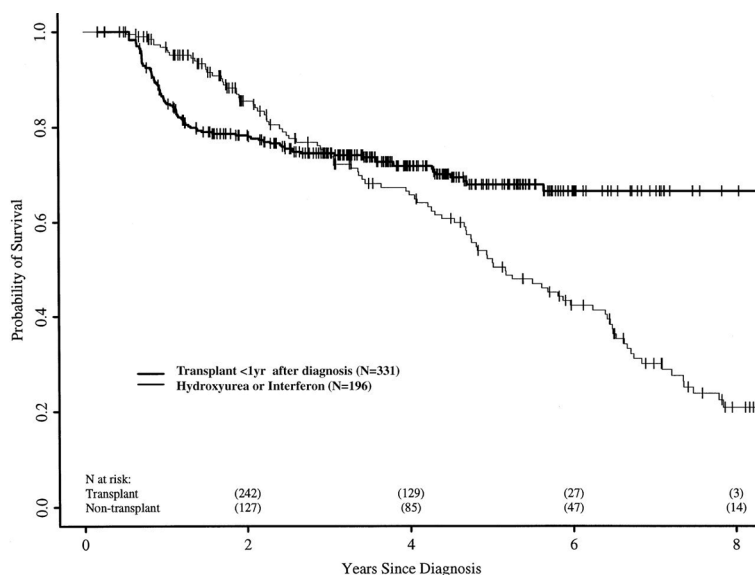
ná data z tabulek 1–5. Je evidentní, že celkové hypotetické náklady na terapii imatinibem jsou vyšší, než reálné náklady na transplantaci. Byly by ještě vyšší, kdyby pacientka č. 2 nezemřela 22 měsíců po transplantaci. Tato nemocná ale pro řadu logistických obtíží nebyla zavčas léčena v době molekulárního relapsu a k terapii se bohužel přistoupilo až v době rozvinutého hematologického relapsu. Nemocný č. 18 prodělal po alogenní transplantaci od nepříbuzného dárce mimořádně závažné a nezvladatelné komplikace, které nebyly vidět u žádného pacienta po transplantaci od příbuzného dárce, a proto byly náklady na jeho léčbu zcela výjimečné. Z tabulky je patrné, že transplantační léčba se začíná finančně „vyplácet“ zhruba po 2 letech od jejího provedení.

U 12 nemocných, kteří přežívají po transplantaci déle než 12 měsíců, byl vyhodnocen aktuální celkový stav. Tři nemocní mají skóre podle Karnofskyho 100, 3 mají skóre 90 a 6 má skóre 80. Čtyři nemocní pracují, ostatní jsou ve starobním, nebo invalidním důchodě. Z nich ale 3 byli v důchodě již před transplantací. Otázka invalidního důchodu je ale komplikovanější a nesouvisí vždy s fyzickou nebo psychickou reálnou neschopností pacienta pracovat.

Diskuse

První transplantace pro CML byly provedeny na konci 70. a začátkem 80. let 20. století. Zcela první zpráva je z r. 1978 ze Seattle (2). Autoři popisují 14 pacientů, 10 z nich bylo v blastické krizi. Transplantace (po cyklofosfamidů a celotělovém ozáření, TBI - total body irradiation) byly provázeny závažnými komplikacemi, jako je selhání transplantátu, intersticiální pneumonie a GvHD (graft versus host disease). Medián přežití byl 43 dnů. Následující práce z téhož pracoviště ale ukázala, že vysoce dávkovaná chemo-radioterapie dokáže účinně eradikovat maligní klon (3). Autoři popisují úspěšné transplantace u 4 pacientů s CML, kteří ale dostali transplantát od identických dvojčat. Tím byly eliminovány všechny závažné imunologické komplikace transplantace. Všechny další práce ukázaly, že transplantace má u CML jednoznačně kurativní potenciál, ale že je zatížena značným procentem závažných komplikací, které nezřídka, bohužel, vedou i k úmrtí nemocných. Ukázalo se také, že výsledky transplantací jsou nejlepší, jestliže je transplantace provedena v časně fázi choroby, a definovaly se i další rizikové faktory (21). Na podkladě analýzy velkého množství dat bylo možné zkalkulovat skóre rizika pro alogenní transplantaci po klasickém konvenčním myeloablativním přípravném režimu (22). Přežití v 5 letech a mortalita spjatá s transplantací kolísaly od 18 % do 72 % (přežití) a od 73 % do 20 % (mortalita) v závislosti na počtu jednoduchých rizikových faktorů, jako: dárce příbuzný či nepří-

