

Debreceni Orvostudományi Egyetem, I. Belklinika
(igazgató: Petrányi Gyula dr.)

Tapasztalatok a polycythaemia rubra vera (PRV) 5-hydroxyurea kezelésével

Nagy György dr., Szegedi János dr.
és Petrányi Gyula dr.

A Vaquez—Osler-kór rendszeres haematológiai gondozása és aktív kezelése döntően meghatározza a gyakran fatális kimenetelű vascularis komplikációk gyakoriságát, valamint a betegek általános állapotát, munkaképességét és élettartamát (11, 17, 21, 24, 32). A venasectiók — a vérmennyiség és a vérviszkozitás csökkentésével — átmenetileg jó hatást váltanak ki, azonban egyedül venaesectiók alkalmazása a betegség kezelésében elégtelen (nem befolyásolja a thrombocytosist, a thrombosiskészséget, a hyperuricosuriát, a splenomegaliát stb.), huzamosabb idő alatt változó súlyosságú vashiányos állapotot idéz elő (15), és végső fokon az erythropoetin termelés és mobilizáció stimulálásával fokozza a vérképzést (12). Az egésztest rtg-besugárzás — a szervezet nagy általános sugárterhelése mellett — viszonylag kis, az esetek többségében elégtelen hatást gyakorol a vérképzésre, ezért ma már nem alkalmazzák (8, 30). A kétségtelenül jó és radikális hatású radiophosphor (^{32}P) terápiával (18, 25, 32) kapcsolatban ismételtelen felmerült az irodalomban annak a lehetősége, hogy éveken keresztül többször alkalmazva fokozhatja a spontán is meglévő leukaemiás transformatio gyakoriságát (22, 31). Emiatt a polycythaemia rubra vera (PRV) korszerű kezelésével kapcsolatos kutatások az újabb cytostaticumok széles körű kipróbálására és alkalmazására is kiterjedtek.

1959 óta foglalkozunk rendszeresen a Vaquez—Osler-kór klinikumával, pathológiájával és terápiájával, és eddig csaknem 150 beteget volt módunk folyamatos megfigyelésben és haematológiai gondozásban részesíteni. Ismételtelen beszámoltunk a radiophosphor, a Myelobromol és a Zitostop alkalmazásával szerzett tapasztalatainkról, ill. az előbbi és az utóbbi felhasználásával szerzett jó eredménye-

ket mi közöltük először a hazai irodalomban (8, 23, 24, 25, 26). Jelen közleményünkben az 5-hydroxyurea (HU) kezelés eredményeit és tapasztalatait foglaljuk össze.

A készítményért, mely hazai előállítású, a *Biogal* Gyógyszergyár kutató osztályának mondunk köszönetet. A hydroxyurea külföldön már forgalomban van (hydrea, Squibb; 500 mg/tabl.) mint antineoplasticus agens, és vizsgálataink célja az is volt, hogy a hazai készítmény hatásosságát megállapítsuk.

Anyag és módszer

Eddig összesen 16 PRV-s beteget kezeltünk HU-val, közülük 7 volt nő és 9 férfi. Betegeink életkora 34 és 74 év között változott, többségük a 40 és 60 év közötti korcsoportba esett. Anyagunkban 6 betegen állt fenn a Vaquez—Osler-kór 5 évnél régebben, a többiekben 5 éven belül diagnosztizálták. A 16 beteg közül 8 részesült évekként elelőtt radiophosphor és/vagy cytostatikus terápiában, a másik 8 korábban a PRV miatt aktív kezelést még nem kapott.

