

u mladších pacientů preferenčně podávat interferon s přihlédnutím k možnému leukemogennímu vlivu hydroxyurey při dlouhodobém užití. Pacientky, které plánují těhotenství a potřebují cytoreduktivní terapii, by měly být preferenčně léčeny interferonem z důvodu potenciální teratogenity hydroxyurey či busulfanu.

Použití inhibitorů JAK1/JAK2 tyrozinkinázy v druhé linii léčby pravé polycytémie je limitováno chybějící úhradou preparátu ze strany plátců zdravotní péče. Ruxolitinib prokázal v klinických studiích u pacientů s pravou polycytémií účinnost stran jak redukce velikosti sleziny, tak i udržení cílového hematokritu.

Již přibližně 30 let je v léčbě myeloproliferativních onemocnění používán interferon alfa. Používání interferonu alfa v oblasti chronické myeloidní leukémie bylo vytlačeno selektivními inhibitory BCR-ABL fúzního genu. V oblasti Ph negativních (Onemocnění bez filadelfského chromozomu) myeloproliferací zůstalo použití interferonu jednou z doporučených léčebných možností s účinností limitovanou množstvím nežádoucích účinků. Jednou z limitujících vlastností léčby interferonem alfa je nutnost časté parenterální aplikace preparátu a mnohé celkové nežádoucí účinky (flu-like syndrom, účinky na psychiku, hematologická toxicita, manifestace autoimunitních onemocnění, jaterní toxicita, oční komplikace) (3). V klinické praxi byly v rámci léčby pacientů s polycytemia vera používány standardní preparáty interferon alfa-2 b a interferon alfa-2 a oba tyto preparáty nejsou již v České republice dostupné ke komerčnímu použití. V rámci výzkumu byly vyvinuty pegylované formy interferonu, jež umožňují snížení frekvence podání i četnosti výskytu nežádoucích účinků. V současnosti je na některých pracovištích používán pegylovaný interferon alfa-2 a (Pegasys). Preparát nemá v SPC léčbu pravé polycytémie a jeho výroba bude v následujících měsících z rozhodnutí výrobce ukončena. Inovativním preparátem ze skupiny interferonů je ropeginterferon alfa-2 b, což je preparát obsahující jednu izoformu interferonu, což se projevuje zvýšením snášenlivosti přípravku a pegylační úpravou umožňující snížení frekvencí aplikace na jednou za 2 týdny, v dlouhodobém podání i aplikaci jednou za 3 až 4 týdny.

Srovnání ropeginterferonu alfa-2 b versus standardní léčba pravé polycytémie bylo ověřeno v otevřené multicentrické randomizované klinické studii fáze III PROUD-PV a v následné extenzi studie CONTINUATION-PV (4).

V rámci studie bylo zúčastněno 48 center v Evropě a ve studii bylo v obou větvích léčeno celkově 254 dospělých pacientů s PV. Jedním z center bylo i naše pracoviště s celkovým počtem 10 léčených pacientů, tudíž s tímto preparátem máme vlastní 6leté zkušenosti, 5 pacientů z našeho souboru dosud pokračuje v rámci studie CONTINUATION-PV.

Jelikož se jedná o dosud jedinou publikovanou randomizovanou multicentrickou studii fáze III přímo srovnávající léčbu hydroxyureou s ropeginterferonem alfa-2 b, mohou výsledky ovlivnit léčebná doporučení pro léčbu pacientů s pravou polycytémií.

V rámci klinické studie PROUD-PV byli zařazení pacienti náhodně rozdělení do dvou ramen v poměru 1:1, a to jedné skupiny léčené ropeginterferonem alfa-2 b a do druhé skupiny léčené hydroxyureou, v rámci studie nebylo umožněno pacientům přejít mezi oběma rameny. Primárním cílem klinické studie byla non-inferiorita ropeginterferonu alfa-2 b vůči hydroxyuree. Hlavní vstupní kritéria pro zařazení do klinické studie byl věk více či rovno 18 let a diagnóza pravé polycytémie dle