buzný, stav choroby, věk pacienta, pohlaví dárce a příjemce a doba od diagnózy do transplantace. I nemocní, kteří dlouhodobě přežívají, jsou však ve stálém riziku i velmi pozdních relapsů a mohou mít řadu dalších zdravotních problémů, i když jejich celkový zdravotní stav není špatný (23, 24). Všechna tato závažná data a dostupnost jiné, tehdy již dosti účinné netransplantační terapie založené na interferonu alfa vedly k opakovaným úvahám o tom, který léčebný postup kdy zvolit. Tato otázka není vyřešena dodnes. Ukazovalo se, že pozitivní efekt transplantace na přežití se objevuje až po několika letech, poněvadž ze začátku převažuje vyšší časná mortalita spjatá s transplantací (25) (obr. 1). Doba, kdy tento pozitivní efekt začíná převažovat, je poměrně variabilní a závisí na rizikových faktorech pro konvenční léčbu a pro léčbu transplantační.



Obr. 1. Přežití nemocných po konvenční alogenní transplantaci kostní dřeně oproti netransplantační léčbě. Doba, kdy tento pozitivní efekt začíná převažovat, je poměrně variabilní a závisí na rizikových faktorech pro konvenční léčbu a pro léčbu transplantační (data nejsou ukázána). Podle Gale et al., Blood 1998; 91: 1810-1819.

Chronická myeloidní leukemie je choroba, která je pravděpodobně nejsenzitivnější k imunitně zprostředkovanému efektu GvL (26). To vedlo k vývoji nemyeloablativních režimů, kdy předtransplantační chemoradioterapie má sníženou intenzitu a tedy i akutní toxicitu. Důraz je potom kladen na GvL (15). První publikované výsledky u CML jsou velmi nadějně. Or et al. (16) udávají nulovou transplantační mortalitu do dne 100 a pouze 3 následná úmrtí ze 24 pacientů pro komplikace GvHD. Naše výsledky jsou velmi podobné (17, 18). Ze 20 pacientů pouze 2 úmrtí pro těžkou GvHD. Data, která by ukazovala srovnání nemyeloablativních režimů s netransplantačními postupy, ale zatím nejsou k dispozici. Není také jisté, jak se mohou lišit různé nemyeloablativní režimy. Z našich zkušeností také vyplývá, že kolem 50 % pacientů po nemyeloablativní transplantaci vyžaduje další následnou antileukemickou intervenci, převážně pro molekulární relapsy nebo primární nedosažení molekulární remise choroby (18).

Novou dimenzi v terapii CML představuje imatinib. Na podkladě velké randomizované studie, srovnávající imatinib a kombinaci interferon alfa+cytarabin se ukázalo, že imatinib vede k daleko hlubšímu potlačení maligního klonu. Pokles transkriptu BCR-ABL o více než 3 log byl pozorován u 39 % nemocných léčených imatinibem, ale jen u 2 % nemocných léčených kombinovanou terapií. Přitom tento pokles byl sdružen s vynikajícím přežitím bez známek choroby (9). Problém je ale ten, že ani imatinib nevede ke kompletním molekulárním remisím a k dlouhodobé eradikaci maligního klonu.

Udělat nějaký naprosto jasný a jednoznačný závěr, jak má být dnes léčen nemocný s CML, není vůbec jednoduché a pravděpodobně to ani není možné. Hlavní problém je ten, že data dozrávají pomalu a přitom se stále objevují nová fakta, která vypadají nadějně, ale na zralejší data se zase musí čekat další čas. Transplantace přitom vůči imatinibu nestojí v jasném vylučujícím se protikladu. Někteří nemocní s relapsem choroby po transplantaci mohou být léčeni imatinibem a na druhé straně, pacientům s nedostačnou odpovědí na imatinib může být nabídnuta transplantace (27, 28). Transplantační terapie se stále zdokonaluje, zkvalitňuje se výběr nepřibuzných dárců s pokračujícími novými metodami v HLA typizaci a objevují se nová imunopresiva pro profylaxi a terapii GvHD. Nyní jsou ale také ve vývoji další molekuly s necytostatickým, imatinibu podobným, nebo i odlišným mechanismem účinku, což skýtá naději na překonání rezistence na imatinib, nebo dokonce na hlubší potlačení nádorového klonu (29, 30). Na obzoru je i zcela nová možnost, vakcinace peptidem derivovaným z onkogenu BCR-ABL (31). V neposlední řadě je nutné vzít v potaz i kvalitu života. Data srovnávající imatinib a transplantační léčbu nejsou. Srovnání imatinibu a kombinované terapie interferon alfa+cytarabin vyznělo jednoznačně ve prospěch imatinibu (32). Vzhledem k nezanedbatelným problémům, které představuje i nemyeloablativní transplantace, se lze domnívat, že i zde by byl imatinib, minimálně v časnějším období, favorizován.