Betegeink vörösvértestszámát, fehérvérsejtszámát és thrombocytaszámát táblázatban tüntettük fel (lásd 1. táblázat). A fehérvérsejtszám és a thrombocytaszám értékekkel kapcsolatban megjegyzendő, hogy korábban már aktív (radiophosphor, vagy cytostatikus) kezelésben részesített betegek nagy részén a remissio után fellépő exacerbatióban a fehérvérsejtszám és a thrombocytaszám gyakran hosszú ideig nem éri el az első terapia előtti értékeket. Minden betegen történt sternumpunkció és csontvelő-biopsia. Betegeink csontvelőképe hyperplasiás, hypercelluláris volt, kifejezettebben fokozott erythropoesissal, és többnyire mérsékeltbben fokozott myelopoiesissal és thrombocytopoiesissal. A csontvelőkép, mind irodalmi adatok, mind saját tapasztalataink szerint fontos adat a polyglobuliák differenciáldiagnosztikájában (1, 26, 25). A 16 közül 14 betegen volt fokozott a granulocyta alkalikus phosphatase aktivitás (GAP) érték, 15 betegnek volt változó mértékű splenomegaliája, és 13-nak hepatomegaliája. Anyagunkban 7 beteg anamnesisében szerepelt korábban, az aktív terapia megkezdése előtt valamilyen vascularis komplikáció.

A HU-t per os adtuk, 12—16 napig. A napi dózis 15 beteg 2—3 g volt, egy betegen, a legelső esetek közül az egyiken, 5 g-ot adtunk naponta. Az átlagkúra dózis anyagunkban 14,81 g-nak adódott, a minimális kúra dózis 10 g, a maximális 30 g volt.

Néhány betegen, akiknek az anamnesisében súlyosabb vascularis komplikáció szerepelt, vagy akiken a vörösvértestszám, haemoglobin és haematokrit értékek az átlagnál jelentősen magasabbak voltak, kiegészítő kezelésként néhány alkalommal venaesectiókat is végeztünk, és általában 6—8 alkalommal összesen 1200—1400 ml vért vettünk le.

Eredmények

A remissio kritériumának vettük a vérkép (vörösvértestszám, fehérvérsejtszám, thrombocytaszám) teljes normalizálódását, a splenomegalia és hepatomegalia visszafejlődését, vagy jelentős csökkenését, valamint a PRV-vel kapcsolatba hozható panaszok (fejfájás, szédülés, koncentrációképesség csökkenése, fáradékonyság, fürdés utáni bőrvizketés) teljes megszűnését. Remissióban teljesen normalizálódott a betegek csontvelőképe is.

A betegek legfontosabb adatait, a kezelés dózisát, eredményét és esetleges szövödményeit táblázatban tüntettük fel.

A táblázatban feltüntettük a kezelt betegek korát, betegségük kezdetének időpontját, a korábban

Sorszám	Név, kor	Betegség kezdete	Előző kezelések	Dózis gr-ban kúra/die	Vérkép kezelés előtt/után			Eredmény	Mellékhatás
					vvt (millió)	thr (ezer)	fvs (ezer)		
1.	Sz. G.-né 57 é.	1971	—	10/2—3	6,9/4,0	250/190	21,8/9	Remissió	—
2.	V. J. 46 é.	1967	p 32 (2×) Zitostop (1×) Myelobromol (1×)	12/3—2	7,6/4,8	264/200	14,4/5,1	Remissió	—
3.	S. B.-né 47 é.	1966	P 32 (1×) Zitostop (1×)	10/2	6,8/4,3	310/210	11,2/4,8	Remissió	—
4.	V. D. 74 é.	1965	P 32 (1×) Zitostop (1×) Myelobromol (1×)	14/2	5,58/4,4	255/218	14,8/5,2	Remissió	—
5.	M. J. 36 é.	1970	—	12/2	6,8/4,5	300/175	10,8/6,3	Remissió	—
6.	P. M.-né 61 é.	1969	—	14/2	5,76/4,0	210/170	10,2/6	Remissió	—
7.	K. J.-né 49 é.	1970	—	12/2	6,6/4,3	230/200	11,2/2,8	Remissió	Átmeneti leukopenia
8.	D. M.-né 64 é.	1967	Zitostop (2×)	14/2	6,4/4,0	210/178	10/5,4	Remissió	—
9.	K. S. 45 é.	1970	Zitostop (1×)	14/2	6,02/4,7	265/190	16,8/6,4	Remissió	—
10.	K. P. 62 é.	1959	P 32 (3×) Zitostop (1×) Myelobromol (1×)	14/2	6,4/3,75	285/175	10,4/4,6	Remissió	—
11.	Sz. J. 34 é.	1966	—	30/2	5,75/4,7	255/180	8,8/2,9	Remissió	3—4-ik napon leukopenia
12.	K. J.-né 66 é.	1965	P 32 (3×)	14/3—2	7,6/4,6	218/250	9,6/4,2	Remissió	—
13.	V. J. 40 é.	1961	P 32 (3×) Zitostop (2×) Myelobromol (1×)	30/5	6,1/4,6	240/130	11,8/1,8	Remissió	Leukopenia a kezelés be- fejezése után
14.	N. J. 46 é.	1971	—	12/3	5,8/4,8	240/210	20/6,8	Remissió	—
15.	J. S. 60 é.	1970	—	14/3	7,0/4,8	500/240	13/8	Remissió	—
16.	Sz. A. 50 é.	1971	—	13/3	6,5/4,7	300/260	13/7,2	Remissió	—

