

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**3.lékařská fakulta**

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**2006**

**Klára Matoušková**

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**3. lékařská fakulta**

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**Vliv preventivního podávání rekombinantního erythropoetinu na redukcii  
potřeby transfuzí erytrocytů a další parametry u pacientů s Hodgkinovým  
lymfomem léčených intenzivní chemoterapií**

**The preventive dosage of recombinant erythropoietin influence on reduction  
of erythrocyte transfusion and other parameters in patients with Hodgkin's  
disease undergoing intensive chemotherapy**

**Praha, červen 2006**

**Klára Matoušková**

**magisterský studijní program**

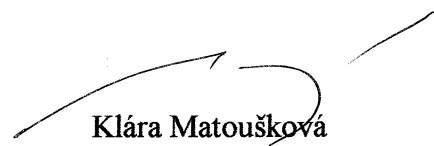
**Všeobecné lékařství  
s preventivním zaměřením**

### **Poděkování**

Za výběr téma, inspiraci ke studiu a podnětná doporučení svému školiteli Doc.MUDr.Tomáši Kozákovi, Ph.D., za konzultace během zpracování MUDr. Janě Markové, a za významnou pomoc při sběru dat Ing. Kateřině Kláskové. RNDr. Bohumíru Procházkovi, CSc. za velmi vstřícný přístup při závěrečném statistickém zpracování.

Prohlašuji, že předkládanou magisterskou práci jsem vypracovala samostatně a použila jsem pramenů, které cituji a uvádím v příloženém seznamu odborné literatury.

V Praze, v červnu 2006

  
Klára Matoušková

## 1. OBSAH

1.	<b>Obsah</b> .....	3
2.	<b>Souhrn</b> .....	4
3.	<b>Abstract</b> .....	5
4.	<b>Úvod</b> .....	6
	4.1. Hodgkinův lymfom, charakteristika, incidence, symptomy.....	6
	4.2. Léčba Hodgkinova lymfomu.....	6
	4.3. Náhrada erytrocytů krevními přípravky.....	7
	4.4. Erythropoetin.....	8
5.	<b>Cíl práce a hypotézy</b> .....	10
	5.1. Primární hypotéza.....	10
	5.2. Další sledované parametry.....	10
6.	<b>Metodika</b> .....	11
7.	<b>Soubor pacientů</b> .....	13
8.	<b>Výsledky</b> .....	14
	8.1. Primární hypotéza.....	14
	8.2. Další sledované parametry.....	15
9.	<b>Diskuse</b> .....	20
10.	<b>Závěr</b> .....	21
11.	<b>Literatura</b> .....	24

## 2. SOUHRN

Úvod: Léčba Hodgkinova lymfomu standardní nebo intenzifikovanou chemoterapií snižuje funkčnost kostní dřeně a může snížit i produkci endogenního erythropoetinu. V této studii je během randomizované terapie retrospektivně sledována závislost vývoje různých parametrů na podávání rekombinantního erythropoetinu (r-EPO), který je užíván během chemoterapie pacienty jednou ze dvou sledovaných skupin.

Metody: V této práci jsou zahrnuti pacienti léčení ve studiích HD 9C, HD12 a HD15 od roku 1995 až do konce roku 2005 na Oddělení klinické hematologie ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady v Praze. Do retrospektivní, randomizované, kontrolované studie je zahrnuto 139 pacientů, 85 užívající r-EPO během léčby, 54 bez r-EPO. Výsledky pak byly zhodnoceny standardními statistickými testy.

Výsledky: Zhodnocením primární hypotézy, tj. počtu podaných transfúzí u skupin s r-EPO/ bez r-EPO je zřejmé, že především počet pacientů zcela bez nutnosti transfúze je signifikantně rozdílný v obou skupinách (28%/15%). Také rozdíl mezi počtem pacientů, kteří museli dostat více než osm transfúzí v průběhu chemoterapie se zdá procentně významný (20%/26%), stejně jako průměrný počet transfúzí během terapie (6,3/4,4). Hodnocení dalších parametrů; procento pacientů bez nutnosti hospitalizace během terapie je podobné (40%/40,7%), nicméně při podávání r-EPO byla většina hospitalizací krátkodobých (48,2%/35,2%), tj. do 30 dnů, bez r-EPO převažují hospitalizace nad 30, dokonce nad 60dnů. Také procento pacientů, kteří nevyvinuli anemii během 8 cyklů chemoterapie, je významně vyšší u skupiny s r-EPO (25%/15%).

Závěr: Na základě výsledků této studie, jež je zatím vůbec první, která hodnotí podávání r-EPO pacientům s Hodgkinovým lymfomem léčeným standardní nebo intenzifikovanou chemoterapií, lze konstatovat, že podávání r-EPO je nadále opodstatněné. A to nejen z hlediska klinického průběhu terapie, ale velmi pravděpodobně i z pohledu pacienta samotného a zvýšení jeho *compliance* během dlouhých 8 cyklů chemoterapie. Statistická významnost se ukazuje především u nižšího počtu transfúzí pro pacienty léčených s r-EPO.

### 3. ABSTRACT

**Introduction:** The standard or the intensive Hodgkin lymphoma chemotherapy reduces the bone marrow ability and may strike also endogenous erythropoietin production. Two groups of patients took part in this trial. One is given recombinant erythropoietin (r-EPO) supply during therapy, the control group receives similar treatment except no erythropoietin. The changes of various parameters are assessed in comparison on dosage of r-EPO.

**Methods:** This trial includes patients cured in HD 9C, HD 12, HD 15 standard or intensive treatment between 1995 and the end of 2005 in Hematology Clinic of 3<sup>rd</sup> Medical Faculty of Charles University Hospital Královské Vinohrady in Prague. The retrospective, randomized, controlled trial covers 139 patients: 85 were given r-EPO, 54 without this supply.