Finanční aspekty jakékoliv terapie jsou zcela zásadní. V případě tak komplexního problému, jako je volba zcela odlišných druhů terapie, s diametrálně odlišnými vedlejšími účinky a s možným odlišným průběhem, byť dopředu obtížně predikovatelným, je nutné finanční aspekt také jednoznačně zařadit do rozhodovacích algoritmů. Terapii CML je z tohoto úhlu pohledu věnováno jen několik prací a speciálně imatinibu ještě méně (19, 20). Obě práce vycházely z publikovaných dat v odborné literatuře a celou situaci pouze modelovaly. První práce si všímá více srovnání imatinibu a interferonu alfa nebo hydroxyurey. Skrepnek a Ballard (20) provedli teoretické srovnání ceny terapie imatinibem a transplantací křevetvorných buněk od nepřibuzného dárce pro první 2 roky. Za této situace vyšel imatinib ve srovnání s transplantací finančně výhodnější. Autoři však zdůrazňují, že se jedná pouze o první 2 roky. Je potřeba ale také zdůraznit, že pro výpočty „cost:efficacy ratio“ a další kalkulace autoři použili pro „efficacy“ transplantace poměrně nízkou hodnotu, 0,44 (0 = úmrtí, 1 = přežití), kdežto imatinib měl tuto hodnotu 0,91. Naše práce

zvolila zcela odlišný přístup, byť určitým způsobem simplifikovaný. Vzala v úvahu zcela reálná data transplantovaných pacientů (dominantně ale od příbuzných dárců) a srovnala je s hypotetickými ideálními náklady na terapii imatinibem. Ideálními v tom smyslu, že pacienti léčení imatinibem byli stabilní a s dobrou odpovědí na léčbu. Z našich dat se zdá, že terapie transplantační začíná být z finančního hlediska ve výhodě zhruba po 2 letech, alespoň v systému současných úhrad českého zdravotnictví. Kumulace vysokých nákladů v časném období po transplantaci je logický a zřejmě všeobecný fenomén. Podobná data byla také publikována pro transplantace pro CML a nepřibuzné dárce. Ve studii, kterou publikovali Lee et al. (33), byly potransplantační náklady vysoké do 18 měsíce, poté klesaly a plató se objevilo kolem 3. roku. Léčba pacientů, kteří do 6 měsíců po transplantaci zemřeli, byla podstatně dražší než u těch, kteří toto období přežili. Současné stanovisko k indikacím transplantací u pacientů s CML není jednoznačné. Na toto téma existuje řada prací a rámcových doporučení (34–36). V úvahu se bere rizikovitost nemocného stran základní choroby, stran transplantace, dostupnost dárce a často také reakce na úvodní terapii imatinibem. Na podkladě našich prezentovaných dat a také na podkladě našich výsledků s nemyeloablativními režimy se domníváme, že tento typ transplantace je stále velmi vhodný i jako úvodní léčebná metoda, zvl. tam, kde je dostupný dárce – sourozenec.

Poděkování

Autoři by rádi poděkovali za spolupráci při obstarávání ekonomických dat pí Dozřabové, administrativní pracovníci kliniky, sestře Buchtové, pracovníkům Odd. zdravotních pojišťoven FN Brno a pracovníkům zdravotních pojišťoven spolupracujících na získávání dat.

Literatura

1. **Mayer J.** Chronická myeloidní leukemie jako model moderní necytostatické léčby maligních chorob. Od Virchowa po STI 571. Vnitřní lék 2002; 48: 45-49.
2. **Doney K, Buckner CD, Sale GE, et al.** Treatment of chronic granulocytic leukemia by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation. Exp Hematol 1978; 6: 738-747.
3. **Fefer A, Cheever MA, Thomas ED, et al.** Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from a identical twin. N Engl J Med 1979; 300: 333-337.
4. **Champlin R, Ho W, Arenson E, Gale RP.** Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic or accelerated phase. Blood 1982; 60: 1038-1041.
5. **Clift RA, Thomas ED, Fefer A, et al.** Treatment of chronic granulocytic leukaemia in chronic phase by allogeneic marrow transplantation. Lancet September 1982; 18: 621-623.
6. **Goldman JM, McCarthy DM, Hows JM, et al.** Marrow transplantation for patients in the chronic phase of chronic granulocytic leukaemia. Lancet September 1982; 18: 623-625.
7. **McGlave PB, Kim TH, Hurd DD, et al.** Successful allogeneic bone marrow transplantation for patients in the accelerated phase of chronic granulocytic leukaemia. Lancet September 1982; 18: 625-627.