már aktív kezelésben részesített betegeknél az előző kezelést, ill. kezeléseket, a HU napi és kúradózist grammban, a kezelés előtti és a kezelés utáni kontroll vizsgálat kapcsán talált vérképet, a kezelés eredményét, valamint, ahol ilyen előfordult, a kezelés átmeneti szövödményeként fellépő leukopeniát.

A HU kezelés eredményeként minden beteg remissióba került. A remissio kifejlődése mindig a fehérvérsejtszám és a thrombocytaszám csökkenésével kezdődött, és a kezelés elkezdése után 3—4 héttel ezen értékek általában már normalizálódtak is. A splenomegalia és a hepatomegalia általában az 5., 6. héten fejlődött vissza, vagy csökkent jelentősen, és ezzel párhuzamosan megszűntek a betegséggel kapcsolatba hozható szubjektív panaszok. A vörösvértestszám, a haemoglobin és a haematokrit értékek normalizálódása a 6., 8. héten jött létre. Remissióban a munkaképes életkorban levő betegeink munkaképességüket visszanyerték.

A kezelés szövödményeként 3 betegen jött létre mérsékelt fokú, átmeneti, spontán sanálódó leukopenia. A 3 beteg közül, 2 az átlagosnál sokkal nagyobb, 30 g-os kúradózist kapott, egy mindössze 12 g-ot, az átlagnál valamivel kevesebbet. A 2 beteg 30 g-os kúradózissal a legelső esetek között szerepelt, amikor még nem volt megfelelő saját tapasztalatunk a szükséges és elegendő kúra és napi dózusra vonatkozóan. Mindenesetre az a tény, hogy a később elegendőnek bizonyult átlag kúradózis kétszerese után is csak mérsékelt fokú, átmeneti és spontán is sanálódó leukopenia jött létre, arra enged következtetni, hogy a gyógyszer hatásos és toxikus dózisa között feltehetően jelentős különbség van.

A remissiók időtartamára vonatkozóan jelenleg még nem tudunk határozott véleményt mondani, mert a remissióba került 16 beteg közül 12 a jelen felmérés időpontjában is remissióban van. A 16 közül 4 került exacerbatióba, ezeket Zitostop kezelésben részesítettük. Az exacerbatióba került 4 beteg a remissiók időtartamának az átlaga 4 hónapnak adódott. A végleges remissiók időtartamának átlaga a fenténél nyilvánvalóan értékelhetően hosszabb lesz, mert a jelenleg is remissióban levő 12 beteg a folyamatban levő remissiók időkének az átlaga máris 4,2 hónap.

Megbeszélés

A Vaquez—Osler-kór kezelésében a különböző cytotaticumok közül eddig elsősorban az alkyláló szerek alkalmazása terjedt el. Mylerán kezelés kapcsán viszonylag gyakran figyeltek meg változó súlyosságú leukopenia és thrombocytopenia kialakulást (15, 20, 21). Lényegében hasonló tapasztalatokról számol be *Demidova* (6) a *Trenimon* és a *Markofán* alkalmazásával kapcsolatban. A *Myelobromol* kezelés mind saját tapasztalatok (25, 26), mind irodalmi adatok szerint (29) viszonylag ritkán okoz leukopeniás és thrombocytopeniás szövödményt. Eddigi megfigyeléseink szerint jó eredménnyel alkalmazható a PRV kezelésében a *Zitostop* is (23). Az antimetabolitok közül *Deonti* és *Calabresi* (5) *Azauridine*, ill. ennek per os alkalmazható *triacetyl származéka*, az *Azaribine* kezeléssel szerzett tapasztalatokról számolnak be. Véleményük szerint az antimetabolitok nagy előnye a Vaquez—Osler-kór kezelésében, hogy ritkán okoznak leukopeniát és thrombocytopeniát.