**Results:** The primary hypothesis assessment, i.e. the quantity of transfusions in groups with r-EPO supply/without r-EPO, appears that the number of patients without any need of transfusion is significantly different (28%/15%). Also, the difference in the number of patients with a need of more than eight transfusions during chemotherapy is important (20%/28%) as well as the average number of transfusions throughout therapy (6.3/4.4). The other parameters assessment: the percentage of patients without any need of hospitalization during therapy is similar (40%/40.7%). Nonetheless, in patients in r-EPO supply, most hospitalizations were short-term, i.e. 30 days and less during 8cycle chemotherapy (48.2%/35.2%). In group without r-EPO supply hospitalization exceeded 30 days or even 60 days. Also, the percentage without anemic symptoms during therapy is significantly higher in patients with r-EPO (25%/15%).

**Discussion:** In the basis of this study, the first investigating r-EPO supply given to Hodgkin's disease patients, it can be concluded, that the r-EPO supply in patients on standard or intensive chemotherapy is reasonable, not even in objective view, but very probably in patient himself and thereby higher compliance during long and difficult chemotherapy. Statistic significance reveals lower need of erythrocyte transfusions in patients treated with r-EPO.

## 4. ÚVOD

### 4.1. Hodgkinův lymfom - charakteristika, incidence, symptomy

Hodgkinův lymfom (Hodgkinova choroba, maligní lymfogramulom, HD) je nádorové onemocnění lymfatické tkáně. Teprve v nedávné době bylo dosaženo konsensu, že jde o malignitu lymfoidní řady, byl prokázán monoklonální původ Hodgkinovy/Reed-Sternbergovy buňky (1992)<sup>1</sup>, a postupně se odkrývají cesty, kterými jsou tyto buňky vyřazovány z apoptózy.<sup>2</sup>

Hodgkinova nemoc je klasifikována do čtyř histopatologických typů, rozlišovat je, ale nebude pro tuto práci tak důležité, jako spíše rozlišení čtyř stadií onemocnění:

**stadium I** : postižena jen jedna oblast lymfatických uzlin

**stadium II**: postiženy dvě nebo více uzlin na stejné straně bránice

**stadium III**: postižení libovolného množství oblastí lymfatických uzlin, na obou stranách bránice

**stadium IV**: diseminované postižení extralymfatických orgánů nebo tkání s/bez postižení lymfatického systému.

Písmeno **B** připojené ke stadiu onemocnění znamená pozitivitu tzv. **B-příznaků** (viz.níže)

Písmenko „e“ znamená šíření onemocnění na okolní tkáň, tj. **extranodální postižení**.

HD tvoří 0,5% všech maligních onemocnění, častěji se vyskytuje u mužů. Incidence je přibližně 1-3 případy/100 000 obyvatel/ rok a má typicky dvouvrcholovou distribuci incidence (70% diagnostikovaných pacientů 20-35 let, druhý vrchol po 60. roce věku).

Charakteristické příznaky Hodgkinovy nemoci, kromě zvětšování postižených uzlin, se označují jako „B-symptomy“ a zahrnují; horečky Pel-Ebsteinova typu ( neinfekční teplota nad 38°C, opakující se v cyklech ), noční pocení a ztrátu hmotnosti. Začátek nemoci může být náhlý, často dramatický a to u mladých, dosud zdravých jedinců

### 4.2. Léčba Hodgkinova lymfomu

V současné klinické praxi je léčbou Hodgkinova lymfomu kombinací chemoterapie a radioterapie, u některých typů HD jen samotná chemoterapie. Výběr konkrétní struktury léčby závisí na zařazení pacienta do skupiny podle přítomnosti určitých rizikových a prognostických faktorů ( počáteční, intermediární, pokročilé stadium), a na konkrétním pracovišti. Oddělení



klinické hematologie FNKV probíhá v rámci celoevropské skupiny chemoterapie základního schéma BEACOPP. Toto základní schéma, jeho varianty event. intenzifikované schéma tj. eskalovaný BEACOPP jsou aplikovány v infuzích, z části v tabletách v 6-8cyklech v 3týdenních intervalech (tj. celkové trvání léčby je 4-6měsíců).

Farmakokinetika používaných chemoterapeutik závisí také na funkci ledvin:

**B - bleomycin** – antibiotikum s cytostatickými účinky, způsobuje zlomy v DNA šroubovici, minimální imunopresivní aktivita; výrazné nežádoucí účinky v plicním parenchymu formou chronického, kumulativního poškození, kožní nežádoucí účinky (erytémy, indurace, deskvamace)

**E - etoposid** – cytotoxický alkaloid s účinkem především inhibicí topoizomerázy II, nežádoucí účinky: myelotoxicita, podává se většinou parenterálně, močí se vylučuje z 10-50%

**A – adriamycin**, syn. doxorubicin je antibiotikum, cytostatikum působící jako interkalační látka (vmezeřuje se do DNA), důsledkem je inhibice replikace i transkripce

**C – cyklofosfamid** – alkylační látka s širokospektrým cytostatickým a imunopresivním účinkem

**O - vinkristin** – rostlinný, vinca alkaloid s vazbou na buněčné mikrotubuly, blokující tímto jejich funkci při mitotickém dělení; metabolizován a vylučován žlučí, pro ledviny bezpečný

**P – prokarbazin** – alkylační cytostatikum i antimetabolikum

**P – prednison** – glukokortikoid s terapeutickým účinkem mj. protinádorovým a imunopresivním.<sup>5</sup>

Tato chemoterapeutika nejenže mohou poškodit funkci ledvin k tvorbě endogenního erythropoetinu, ale také potlačují funkci kostní dřeně. Výsledkem jsou pak pacientem subjektivně vnímané **symptomy anemického syndromu** (bledost, slabost, únava, zrychleným dýcháním, hyperkinetická cirkulace, závratě aj.), objektivně vyjádřené snížením hladiny hemoglobinu.

### 4.3. Náhrada červených krvinek erytrocytárními transfúzemi

Cílem **substituce erytrocytů** je korekce anemie, především tehdy, když není čas vyčkat na efekt příslušné konzervativní terapie (včetně aplikace EPO), a to nikoli primárně pro dosažení normálních hodnot hemoglobinu, nýbrž jako prevence tkáňové hypoxie, popřípadě odstranění anemických příznaků.

