

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 let 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 let. Tento systém identifikuje tři odlišné rizikové skupiny podle věku, hemoglobinu, počtu destiček, monoklonálního proteinu v séru a  $\beta$ -2 mikroglobulinu (B2M).

V této studii autoři aktualizují data studie SWOG S9003 s mediánem sledování 10 let, 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. *AR<sup>2</sup> 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 let 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

jeden rok před zařazením, dále také zvýšené hladiny B2M, laktátdehydrogenázy (LDH), M-komponenty v séru, spolu s nižšími hladinami IgM. Multivariační analýza identifikovala věk 70 roků nebo vyšší, předchozí terapii a zvýšené hladiny B2M a LDH jako faktory, které byly nepříznivé a nezávisle spjaty s OS. Věk, LDH a B2M zůstaly jako nezávislé variabilní faktory když nebyla zahrnuta předchozí terapie. Doba EFS byla kratší v případě staršího věku (věk > 70 roků), nižší koncentrace hemoglobinu (< 12 g/dl) a zvýšené hladiny B2M (> 3 mg/l). Při multivariační analýze zůstal pouze B2M signifikantním variabilním faktorem. Při mediánu sledování téměř 8 roků tato data dokládají, že podskupina pacientů s asymptomatickou makroglobulinemií nemusí vyžadovat terapii po prolongované dobu. Může proto představovat pomalu se vyvíjející makroglobulinemii. Tato data také prokazují, že kapacita purinových analogů může indukovat trvající remise u WM. I když purinová analoga jsou v současné době používána většinou s jinými látkami, je třeba poznamenat, že 20 % pacientů dosáhlo EFS 10 let pouze s jedinou látkou, fludarabinem, při výchozím B2M jako dominantním faktorem predikce EFS. Práce přináší navíc nové zjištění, že LDH v séru je nezávislým nepříznivým faktorem, zatímco hemoglobin a hladina IgM nejsou nadále nepříznivými faktory predikce v multivariační analýze. Věk a B2M byly také zařazeny do nedávné studie

ISSWM, která však neanalyzuje vliv sérové LDH. Proto autoři studovali, zda sérové LDH představuje nezávislý prediktivní rizikový faktor. Tato analýza potvrdila, že LDH je nezávislým nepříznivým faktorem u ISSWM. Odpovídající hodnoty  $R^2$  ukazují, že zahrnutí LDH do tohoto modelu vysvětluje dalších 5 % modelové variability. Při užití věku, předchozí neprotokolové terapie, B2M LDH jako variabilních faktorů mohli autoři identifikovat 3 rizikové skupiny s rozdílným výsledkem přežívání. 98 pacientů s ne více než jedním nepříznivým faktorem dosáhlo přežití 8 let v 55 % ve srovnání s 33 % z 51 pacientů s 2 rizikovými faktory a 5 % z 20 pacientů s více než 2 rizikovými faktory. Sérové LDH má vliv u definované skupiny s nízkým a středním rizikem: s nízkým LDH měli 8leté přežití v 61 %, což bylo signifikantně více než 47 % u pacientů s vysokou LDH ( $P = 0,04$ ).

Souhrnem autoři uvádějí, že jejich data poskytují nové pohledy na dlouhodobé výsledky léčby WM v největší současné prospektivní studii. Ač nebyla získána v éře rituximabu a jiných aktivních látek, jako jsou inhibitory proteasomu v terapii WM, mohou být použita při srovnávání s novými režimy léčby. Také ukazují důležitost dlouhodobých sledování při upřesňování predikce nemoci, zvláště u pacientů s nádory nízkého stupně, jako u WM.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

## Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial

Clive Kearon, Jim A. Julian, Michael J. Kovacs et al., for the ELATE Investigators

McMaster University, Hamilton, ON; Henderson Research Centre, Hamilton, ON; University of Western Ontario, London, ON, et al.

*Blood*, 1 December 2008, Vol. 112, 4432 – 4436

Více než jedna třetina pacientů s nevyvolaným tromboembolismem (VTE) má hereditární nebo získanou predispozici pro trombózu, často zvanou „trombofilie“. Málo studií vyhodnocovalo zda trombofilické defekty jsou rizikovými faktory pro opakovaný VTE během antikoagulační terapie. Studie ELATE (Extended Low-intensity Antikoagulation for unprovoked thromboembolism) byla randomizovaným srovnáním antikoagulace nízké intenzity (INR 1,5 – 1,9) s antikoagulací obvyklé intenzity (INR 2,0 – 3,0) u pacientů v rámci prevence VTE, kteří se podrobili alespoň 3 měsíce terapii obvyklé intenzity. Plán studie ELATE a hlavní výsledky popsali autoři podrobně v předchozí práci (N Engl J Med. 2003; 349: 631 – 639).

Laboratorní vyšetření zahrnovala: *Leidenský faktor V, genovou mutaci protrombinu 20210G* (při pozitivním výsledku subklasifikace jako heterozygotní nebo homozygotní), *aktivitu antitrombinu, lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky* buď IgG nebo IgM, *hladinu celkového plazmatického homocysteinu, hladiny faktoru VIII a XI.*

**Výsledky:** do uvedené studie ELATE bylo zařazeno

celkem 738 pacientů ze 16 klinických center. Z nich 661 pacientů (90 %) bylo zařazeno do průběžné analýzy a zbývajících 77 bylo vyřazeno a to z různých důvodů. Leidenský faktor V byl nejčastějším trombofilickým defektem s prevalencí 26,5 %, mutace protrombinu 20210G v 9,3 %, antifosfolipidová protilátka v 8,2 %, deficiencie antitrombinu v 3,6 %. Podle definice (tj. nad 90. percentil studované populace) mělo 10 % pacientů zvýšené hladiny každého z faktorů VIII a XI, a homocysteinu. Z 661 pacientů nemělo žádnou abnormalitu 42,4 %, 40,8 % mělo jednu abnormalitu, 13,8 % mělo 2 abnormality, 2,3 % tři abnormality a 0,8 % 4 abnormality (homozygotní stavy byly považovány za 2 abnormality). Mezi 661 pacienty, kteří se účastnili studie, mělo 6 pacientů (3 s nízkou intenzitou a 3 s obvyklou intenzitou antikoagulace) opakované epizody žilního tromboembolismu, když terapie warfarinem byla ukončena; tyto epizody rekurence nebyly zahrnuty do běžné analýzy, protože k nim nedošlo během podávání warfarinu.

Opakované žilní tromboembolie při warfarinu podle