

Výběr z tisku a zprávy o knihách

Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy

Daniel M. Witt, Thomas Delate, Nathan P. Clark, et al. on behalf of the Warfarin Associated Research Projects and other EnDeavors (WARPED) Consortium

Kaiser Permanente Colorado Clinical Pharmacy Anticoagulation Service, Lafayette; University of Colorado School of Pharmacy, Denver; McMaster University, Hamilton, ON; University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque; University of Insubria, Varese, Italy; Boston University School of Medicine, MA

Blood, 30 July 2009, Vol. 114, Number 5, pp. 952 - 956

Warfarin je účinná látka pro primární a sekundární prevenci jak arteriálních, tak žilních tromboembolických chorob. Variabilní odpověď na dávku a úzký terapeutický index vyžadují periodický monitoring mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Cílové pásmo INR od 2,0 do 3,0 nebo 2,5 do 3,5 se doporučuje pro většinu indikací, protože hodnoty v rámci tohoto pásma nejlépe zajišťují jak redukci vzniku trombózy, tak předcházení krvácivým komplikacím (Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition), Chest 2008; 133:160-198). Mnoho studií se věnovalo optimální cílové intenzitě antikoagulace, málo studií se však zabývalo optimální frekvencí kontrolních vyšetření. Současné směrnice předpokládají časový interval nepřesahující 4 týdny. Toto doporučení však není založeno na průkazu. Vychází z rutinní klinické praxe a názoru expertů. Nedořešená je otázka méně častého monitorování INR u pacientů s dlouhodobě stabilními hodnotami (hodnoty jen v rámci doporučeného pásma).

Práce je proto zaměřena: 1. na identifikaci podskupiny pacientů s velmi stabilními hodnotami INR v terapeutickém pásmu, 2. na srovnání rizika nežádoucích příhod spojených s antikoagulační léčbou u těchto pacientů s pacienty bez takto striktně stanovené kontroly INR, 3. na charakteristiku pacientů s dlouhodobou stabilitou INR.

Jde o retrospektivní longitudinální studii velkého souboru pacientů v rámci integrovaného zdravotnického systému KPCO, který zajišťuje služby více než 480 000 členům v metropolitní oblasti Denver-Boulder. Kontrolu antikoagulační léčby zajišťuje centralizovaná služba CPAS (Clinical Pharmacy Anticoagulation Service). Algoritmus dávkování během studie stanovil maximální interval povolávání ke kontrole na 6 týdnů. Do studie byli zařazeni pacienti, u kterých antikoagulační léčba trvala víc než 90 dní, byli starší než 18 roků a terapie Warfarinem pokračovala po dobu 6 měsíců sledování. Jako stabilní byli definováni ti, kteří měli všechny hodnoty INR ve striktně stanoveném terapeutickém pásmu v prvním identifikovatelném kontinuálním období 6 měsíců. Ve srovnávané skupině byli ti pacienti, kteří neměli žádné kontinuální 6měsíční období, kdy všechny hodnoty INR byly v terapeutickém pásmu. Aby zajistili minimální stan-

dard compliance s monitorováním INR, prováděli alespoň jedno stanovení INR každých 8 týdnů. Variabilní faktory pro tuto analýzu zahrnovaly primární indikaci k léčbě warfarinem (fibrilaci síní, žilní tromboembolismus, chlopňovou srdeční vadu, ostatní), věk při zahájení doby sledování, pohlaví, cílové INR, trvání terapie warfarinem a hodnoty INR. Zaznamenávány byly také specifické faktory, které by mohly hrát roli při vzniku komplikací vázaných na antikoagulační léčbu: diabetes mellitus, hypertenze, srdeční selhání, předchozí žilní trombóza, krvácení nebo mozková příhoda, rakovina, terapie estrogeny. Tyto faktory byly považovány za přítomné, když byly identifikovány ve 180 dnech před zahájením sledovaného období; podávání preparátů obsahujících estrogeny v 90 dnech před zahájením období sledování. Jako tromboembolické komplikace byly počítány: jakákoliv žilní trombóza, plicní embolie, mozková cévní příhoda, transienční ischemická příhoda, systémové embolie nebo trombóza srdeční chlopně. Krvácivé komplikace zahrnovaly intrakraniální krvácení, GIT krvácení, hematomy, plicní krvácení, epistaxi a hematurii. Statistická analýza byla provedena klasickými metodami.