Každé podání transfúzního přípravku nebo krevního derivátu má ovšem i svá rizika shrnutá pod pojmem **transfúzní reakce**. Ta může být okamžitá nebo pozdní, na imunitním nebo infekčním podkladě, může jít o nezávažnou, na druhé straně ale i o život ohrožující reakci.

#### 4.4. Erytropoetin

**Erytropoetin (EPO)** je hormon produkovaný intersticiálními peritubulárními buňkami ledvin (90 %), Kupfferovými buňkami jater a makrofágy kostní dřeně (10%). Jeho tvorba závisí hlavně na tenzi O<sub>2</sub> ve tkáních.

Farmaceuticky je EPO připravován **rekombinantní** technikou ve třech variantách lišících se pouze konfigurací oligosacharidů: EPO alfa (Eprex) firmy Janssen Cilag a EPO beta (Recormon), Roche a Darbepoetin (Arames) firmy AmGen. Pro potřeby této práce není nutné tyto přípravky rozlišovat.

Cirkulující EPO je vycytáván specifickými receptory erytroidních prekurzorů a navázán na ně je transportován do jádra buňky. Jeho funkcí je pak:

- indukce proliferace a diferenciacie erytroidních buněk, stimulace tvorby hemoglobinu
- předčasné uvolňování retikulocytů z kostní dřeně do oběhu (klinicky rozpoznatelné po cca sedmi dnech)

#### Nežádoucí účinky erytropoetinu:

- u pacientů v chronickém dialyzačním programu byl popsán vzestup krevního tlaku
- u onkologických pacientů tento účinek nebyl popsán
- erytém v místě vpichu je vzácný, alergické reakce ještě vzácnější
- hyperviskózní syndrom ze zvýšení masy erytrocytů s klinickým obrazem např. příznaků arteriální trombózy

Obecně lze říci, že EPO je nejlépe tolerovaným, terapeuticky používaným cytokinem s minimem nežádoucích účinků.

#### Indikace rekombinantního erytropoetinu:

- anemie u pacientů v chronického dialyzačním programu, event. anemie z chronických chorob
- cytokiny indukovaná anemie u chronických zánětlivých a maligních onemocnění

Užití rekombinantního EPO je finančně velmi náročné, měl by proto být aplikován jen u vysoké pravděpodobnosti terapeutického účinku:

## **prognostické faktory ovlivňující účinnost EPO**

- 1/ koncentrace endogenního EPO před zahájením terapie predikuje výsledek terapie
  - velmi pravděpodobně bude terapie úspěšná při koncentraci endogenního EPO 100 I.U.
  - minimálně pravděpodobně při hodnotě nad 300 I.U.
- 2/ celkový stav pacienta (performance status)
  - lepší odpověď u pacientů s lepší fyzickou kondicí
  - terapeutickou odpověď dočasně zhorší případný další stresový faktor (infekce, operace...)
- 3/ koncentrace ferritinu před zahájením terapie
  - vysoká hladina odráží vysokou aktivitu onemocnění, je tedy nepříznivým prognostickým faktorem
  - 72% pacientů s koncentrací pod 400 $\mu$ g odpoví na léčbu
  - 88% pacientů s koncentrací nad 400 $\mu$ g na léčbu neodpoví
- 4/ reziduální zdatnost kostní dřeně
  - na EPO lépe reagují pacienti se zchovalou trombopoézou (tj. koncentrace trombocytů nad  $100 \times 10^9/l$ ) a pacienti s počtem neutrofilů vyšším než  $1,6 \times 10^9/l$
- 5/ počet retikulocytů
  - vzestup počtu retikulocytů signalizuje účinek EPO
- 6/ koncentrace solubilního transferinového receptoru
  - buňky červené krevní řady obsahují transferinový receptor, část tohoto receptoru se uvolňuje a lze ji stanovit v periferní krvi jako tzv. solubilní transferinový receptor
  - u onkologických pacientů odpovídající na terapii EPO se zvyšuje koncentrace solubilního transferinového receptoru po 2 týdnech o více než 25% (x nemění se)
- 7/ saturace transferinu (tj. poměr hodnoty železa k hladině transferinu)
  - větší než 20% jako základní vyšetření citlivého ukazatele hladiny železa
- 8/ dostatek pro hematopoezu dostupného železa
  - u onkologických pacientů dochází často k funkčnímu nedostatku železa, když je ve formě těžko dostupných zásob v hemosiderinu
  - i.v. (spíše než p.o.) substituce zlepšuje výsledek terapie
  - stanovit funkční nedostatek Fe je metodicky obtížné<sup>4</sup>

Proč vlastně r-EPO podáváme?

Chemoterapie, intenzifikovaná zvláště, bývá u mnoha pacientů příčinou určitého stupně útlumu kostní dřeně, a tedy různými příznaky anemického syndromu. Na vzniku symptomů se může podílet i tzv. anemie z chronických chorob (např. při současném jaterním nebo ledvinném

poškození, endokrinopatiích aj.) nebo, zatím hypoteticky aktivace prozánětlivých cytokinů v reakci na nedostatečnou produkci erythropoetinu, možnou poruchu utilizaci železa a suprimovanou proliferaci erytroidních progenitorových buněk<sup>3</sup>. Reakce těchto prozánětlivých cytokinů např. IL-2, TNF $\alpha$ , IF  $\gamma$  vede, mj. k přímému cytotoxickému efektu na prekurzory buněk tvořených v kostní dřeni

Co očekáváme od podávání r-EPO?

Na základě studií a empirie při intenzivní terapii nádorů např. hlavy a krku, germinálních nádorů aj., také u pacientů s pokročilou formou HD léčených intenzifikovanou chemoterapií (eskalovaný BEACOPP a jeho variace) lze předpokládat, že podávání EPO snižuje nutnost aplikace transfúzí erytrocytů z důvodu překročení, ve smyslu nižších laboratorních hodnot krevních elementů nebo nesnesitelnosti nežádoucích účinků chemoterapie pro pacienta.