A HU-t először 1869-ben *Dresler* és *Stein* (7) szintetizálták. A szer elsősorban a DNS szintézist

gátolja, anélkül, hogy az RNS és a fehérjesszintézis értékelhetően befolyásolná (10, 34, 35). Per os adva gyorsan felszívódik, gastrointestinalis mellékhatás nem, vagy csak ritkán okoz, egyenletesen oszlik meg a különböző folyadékterekben, egy része a szervezetben lebomlik, egy része pedig a vizelettel ürül ki (3, 19). Állatkísérleti adatok szerint tumorellenes és myelodepressív hatása (27, 28). *Cole és mtsai* (4) melanomás betegek kezelésével szerzett jó tapasztalatokról számolnak be. *Fischbein és mtsai* (9) 53 malignus betegségben szenvedő egyént kezeltek hydroxyureával; 18 chr. myeloid leukaemiás, 22 acut blastleukaemiás és 13 solid tumoros beteget. Az első csoportban remissiót, vagy jelentős javulást értek el; a második csoportban változó mértékű fehérvérsejtszám-csökkenést észleltek, azonban remissiót egy esetben sem, míg a harmadik csoportban megfigyeléseik szerint értékelhető eredmény nem volt. Jó tapasztalatokról számolnak be a chr. myeloid leukaemia HU kezeléséről mások is (13, 14). Mi egymagában és más cytostaticumokkal kombinálva is adtunk HU kezelést chr. myeloid leukaemiás betegeknek, mindkettőt jó eredményre. Elsősorban mégis a kombináció adása látszik hasznosnak (36) *West és mtsai* (33) 1969-ben Vaquez—Osler-kóros betegek sikeres HU kezeléséről számoltak be. Csak megemlítjük, hogy a HU-t a psoriasisos betegek kezelésében is sikeresen alkalmazták (2, 19). A klinikánk egy másik kutatócsoportjának vizsgálatai szerint immunosuppressív hatása is van (36).

Eddigi tapasztalataink szerint HU kezeléssel minden PRV-s betegünk remissióba került. Szövődményként a 16 közül mindössze 3 esetben lépett fel enyhe, spontán sanálódó átmeneti leukopenia. Megjegyzendő, hogy a 3 eset közül 2-ben a betegek a szokásos átlagos hatásos kúradózis több mint kétszeresét kapták. A remissio időtartamára vonatkozóan az eddigi adatok alapján még nem tudunk véleményt mondani, és nincsenek tapasztalataink még a kezelés ismétlésével kapcsolatban sem. Az ezekre vonatkozó adatok fogják eldönteni a HU helyét a PRV kezelésében az egyéb gyógyszerek között.

Megállapítható tehát, hogy a HU hatásos szer a PRV kezelésében. Jelentős előnyének látszik, hogy a hatásos átlag kúradózis kétszerese is csak enyhe és átmeneti leukopeniát okozott, tehát a ha-

tasos és a toxikus dózis között széles intervallumot találtunk.

Összefoglalás. Szerzők 16 Vaquez—Osler-kóros beteget kezeltek 5-hydroxyureával. Minden betegük teljes klinikai és haematológiai remissióba került. A kezelés szövődményeként 3 betegen lépett fel mérsékelt fokú, átmeneti és spontán rendeződő leukopenia.