Výsledky: Byla prohlédnuta dokumentace od 7686 pacientů. Z nich 6073 pacientů mělo období, kdy INR byl měřen každých 8 týdnů po dobu alespoň 6 měsíců. Stabilní skupinu tvořilo 2504 pacientů s hodnotami INR v požadovaném pásmu při všech stanoveních. Ve srovnávané skupině bylo 3569 pacientů, u nichž alespoň jedno vyšetření INR bylo mimo požadovaného referenčního pásma. Stabilní pacienti byli starší než pacienti ve srovnávané skupině a měli cílovou hodnotu INR 2,5 při podávání warfarinu při fibrilaci síní, ale cílovou hodnotu INR 3,0 nebo vyšší při warfarinu podávaném po náhradě srdeční chlopně, při současném onemocnění diabetem mellitus, při srdečním selhání, po předchozí žilní trombóze nebo při souběžné terapii estrogeny. Rozdíly v trvání léčby warfarinem před zařazením do studie nebyly statisticky významné.

Podíl nežádoucích příhod v souvislosti s antikoagulační terapií (tromboembolismus, krvácení, úmrtí): podíl krvácivých komplikací byl vyšší ve srovnávané skupině v porovnání se skupinou se stabilním INR ($P < 0,05$). Kombinované komplikace krvácivé nebo tromboembolické se vyskytly pravděpodobněji u pacientů ve srovnávané skupině ($P < 0,001$). Pacienti ve srovnávané skupině

také pravděpodobněji vyžadovali společné podávání heparinu nebo heparinu o nízké molekulární hmotnosti ($P < 0,001$). Celková mortalita byla vyšší ve srovnávané skupině ($P < 0,01$), ale rozdíl v mortalitě vázané na antikoagulační terapii nebyl statisticky významný. Signifikantními faktory pro predikci stability hodnot INR byly: věk nad 70 let, nepřítomnost současného diabetu, srdečního selhání nebo současná terapie estrogény. Stabilní pacienti měli menší pravděpodobnost cílové hodnoty INR 3,0 a vyšší a také zvýšené zátěže chronickými chorobami.

Autoři práce považují za důležité, že pacienti s dlouhodobě stabilními hodnotami mohou být adekvátně léčeni s méně častým monitorováním INR, možná každých 8 týdnů. Prodloužení intervalu povolávání ke kontrolám by mohlo redukovat náklady a zvýšit compliance pacienta bez rizika krvácení nebo trombózy. Nejvíce překvapilo zjištění, že věk přes 70 roků predikuje dlouhodobou stabilitu INR. To však bude nutné ověřit dalšími studiemi. Tato studie se opírá o velký počet pacientů a podrobné klinické a laboratorní hodnocení. Autoři uvádějí v diskusi některé limitace. Studie je retrospektivní a opírá se

o údaje administrativních databází a lékařských záznamů. Do klinického rozhodovacího procesu nebyly zahrnuty všechny variabilní faktory. Zvláště mohou chybět údaje o poskytování péče mimo spolupracující instituce. Častější monitorování INR bude také nutné při nových souběžných onemocněních a medikacích, které by mohly ovlivnit hodnoty INR. Autoři také souhlasí s názory jiných, že intervaly kontrol INR mají být „šity na míru“ individuálně podle poslední kontroly, spíše než podle minimální frekvence, jako jsou 4 týdny (Rose AJ, et al. *Warfarin for atrial fibrillation in community-based practise*. *J Tromb Haemost* 2009; 7: 94-101). Souhlasí proto s tím, že jejich zjištění je třeba potvrdit budoucím prospektivním hodnocením. Zvláště by prospektivní studie měla být zaměřena na pacienty s chronickou antikoagulační léčbou a po průběhu stabilního období na postupné prodloužování intervalu mezi kontrolami INR až na 8 týdnů, možná až 12 týdnů při stabilních hodnotách INR a v přítomnosti faktorů predikujících dlouhodobou stabilitu INR.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