## 5. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY

### 5.1. Primární hypotéza

Cílem této práce je tedy podepření nebo vyvrácení hypotézy, že **podávání erythropoetinu v průběhu intenzivní chemoterapie pokročilých stádií Hodgkinovy choroby nemá žádný vliv na nutnost podávání erytrocytárních transfúzí.**

Hypotéza byla zformulována na principu popperovského hypoteticko-deduktivního přístupu a bude posuzována za přímého respektování principů *evidence based medicine*. Podstatou těchto principů je sledovat vědomé, zřetelné a soudné používání nejlepších současných důkazů při rozhodování o péči o jednotlivé pacienty a současně zlepšení tradičních dovedností kliniků v diagnostice, léčbě, prevenci a přidružených oblastech prostřednictvím systematického formulování důležitých a zodpověditelných otázek a využití matematických odhadů pravděpodobnosti a rizika<sup>6</sup>

### 5.2. Další sledované parametry

#### 5.2.1. Pacienti s/bez r-EPO zcela bez transfúzí

Hypotéza: není rozdíl v počtu pacientů bez nutnosti transfúze vůbec

### **5.2.2. Délka hospitalizace u pacientů s/bez r-EPO**

Hypotéza: podávání r-EPO nemá žádný vliv na počet dnů hospitalizace

### **5.2.3. Průměrný počet anemických dnů u pacientů s/bez r-EPO**

Hypotéza: počet dnů, kdy je u pacienta zjištěna anemie podle WHO parametrů toxicity chemoterapie, nezávisí na podávání r-EPO

### **5.2.4. Počet pacientů s/bez r-EPO zcela bez anemie**

Hypotéza: není žádný rozdíl mezi počtem pacientů s/bez r-EPO zcela bez anemií podle WHO hodnocení toxicity chemoterapie (tj. stupeň anemie III a IV, viz. níže) v jednotlivých cyklech chemoterapie

### **5.2.5. Vztah: počáteční hemoglobin (Hb) – průměrný počet podaných transfúzí**

Hypotéza: počáteční hladina hemoglobinu nekoreluje s počtem podaných transfúzí během chemoterapie

### **5.2.6. Vztah: stádium onemocnění – průměrný počet transfúzí u pacientů s/bez r-EPO**

Hypotéza: potřeba transfúzí při intenzivní chemoterapii při onemocnění Hodgkinovým lymfomem nemá vztah ke stadiu onemocnění

## **6. METODIKA**

V této práci jsou prezentovány výsledky retrospektivní randomizované kontrolované studie 139 pacientů s pokročilým stádiem Hodgkinovy choroby na Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV).

Objektem jsou skupiny pacientů zúčastněné v retrospektivní, randomizované kontrolované studii, která zahrnuje tři generace léčby pokročilých stádií Hodgkinovy choroby:

HD9C (v letech 1995-1999)

HD12 (1999- 2002)

HD15 (od roku 2003)

Pacienti těchto skupin byli a jsou léčeni nebo již dispenzarizováni na Oddělení klinické hematologie FNKV, která je součástí evropských skupin zaměřených na výzkum a léčbu Hodgkinovy nemoci, v úzké spolupráci s německým centrem – DHSG (Deutsche Hodgkin Studien Gruppe).

V této práci bylo hodnoceno:

- retrospektivní hodnocení podávání erythropoetinu
- stadium onemocnění
- toxicita hodnot krevního obrazu, tj. stupeň III a IV podle WHO klasifikace pro hlášení výsledků léčby nádorů, tj.:
  - ✓ hodnoty Hb 79g/l a méně
  - ✓ množství leukocytů 19 000/mm<sup>3</sup> a méně
  - ✓ množství trombocytů 49 000/mm<sup>3</sup> a méně
  - ✓ infekce jako silná, a silná s hypotenzí
- počet dní hospitalizace
- počet transfuzí
- efekt léčby (kompletní remise, relaps, transplantace, smrt pacienta)

Pro statistické zpracování byly použity neparametrické porovnávací testy, pro dvě skupiny Wilcoxonův párový test, pro více než dvě hodnoty Mannův-Whitneyův test. Pro porovnání vztahu dvou kvantitativních veličin (počet transfuzí, délka hospitalizace, počet anemických dnů, hladina počátečního hemoglobinu) byla použita neparametrická metoda porovnání Spearmanovým korelačním koeficientem. Pro analýzu kontingenčních tabulek byl vhodný Fisherův přesný test, dvoustranný. Testy byly prováděny standardně, na 5% hladině významnosti.

Za zmínku stojí politika „randomizace“ podávání erythropoetinu na počátku 90.let v ČR. Jak bylo zmíněno výše, rekombinovaný erythropoetin je velmi drahá substituční terapie. Ve studii HD9 a částečně HD12 byl EPO na Oddělení klinické hematologie FNKV aplikován vždy aktuálně podle ekonomické situace a finančních možností kliniky („biologická randomizace“), později, ve studii HD 15 již r-EPO dostávalo 96% pacientů. R-EPO byl původně aplikován v dávce 10000j.3xtýdně s.c., nyní v dávce 30000j.1xtýdně s.c.

## 7. SOUBOR PACIENTŮ

Do randomizované studie (randomizace do různých typů chemoterapie) bylo zařazeno 139 pacientů ve studiích HD 9C, HD 12 a HD 15 léčených podle standardizovaných protokolů v období od roku 1995 do konce roku 2005. U této skupiny pacientů jsme retrospektivně analyzovali vliv podávání r-EPO na níže uvedené parametry.