kritérií WHO z roku 2008, včetně mutace JAK2. Bylo vyžadováno, aby dosud neléčení pacienti byli indikováni k zahájení medikamentózní léčby. Vstup do studie byl umožněn i pacientům dosud léčeným hydroxyureou, pokud byla doba léčby kratší než 3 roky a pokud na této léčbě nebyli pacienti v kompletní remisi nemoci, nebo k léčbě hydroxyureou vykazovali rezistenci či intoleranci dle ELN (Evropská leukemická síť) kritérií. Pokud pacienti dokončili studii PROUD-PV, byla jim nabídnuta účast v následné extenzivní studii CONTINUATION-PV. Pacienti, kteří byli v studii PROUD-PV ve větvi s ropeginterferonem alfa-2 b, pokračovali v této léčbě, pacienti v standardní léčbě pokračovali v užívání hydroxyurey nebo konvenčními nestudiovými interferony, inhibitory JAK2 či podáním anagrelidu, fosforu-32 či busulfanu (dle rozhodnutí zkoušejícího lékaře).

Randomizace pacientů do jednotlivých ramen studie byla na základě věku, předléčenosti hydroxyureou a historie tromboembolických komplikací. V rámci 12 měsíců trvání klinické studie PROUD-PV byli pacienti léčeni podkožní aplikací ropeginterferonu alfa-2 b každé 2 týdny. Zahajovací dávka ropeginterferonu alfa-2 b byla 100 µg. Pacienti, již byli dosud léčeni hydroxyureou, začínali léčbu ropeginterferonem v dávce 50 µg. Zahajovací dávka hydroxyurey byla 500 mg/den. Léčebná dávka obou preparátů byla navyšována až do dosažení cílových hodnot hematokritu menšího než 45 % (bez nutnosti venepunkce) a normalizace hladiny trombocytů a leukocytů. Všichni pacienti užívali antiagregační terapii kyselínou acetylsalicylovou či jinou antikoagulační léčbu. V 3měsíčních intervalech byli pacienti v rámci rozšířených vizit vyšetřováni stran kompletního krevního obrazu, laboratorních biochemických a imunologických parametrů, ultrazvukového vyšetření sleziny a srdce a v neposlední řadě i pomocí dotazníků na kvalitu života. Zvláště obezřetně byly sledovány možné tromboembolické příhody, ať již makro- či mikrovaskulární, a specifické projevy nemoci, jako svědění a bolesti hlavy. Po skončení PROUD-PV studie byli pacienti vyšetřeni stran velikosti sleziny na CT či MR přístroji.

Každých 6 měsíců byla centrálně stanovena alelická nálož mutace JAK2. Primárním složeným cílem studie PROUD-PV byla hematologická odpověď a normalizace velikosti sleziny. Sekundárními cíli studie bylo stanovení nálože JAK2 mutace, doba do léčebné odpovědi, trvání léčebné odpovědi, potřeba provedení venepunkcí, změna s onemocněním spojených symptomů, změna kvality života dle metodiky (EQ-5D-3L) a nežádoucí příhody dle metodiky GCP (Správná klinická praxe). Primárním cílem klinické studie CONTINUATION-PV

Tab. 1. Charakteristiky pacientů při screeningu v rámci studie PROUD-PV

	Léčebné rameno s ropeginterferonem alfa-2 b (n = 127)	Rameno s hydroxyureou (n = 127)
Věk	58,5 ± 10,81	57,9 ± 13,10
Ženy n (%)	68 (53,5)	67 (52,8)
Muži n (%)	59 (46,5)	60 (47,2)
Kavkazská rasa (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Trvání PV (v měsících)	12,6 ± 24,70	15,7 ± 25,65
Zátěž alely JAK2V617F (%)	41,9 ± 23,49	42,8 ± 24,14
Hematokrit (%)	47,8 ± 5,22	48,6 ± 5,39
Trombocyty (10⁹/l)	537,7 ± 273,08	516,8 ± 254,43
Leukocyty (10⁹/l)	11,5 ± 4,76	11,9 ± 4,88
Přítomnost splenomegalie		
Ne n (%)	115 (90,6)	112 (88,2)
Ano n (%)	12 (9,4)	15 (11,8)