Long-term survival in Waldenström macroglobulinemia: 10-years follow-up of Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S9003

Madhav V. Dhodapkar, Antje Hoering, Morie A. Gertz, et al.

Section of Hematology and Yale Cancer Center, Yale University, New Haven, CT; Cancer Research and Biostatistics, Seattle, WA; Mayo Clinic (Eastern Cooperative Oncology Group), Rochester, MN; et al.

Blood, 22 January, Vol. 113, Number 4, pp. 793 – 796

Doba přežití u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM) kolísá v širokém rozmezí 7 až 10 let podle rozsahu nádoru při diagnóze a jeho agresivity. Většina studií byla retrospektivní povahy a limitována dobou sledování pacientů.

Southwest Oncology Group (SWOG) byla první kooperativní skupinou v USA zaměřenou v prospektivní studii (S9003) na relevantní klinický systém pro stupně choroby (staging) při uniformní terapii purinovým analogem fludaribinem, jak u pacientů zatím neléčených i dříve již léčených. V nedávné době vytvořila mezinárodní studie prognostický index ISSWM (Morel P., Duhamel A, Gobbi PG, et al. *International prognostic scoring system (IPSS) for Waldenström's macroglobulinemia /abstrakt/*. *Blood*, 2006; 108: 127a), založený na kombinovaném souboru s mediánem sledování 5 roků. Tento systém identifikuje tři odlišné rizikové skupiny podle věku, hemoglobinu, počtu destiček, monoklonálního proteinu v séru a β -2 mikroglobulinu (B2M).

V této studii autoři aktualizují data studie SWOG S9003 s mediánem sledování 10 roků, a to jak v kontextu s původními variabilními faktory, tak ke zjištění faktorů, které by mohly být důležité pro prognózu dlouhodobého trvání choroby. Zařazení byli pacienti, kteří měli předchozí chemoterapii a/nebo radioterapii, pokud uply-

nuly 4 týdny od jejího skončení a nebyly žádné známky reziduální toxicity. Protokol studie a podrobný popis léčby byly uvedeny v dřívější práci (Dhodapkar MV, Jacobson JL, et al. *Prognostic factors and response to fludarabine therapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: results of United States intergroup trial (Southwest Oncology Group S9003)*. *Blood*, 2001; 98: 41-48). Po iniciálním zařazení do studie byli pacienti rozděleni podle nutnosti léčby na ty, kteří léčbu potřebovali okamžitě a ty, kteří byli dále sledováni bez léčby. Bylo provedeno statistické hodnocení doby přežití (long-rank test) a multivariační analýza (Xu R, O'Quigley J. *AR² type measure of dependence for proportional hazards models*. *J Nonparametr Statist*. 1999; 12: 83-107).

Při mediánu doby sledování 116 měsíců bylo celkové přežití (OS) 10 roků a přežití do selhání (EFS) od prvního zařazení všech 231 pacientů 41 %, resp. 35 %. Z 59 dříve neléčených pacientů, kteří nepotřebovali bezprostřední terapii, bylo přeřazeno do léčby 12 (21 %) při mediánu sledování 100 měsíců. Při multivariační analýze byl jediným výchozím faktorem pro predikci nutné léčby hemoglobin $< 11,5$ g/dl. Mezi 183 pacienty, kteří dostávali fludarabin, mělo OS a EFS od druhé registrace 36 %, resp. 19 %. Signifikantně negativní parametry pro OS zahrnovaly pokročilý věk, předchozí terapii, diagnózu alespoň