Tab. 7.1. Počet pacientů celkem a ve skupinách podle podávání r-EPO

	n	%
<b>Skupina s r-EPO</b>	<b>85</b>	<b>61,0</b>
<b>Skupina bez r-EPO</b>	<b>54</b>	<b>39,0</b>
<b>Celkem:</b>	<b>139</b>	<b>100,0</b>

Tab. 7.2 . Popis souboru podle rozložení v jednotlivých studiích, podle pohlaví a věku

	studie HD9C	studie HD12	studie HD15	Celkem
<b>Ženy</b>	<b>5</b>	<b>25</b>	<b>34</b>	<b>64</b>
%	36%	45%	49%	
Medián věku	<b>31 (20 – 48)</b>	<b>29 (18 – 49)</b>	<b>31 (19 – 59)</b>	<b>30 (18 – 59)</b>
<b>Muži</b>	<b>9</b>	<b>30</b>	<b>36</b>	<b>75</b>
%	64%	55%	51%	
Medián věku	<b>26 (23 – 39)</b>	<b>31(22 – 54)</b>	<b>33 (19 – 58)</b>	<b>31 (19 – 58)</b>
<b>Celkem</b>	<b>14</b>	<b>55</b>	<b>70</b>	<b>139</b>
Medián věku	<b>28,5 (20 – 48)</b>	<b>31 (18 – 54)</b>	<b>31 (19 - 59)</b>	<b>31 (18 – 59)</b>

Tab.7.3. Popis skupiny s r-EPO podle pohlaví a stadia onemocnění

<b>Muži</b>	45	<b>52,9%</b>	8	<b>stadium II</b>	9,4%
			10	<b>stadium III</b>	11,8%
			27	<b>stadium IV</b>	31,8%
<b>Ženy</b>	40	<b>47,1%</b>	6	<b>stadium II</b>	7,1%
			13	<b>stadium III</b>	15,3%
			21	<b>stadium IV</b>	24,7%

Tab. 7.4. Popis skupiny léčené bez r-EPO podle pohlaví a stadia onemocnění

	<b>30</b>			<b>stadium II</b>	
				<b>stadium III</b>	
				<b>stadium IV</b>	
	<b>24</b>			<b>stadium II</b>	
				<b>stadium III</b>	
				<b>stadium IV</b>	

## 8. VÝSLEDKY

### 8.1. Primární hypotéza: počet transfúzí ve skupině pacientů s/bez r-EPO

Tab. 8.1. Počet transfúzí ve skupině s/bez r-EPO

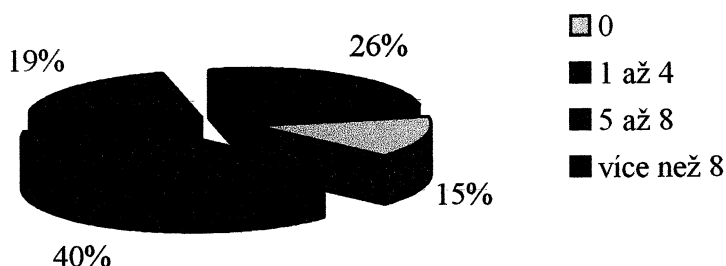
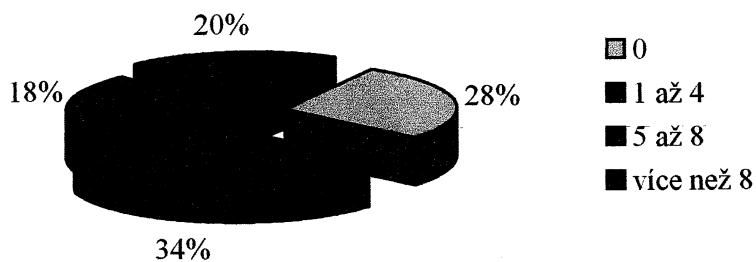
Počet transfúzí na jednoho pacienta	s r-EPO	bez r-EPO
0	24	8
1-4	29	22
5-8	15	10
>8	17	14
celkem	85	54

Tab. 8.2. Počet transfúzí v procentech ve skupině s/bez r-EPO

Počet transfúzí na jednoho pacienta	s r-EPO	bez r-EPO
0	28%	15%
1-4	34%	40%
5-8	18%	19%
>8	20%	26%



Graf 8.1. Počet transfúzí u pacientů s EPO



## 8.2. Další sledované parametry

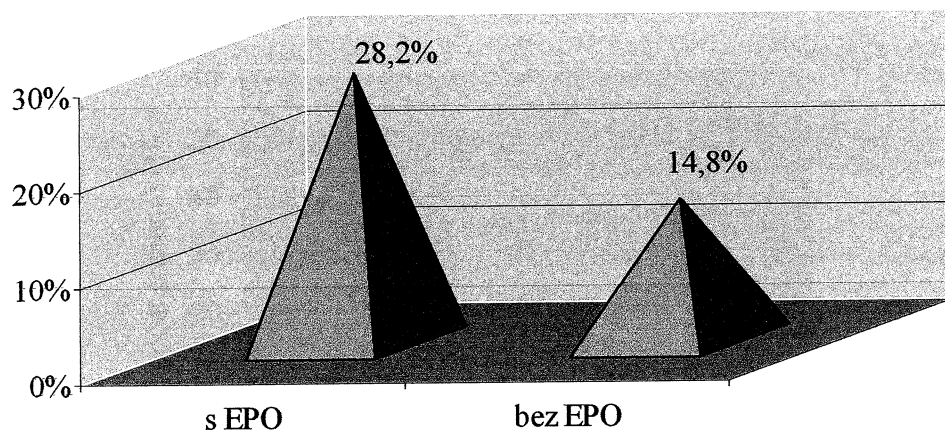
### 8.2.1. Pacienti s/bez r-EPO zcela bez transfúzí

Hypotéza: není rozdíl v počtu pacientů ve skupině s/bez r-EPO, u kterých, během chemoterapie nebylo vůbec potřeba podat transfúzi.