8. **Speck B, Gratwohl A, Nissen C, et al.** Allogeneic marrow transplantation for chronic granulocytic leukemia. *Blut* 1982; 45: 237-142.
9. **Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al.** Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 249: 1423-1432.
10. **O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al.** Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994-1004.
11. **Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al.** Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation of amplification. *Science* 2001; 293: 876-880.
12. **Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, et al.** Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 12: 2462-2465.
13. **Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al.** Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756-763.
14. **Mayer J, Krahulová M, Kořístek Z, et al.** Alogenní transplantace periferních kmenových buněk po nemyeloablativním režimu. První zkušenosti. *Čas lék čes* 1999; 138: 624-627.
15. **Mayer J.** Co jsou to nemyeloablativní transplantace krvetvorných buněk? *Vnitřní lék* 2001; 47(Suppl.): 29-33.
16. **Or R, Shapira MY, Resnick I, et al.** Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Blood* 2003; 101: 441-445.
17. **Doubek M, Krejčí M, Vítek A, et al.** Reduced intensity allografting for chronic myeloid leukemia in the first chronic phase. *Hematol J* 2004; 5(Suppl. 2): abstract No 609.
18. **Krejčí M, Doubek M, Brychtová Y, et al.** Is nonmyeloablative transplant sufficient to cure chronic myeloid leukemia? *Haematologica* 2005; 90(Suppl. 2): abstract No 0526.
19. **Dalziel K, Round A, Stein K, et al.** Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assessm* 2004; 8: 1-8.
20. **Skrepnek GH, Ballard EE.** Cost-efficacy of imatinib versus allogeneic bone marrow transplantation with matched unrelated donor in the treatment of chronic myelogenous leukemia: a decision-analytic approach. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 325-334.
21. **Thomas ED, Clift RA, Fefer A, et al.** Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1986; 104: 455-163.
22. **Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al.** Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352: 1087-1093.
23. **Baker KS, Gurney JG, Ness KK, et al.** Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from Bone marrow transplant survivor study. *Blood* 2004; 104: 1898-1906.
24. **Goldman JM, Rizzo JD, Sobocinski KA, et al.** Long term outcome after allogeneic stem cell transplantation from CML. *Hematol J* 2004; 5(Suppl. 2): abstract No 266.
25. **Gale RP, Hehlmann R, Zhang M-J, et al.** Survival with bone marrow transplantation versus hydroxyurea or interferon for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1998; 91: 1810-1819.
26. **Collins RH, Shpilberg O, Drobyski WR, et al.** Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1997; 15: 433-444.
27. **Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, et al.** Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2003; 17: 1707-1712.
28. **Weisser M, Ledderose G, Schmid C, et al.** Cytogenetic response to pre-transplant imatinib therapy has significant impact on the outcome of CML patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(Suppl. 2): abstract No P797.
29. **Hochhaus A, La Rosée P.** Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* 2004; 18: 1321-1331.
30. **Martinelli G, Soverini S, Rosti G, et al.** New tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2005; 90: 534-541.
31. **Bocchia M, Gentili S, Abruzzese E, et al.** Effect of a p210 multipeptide vaccine associated with imatinib or interferon in patients with chronic myeloid leukaemia and persistent residual disease: a multicentre observational trial. *Lancet* 2005; 365: 631-632.
32. **Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, et al.** Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2138-2146.
33. **Lee SJ, Anasetti C, Kuntz KM, et al.** The cost and cost-effectiveness of unrelated donor bone marrow transplantation for chronic phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1998; 92: 4047-4052.
34. **Hehlmann R.** Current CML therapy: progress and dilemma. *Leukemia* 2003; 17: 1010-1012.
35. **Maziars RT, Mauro MJ.** Transplantation for chronic myelogenous leukemia: yes, no, maybe so... an Oregon perspective. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 459-469.
36. **Radich JP, Olavarria E, Apperley JF.** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004; 18: 685-702.

Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.
 Interní hematologická klinika
 Fakultní nemocnice Brno
 Jihlavská 20
 625 00 Brno
 e-mail: mayerj@fnbrno.cz

Došlo do redakce: 12. 12. 2005
 Přijato: 5. 1. 2006

Errata

V informaci pana profesora Bláhy o ESFH meetingu v roce 2006 (Transfuzie a hematologie *dnes* 2005; 11(4): 181) byl omylem uveden chybný název příspěvku. Správný název informace je „Novinky v hemaferéze“. Meeting se samozřejmě nekoná v Praze, ale ve švédském městě Umea. Doplňujeme také internetové stránky této akce, jejichž název tiskařský šotek utajil: www.esfh.org. Panu profesorovi Bláhovi se tímto omlouváme.