IRODALOM: 1. *Ábrámov, M. G.*: Ter. Arch. 1968, 40, 35. — 2. *Balog É., Vezekényi K.*: Psoriasis hydroxyurea kezelése. Magyar Dermatológus Társaság Tiszántúli Csoportja tudományos ülése. 1971. Debrecen. — 3. *Boesen, E., Davis, W.*: Cytotoxic Drugs in the Treatment of Cancer. Edward Arnold (Publishers) Ltd., London, 1969. — 4. *Cole, D. R., Beckloff, G. L., Rousselot, L. M.*: New York J. Med. 1965, 65, 2132. — 5. *Deconti, R. C., Calabresi, P.*: Ann. Intern. Med. 1970, 73, 575. — 6. *Demidova, A. V.*: Ter. Arch. 1966, 38, 64. — 7. *Dresler, W. F. C., Stein, R.*: Liebig. Ann. Chem. 1869, 150, 242. — 8. *Fazakas S., Nagy Gy., Petrányi Gy.*: Orv. Hetil. 1961, 102, 596. — 9. *Fischbein, W. N., Carbone, P. P., Freireich, E. J., Misra, D., Frei, E.*: Clin. Pharmacol. Ther. 1964, 5, 574. — 10. *Frenkel, F. P., Arthur, C.*: Cancer. Res. 1967, 27, 1016. — 11. *Harman, I. B., Ledlie, E. M.*: Brit. med. J. 1967, 2, 146—148. — 12. *Járosevcszkij, A. J.*: Ter. Arch. 1967, 29, 21. — 13. *Kennedy, B. J., Yarbrow, J. W.*: Trans. Assoc. Amer. Physicians. 1969, 78, 391. — 14. *Kennedy, B. J., Yarbrow, J. W.*: JAMA. 1966, 195, 1038. — 15. *Killmann, S. A., Cronkite, E. P.*: Amer. J. med. Sci. 1961, 241, 218. — 16. *Krasznai G., Nagy Gy., Rácz M.*: Orv. Hetil. 1969, 110, 2338. — 17. *Lawrence, J. H.*: JAMA. 1949, 141, 13. — 18. — *Lawrence, J. H., Winchell, H. S., Donald, W. G.*: Ann. Intern. Med. 1969, 70, 763. — 19. *Leavell, U. W., Yarbrow, J. W.*: Arch. Derm. 1970, 102, 144. — 20. *Louis, J.*: J. Amer. med. Ass. 1958, 168, 1880. — 21. *Maurice, P. A., Alberto, P.*: Schweiz. med. Wschr. 1967, 97, 1477. — 22. *Modan, B., Liliensfeld, A. M.*: Medicine. 1965, 44, 305. — 23. *Nagy Gy., Balázs Cs., Petrányi Gy.*: Orv. Hetil. 1970, 111, 924. — 24. *Nagy Gy., Petrányi Gy.*: M. Radiol. 1965, 14, 209. — 25. *Nagy Gy., Petrányi Gy.*: M. Onkológia. 1970, 14, 18. — 26. *Nagy Gy., Petrányi Gy., Arany L., Rácz M.*: Orv. Hetil. 1968, 109, 2711. — 27. *Rosenthal, F., Wislicke, L., Kollek, L.*: Klin. Wschr. 1928, 7, 972. — 28. *Stearns, B., Losee, K. A., Berntein, J.*: J. Med. Chem. 1963, 6, 201. — 29. *Szentkláray J.*: Orv. Hetil. 1966, 107, 2182. — 30. *Szur, L., Lewis, S. M., Path, M. D.*: Br. J. Radiol. 1966, 39, 122. — 31. *Wasserman, L. R.*: Bull. N. Y. Acad. Med. 1954, 3, 343. — 32. *Watkins, P. J., Fairley, G. A., Scott, R. B.*: Brit. Med. J. 1967, 2, 664. — 33. *West, W. O., Ruff, D., Yarbrow, J. W.*: Proc. Central. Soc. Clin. Res. 1969, 42, 115. — 34. *Yarbrow, J. W., Kennedy, R. J., Barnum, C. P.*: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1965, 53, 1033. — 35. *Young, C. W., Hodas, S.*: Hydroxyurea Science. 1964, 146, 1172. — 36. Részletesen még nem közölt saját adatok.