Tab. 8.3. Počet pacientů zcela bez transfúzí ve skupině s/bez r-EPO

24 PACIENTŮ S R-EPO NEDOSTALO ŽÁDNOU TRANSFÚZI	28,2% ZE SOUBORU PACIENTŮ LÉČENÝCH S R-EPO
8 PACIENTŮ BEZ R-EPO NEDOSTALO ŽÁDNOU TRANSFÚZI	14,8% ZE SOUBORU PACIENTŮ LÉČENÝCH BEZ R-EPO

Graf 8.3. Počet pacientů zcela bez transfúze



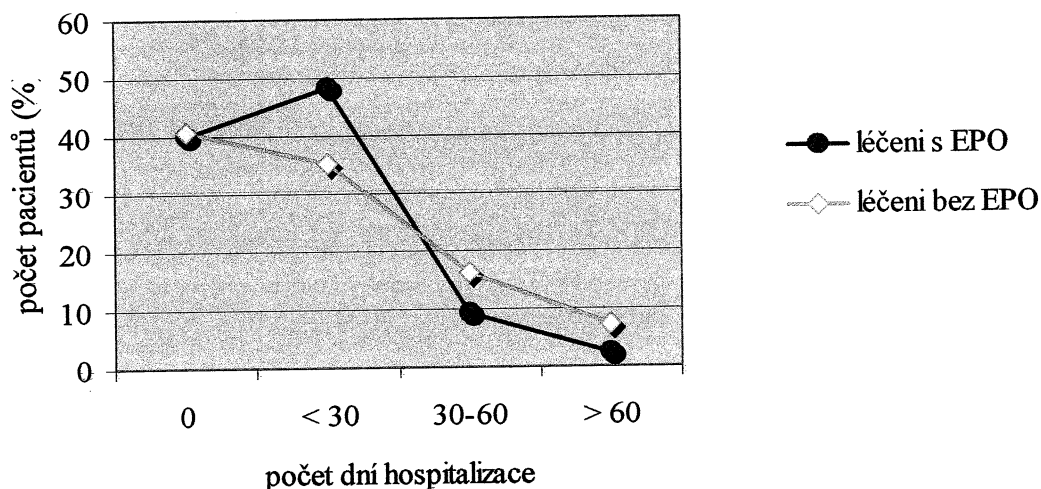
### 8.2.2. Délka hospitalizace u pacientů s/bez r-EPO

Hypotéza: podávání r-EPO nemá žádný vliv na počet dnů hospitalizace

Tab.8.4. Délka hospitalizace v absolutních číslech a v procentech ve skupině s/bez EPO

délka hospitalizace	s EPO	%	bez EPO	%
0	34	40	22	40,7
30 dnů a méně	41	48,2	19	35,2
do 60 dnů	8	9,4	9	16,7
více než 60 dnů	2	2,4	4	7,4

Graf 8.4. Délka hospitalizace u pacientů s/bez EPO



### 8.2.3. Průměrný počet anemických dnů u pacientů s/bez r-EPO

Hypotéza: počet anemických dnů v průběhu chemoterapie nezávisí na podávání r-EPO

Tab. 8.5. Anemické dny v průměru u pacientů s/bez r-EPO, přepočítané i na medián a rozsah percentilu

	průměrný počet anemických dnů	medián	10. percentil	90. percentil
s r-EPO	7,4	6,0	0	16,3
bez r-EPO	7,0	7,0	13,0	28,0

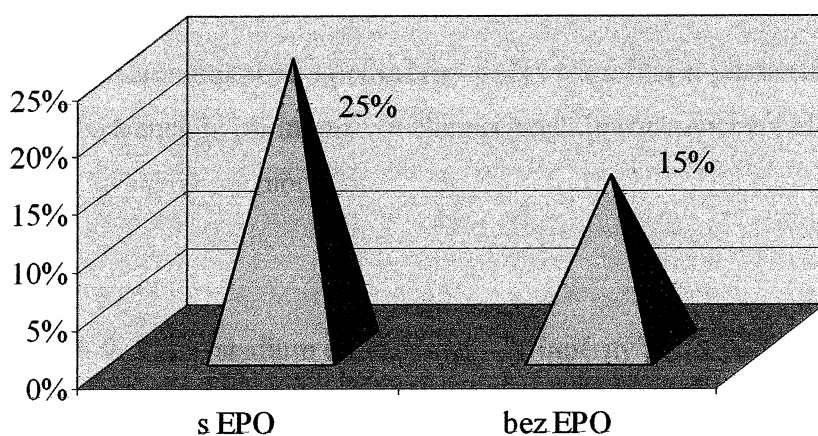
### 8.2.4. Počet pacientů s/bez r-EPO zcela bez anemií se smyslu toxicity WHO stupně III a IV

Hypotéza: není žádný rozdíl mezi počtem pacientů zcela bez anemií v jednotlivých cyklech chemoterapie ve skupině s r-EPO/bez r-EPO

Tab. 8.6. Absolutní a procentní vyjádření pacientů zcela bez anemie během léčby

	absolutní počet pacientů	vyjádření procentem z počtu pacientů ve skupině
s EPO	21	25%
bez EPO	8	15%

Graf 8.5. Počet pacientů zcela bez anemie v průběhu léčby



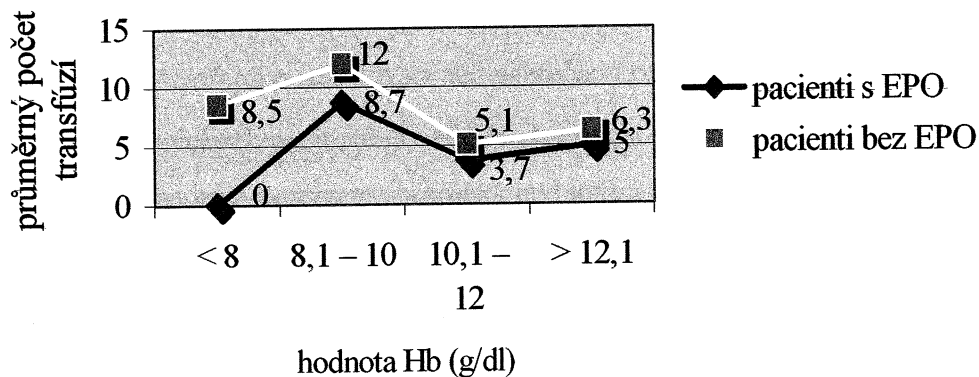
### 8.2.5. Počáteční hodnota hemoglobinu (Hb) – průměrný počet podaných transfúzí

Hypotéza: hladina Hb na počátku terapie nemá vliv na redukci počtu transfúzí u pacientů ve skupině s/bez r-EPO

Tab. 8.7. Vztah mezi hodnotou Hb na začátku léčby a průměrným počtem podaných transfúzí

Hladina Hb v g/dl	<8	8,1 – 10	10,1 – 12	> 12,1
Pacienti s r-EPO	1	9	31	44
Průměrný počet transfúzí	0	8,7	3,7	5
Pacienti bez r-EPO	2	4	16	32
Průměrný počet transfúzí	8,5	12	5,1	6,3

**Graf 8.6. Vztah počáteční hladina hemoglobinu - průměrný počet podaných transfúzí**



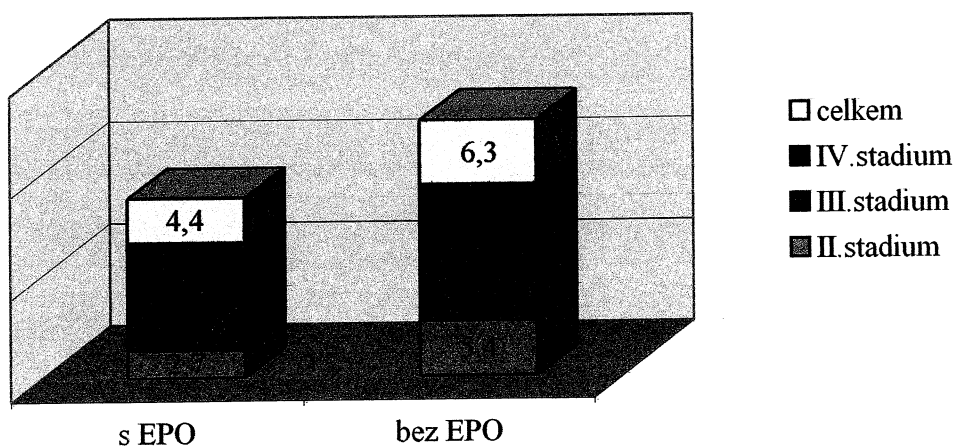
8.2.6.

**Stadium onemocnění – průměrný počet transfúzí u pacientů s/bez r-EPO** Hypotéza: potřeba transfúzí při intenzivní chemoterapii při onemocnění Hodgkinovým lymfomem nemá vztah ke stadiu onemocnění

**Tab. 8.9. Vztah stadium onemocnění – průměrný počet podaných transfúzí**

	IIA, IIB, IIBE	IIIA, IIIB	IV A, IVB	celkem
s r-EPO	2,7	5,4	5,1	4,4
bez r-EPO	5,4	6,9	6,5	6,3

**Graf 8.7. Průměrný počet podaných transfúzí v jednotlivých stadiích onemocnění ve skupině s/bez r-EPO**



## **9. DISKUSE**

Hypotézy ohledně užitečnosti a efektivity podávání EPO u onkologických pacientů např. nádory hlavy a krku, plic nebo germinálními nádory, kde se k terapii používají platinová cytostatika byly již studii i klinickou zkušeností potvrzeny. Platinová cytostatika, která se v této terapii používají jsou mj. silně nefrotoxická a při jejich použití je standardně užíváno stimulant tvorby erytrocytů jako náhrada za nedostatečnou produkci erythropoetinu ledvinami.

Pro léčbu hematologických pacientů (kromě Hodgkinovy choroby i non-Hodgkinské lymfomy, myelodysplastický syndrom, chronická myeloidní leukemie, mnohočetný myelom etc.) jsou sice chemoterapeutika na bázi platiny až léky druhé linie, i standardní léčba však může potlačit tvorbu endogenního erythropoetinu a funkci kostní dřeně (viz. výše).

### **Klady studie**

Testování podávání rekombinovaného erythropoetinu a jeho vliv na vývoj různých parametrů u pacientů na intenzivní chemoterapii při onemocnění Hodgkinovým lymfomem nebylo dosud žádnou studií prezentováno. Přítom dostatečná hladina mj. hemoglobinu je důležitá nejen pro objektivní hodnocení výsledků terapie, ale také pro subjektivní snášenlivost terapie pacientem, už tak většinou dostatečně traumatizovaným samotnou přítomností onemocnění.

### **Zápory studie**

Vzhledem k incidenci Hodgkinovy choroby, není v podstatě možné na malém vzorku populace České republiky vytvořit soubor pacientů pro statisticky významnou studii. Oddělení klinické hematologie FNKV intenzivně spolupracuje s DHSG v Německu, kde se v současnosti připravuje prospektivní randomizovaná, kontrolovaná studie, jejíž základní hypotézou je právě efektivity podání rekombinantního erythropoetinu pacientům s Hodgkinovým lymfomem.

## 10. ZÁVĚR

Ve studii je přítomen statisticky nevýznamný rozdíl mezi počtem mužů a žen, rovněž rozdíl ve věku pacientů není v jednotlivých skupinách statisticky významný.

Obě skupiny pacientů měly při zahájení terapie statisticky nevýznamně rozdílnou hodnotou hemoglobinu v periferní krvi.

### 10.1. Primární hypotéza: **podávání erythropoetinu v průběhu intenzivní chemoterapie pokročilých stádií Hodgkinovy choroby nemá žádný vliv na nutnost podávání erytrocytárních transfúzí.**

Z procentního porovnání obou skupin pacientů vyplývá, že největší rozdíl v průměrném množství aplikovaných transfúzí je v extrémních hodnotách, tj. u pacientů zcela bez nutnosti transfúze, a ve skupině pacientů s více než osmi transfúzemi během 8 cyklů chemoterapie. Ve skupině s počtem transfúzí 1-4 je rozdíl významně vyšší, ve prospěch pacientů s r-EPO.

Medián počtu transfúzí pro celou skupinu a pro skupinu bez r-EPO 4,0, pro pacienty s r-EPO 2,0. Chi-kvadrát test nicméně neukazuje statistickou významnost ( $p$ -hodnota 1,37). Rozdíly v jednotlivých parametrech ve prospěch pacientů s r-EPO sice nedokládají statistickou významnost, což je ovšem zapříčiněno nejspíše nedostatečnou velikostí souboru. Přesto tedy, že nulovou hypotézu nemůžeme odmítnout, **podávání erythropoetinu během intenzivní chemoterapie u pacientů s Hodgkinovým lymfomem považujeme i nadále za opodstatněné.**

### 10.2. Další sledované parametry

#### 10.2.1. Pacienti s/bez r-EPO zcela bez transfúzí

##### **Hypotéza: není rozdíl v počtu pacientů bez nutnosti transfúze vůbec**

Fisherův přesný test pro analýzu kontingenčních tabulek ukazuje, že při použití dvou stranného testu, který je pro tuto situaci výhodnější, protože vylučuje výjimky a jiné nepřesnosti, hodnota pravděpodobnosti, že se obě skupiny neliší je méně než 10%. Tedy vyplývá, že **podávání r-EPO během intenzivní chemoterapie významně zvyšuje pravděpodobnost nulové nutnosti erytrocytární transfúze.**

#### 10.2.2. Počet dnů hospitalizace u pacientů s/bez r-EPO

##### **Hypotéza: podávání erythropoetinu nemá žádný vliv na počet dnů hospitalizace**

Porovnáním obou skupin se ukázalo, že je sice nevýznamný rozdíl v počtu pacientů, kteří vůbec nepotřebovali nemocniční péči, nicméně již porovnání počtu pacientů, kteří v hospitalizaci museli strávit méně než 1 měsíc ukazuje významný rozdíl ve prospěch pacientů s erythropoetinem. Tento rozdíl se ještě zvětšuje, byla-li hospitalizace v délce 30- 60dnů, ještě větší je pak u hospitalizace delší než 60 dnů.

Medián délky hospitalizace pro celou skupinu všech pacientů je 6dnů, pro pacienty s r-EPO 4dny, bez r-EPO dnů 11. Statisticky významný rozdíl pro skupiny rozdělené podle délky hospitalizace sice není,

nicméně pro konkrétního pacienta je významný každý den nemocniční péče navíc. **Klinickou významnost** bych proto v tomto hledisku hodnotila jako významnější, přesto, že nekoreluje s významností statistickou.

#### 10.2.3. Průměrný počet anemických dnů u pacientů s/bez r-EPO

**Hypotéza: počet anemických dnů v průběhu chemoterapie nezávisí na podávání r-EPO**

Statistická významnost nižšího počtu anemických dnů pro je relativně významná (p-hodnota 2,9%), nulovou hypotézu tedy můžeme zamítnout; **počet dnů, kdy pacient má anemii je statisticky významně vyšší pro skupinu, které není podáván r-EPO.**

#### 10.2.4. Počet pacientů s/bez r-EPO zcela bez anemií se smyslu toxicity WHO stupně III a IV

**Hypotéza: není žádný rozdíl mezi pacienty zcela bez anemií při jednotlivých cyklech s EPO či bez EPO podávaným během léčby**

Pouhým procentním hodnocením pacientů s/bez r-EPO, ve skupině s podávaným r-EPO bylo celých 25% pacientů bez anemie. Významně méně, tj. 15% bylo neanemických pacientů ve skupině bez r-EPO.

#### 10.2.5. Počáteční Hb – průměrný počet podaných transfúzí

**Hypotéza: o podávání EPO nerozhoduje počáteční hladina hemoglobinu**

P-hodnota tohoto parametru je opět relativně nízká - 5,1%. Vztah, kdy by počáteční hladina hemoglobinu měla mít vliv na podávání r-EPO tedy stojí za zařazení do rozšířené studie věnující se podávání r-EPO pacientům s Hodgkinovým lymfomem.

#### 8.2.6. Stadium onemocnění – průměrný počet transfúzí u pacientů s/bez EPO

**Hypotéza: potřeba transfúzí při intenzivní chemoterapii při onemocnění Hodgkinovým lymfomem nemá vztah ke stadiu onemocnění**

Pro statistickou významnost je v jednotlivých skupinách přeci jen malé množství pacientů, můžeme ale opět konstatovat, že medián i průměrné množství transfúzí, rozdělíme-li pacienty jen na skupiny s r-EPO a bez r-EPO je alespoň klinicky velmi významné.

Ačkoli rozdíly v jednotlivých parametrech ve prospěch pacientů s r-EPO většinou nedosahují statistické významnosti, považujeme další, rozšířené studie za vhodné a podávání r-EPO pacientům s Hodgkinovým lymfomem i nadále za opodstatněné. Je možné se domnívat, že nejen, že podávání r-EPO zlepšuje subjektivní vnímání průběhu terapie pacientem (pobyt v nemocnici, anemické příznaky etc.), ale také, že tyto objektivní podklady mohou být zdrojem pro ekonomickou rozvahu o nákladnosti podávání rekombinantního erythropoetinu oproti represivním nákladům, které musí nemocnice či klinika vynaložit na léčbu komplikací provázejících intenzivní chemoterapii.



## 12. LITERATURA

1. Kuppers R., Klein U., Schwering I., Distler V., Brauninger A., Cattoretti G., et al. Identification of Hodgkin and Reed-Sternberg cell-specific genes by gene expression profiling. *J Clin Invest* 2003; 111(4):529-37
2. Young L.,m Linch D. Hodgkin´s Lymphoma. *The Lancet*; 2003
3. Nowrousian, MR.:Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer related or chemotherapy-induced anaemia in patients with solid tumours. *Med Oncol* 1998, 15 (Suppl 1): 19-28
4. Vorlíček J., Vyzula R. Adam Z. et al.:Praktická onkologie vybrané kapitoly. Praha:Grada Publishing, 2000; ISBN 80-7169-974-8
5. Hynie S.: Farmakologie v kostce.Praha: Triton, 2001; ISBN 80-7254 -181-1
6. Greenhalgh T.: Jak pracovat s vědeckou publikací.Praha: Grada, 2003, 208s.
7. Kozák T.: Hematologie.Praha:Galén, 2001, ISBN 80-7262-085-1
8. Cetkovský P.: Intenzivní péče v hematologii.Praha:Galén, 2004, ISBN 80-7262-255-2
9. Zvárová, J.:Základy statistiky pro biomedicínské obory. Praha:Karolinum,2004, ISBN 80-7184-786-0