Léčba pravé polycytemie

Petr Dulíček

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Pravá polycytemie je chronické klonální myeloproliferativní onemocnění charakterizované erytrocytózou, leukocytózou a trombocytózou. Doba přežití je snížena ve srovnání s normální populací. Mezi hlavní příčiny úmrtí patří trombohemoragické komplikace, progresse do fibrózy a transformace do akutní leukemie. Diagnostickým markerem je přítomnost JAK2 kinázy, mezi další hlavní kritéria dle WHO klasifikace z roku 2016 patří i hodnota hemoglobinu, hematokritu, objem erytrocytární masy a nález v trepanobiopsii. Terapie závisí na rozdělení nemocných dle míry rizika v závislosti na věku a osobní anamnéze trombózy. Nemocní v nízkém riziku jsou v 1. linii léčeni venepunkcí a malou dávkou aspirinu. Cytoreduktivní léčba je indikována u vysokého rizika. Interferon α prokázal účinnost v mnoha klinických studiích. Pegylovaná forma je dobře snášena a výhodou je nižší frekvence podávání. Proto je v doporučení Central European Myeloproliferative Neoplasm Organisation v 1. linii léčby. Ropeginterferon α -2b se ukazuje jako účinnější než hydroxyurea. Ta je velmi suspektní z leukemogenního potenciálu. JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib je možné podávat u jedinců rezistentních na hydroxyureu, či u těch, kteří ji netolerují.

Klíčová slova: diagnostika – léčba – pravá polycytemie

Treatment of polycythemia vera

Summary

Polycythemia vera is a chronic myeloproliferative neoplasm characterized by hematopoietic stem cell-derived clonal myeloproliferation resulting in erythrocytosis, leukocytosis and thrombocytosis. Survival is reduced compared with general population. Main reasons of death include thrombohemorrhagic complications, fibrotic progression and leukaemic transformation. Presence of Janus kinase (JAK2) gene mutations is a diagnostic marker and standard diagnostic criterion. World Health Organization 2016 diagnostic criteria focusing on hemoglobin levels, hematocrit, red cell mass and bone marrow morphology are mandatory. Therapeutic approach depends on stratification of patients according age and personal risk of thrombosis. Low-risk patients are treated first line with low-dose aspirin and phlebotomy. Cytoreduction is indicated in high-risk patients. Interferon- α has demonstrated efficacy in many clinical trials. Its pegylated form is well tolerated, enabling less frequent administration than standard interferon. Therefore it is therapy of choice based on Central European Myeloproliferative Neoplasm Organisation recommendation. Ropeginterferon α -2b has been shown to be more efficacious than hydroxyurea. Hydroxyurea is suspected of leukemogenic potential. JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib is approved for hydroxyurea resistant/intolerant patients.

Key words: diagnosis – polycythemia vera – therapy

Úvod

Pravá polycytemie (polycythaemia vera – PV) je chronické klonální onemocnění patřící mezi Ph negativní (Ph⁻) myeloproliferativní neoplazie (MPN). Tam dále řadíme zejména esenciální trombocytemii (ET) a primární myelofibrózu (PMF). PV je onemocnění staršího věku (výskyt v mediánu 60 let věku), ale na MPN je důležité myslet i u mladých jedinců, u nichž je prvním projevem onemocnění trombóza, nejčastěji v splanchnické oblasti. Incidence PV se udává 1,9/100 000 (u mužů 2,8/u žen 1,3). V 95 % případů se vyskytuje JAK2 kináza v exonu 14 (V617F), u 3 % případů pak v exonu 12. Medián délky přežívání u PV činí 14 let, je tedy delší než u PMF, ale kratší než u ET [1].

Prognóza záleží na přítomnosti leukocytózy a abnormálního karyotypu. Existují proto různé prognostické modely založené na věku, leukocytóze $> 15 \times 10^9/l$ a osobní anamnéze venózního tromboembolizmu (VTE). Medián přežití je pak 27,8 let u nízkého rizika, 18,9 let u intermediálního a 10,9 let u vysokého rizika. Dle největší mezinárodní studie, Barbui T et al 2015, (1 545 nemocných) patří mezi rizikové faktory (RF) pro celkové přežívání: věk > 61 let, leukocytóza $> 10,5 \times 10^9/l$, VTE v anamnéze a abnormální karyotyp. Medián přežívání, zaznamenaný v této studii, byl 23 let bez těchto rizikových faktorů a 9 let bez prvních 2 rizikových faktorů [2].

Trombohemoragické komplikace jsou nejčastější příčinou morbidit a mortality, pak následuje přechod do myelofibrózy a transformace do akutní leukemie [3].

Diagnostika pravé polycytemie

Diagnostika PV prošla a stále prochází vývojem, a to od diagnostických kritérií Polycythemia Vera Study Group (PVSG) přes WHO klasifikaci 2001 až po současnou z roku 2016.

Diagnostická kritéria WHO 2016 jsou následující:

diagnostická kritéria velká

- hemoglobin (Hb) > 165 g/l u mužů, > 160 g/l u žen nebo hematokrit (HTK) > 49 % u mužů, > 48 % u žen, či zvýšení RCM (Red blood Cell Mass) o 25 %
- trepanobiopsie – hypercelularita vzhledem k věku: trilineární hematopoéza (panmyelosis)
- JAK2V617F nebo JAK2 mutace v exonu 12

diagnostické kritérium malé

- snížená hodnota erythropoetinu

Diagnóza PV je tehdy, pokud jsou splněna všechna 3 hlavní kritéria nebo první 2 hlavní a malé kritérium.

Změny hemostázy patří mezi průvodní znaky PV s velmi variabilní klinickou expresivitou. U některých nejsou přítomny vůbec, u některých jsou spojeny s vyšším rizikem VTE či arteriální trombózy, u některých s vyšším rizikem krvácení. Incidence dle studie ECLAP (The European Collaboration on Low-dose Aspirin in PV), která sledovala 1 638 pacientů s PV (variabilní čas od diagnózy), v době nábory byla pozitivní osobní anamnéza trombózy ve 39 % (29 % arteriální, 14 % venózní) [4].

Při dalším sledování (medián 2,8 l) mělo kardiovaskulární příhodu 14 % nemocných (incidence 5,5 příhody/100 nemocných/rok, z toho 6,95 u pacientů s vyšším rizikem a 2,52 u nízkého rizika). Trombotická příhoda byla příčinou úmrtí v 41 %. Anamnéza krvácení mělo při náboru 8,1 % nemocných, resp. 2,9 % v dalším sledování. V novější a nedávné studii IWGMRT (International Working Group for MPN Research and Treatment) mělo v době diagnózy pozitivní osobní anamnézu (OA) trombózy 23 % jedinců (16 % arteriální, 7,2 % žilní) [5].

Výskyt trombotických událostí v dalším sledování (medián 6,9 roků) byl 21 % (12 % arteriální a 9 % žilní trombózy). Tyto výsledky jsou podobné jako v další práci (CYTO-PV) [6], kde arteriální trombóza byla v 17 % a venózní v 12 %. Za rizikové faktory pro trombózu je považován věk nad 65 let, trombóza v OA, arteriální hypertenze, kouření, srdeční selhání. Dnes jsou rizikové faktory více upřesněny a rozděleny na RF pro VTE a arteriální trombózu.

Mezi **RF VTE** patří přítomnost JAK2 kinázy, věk nad 65 let, vrozené nebo získané trombofilní stavy, VTE v OA, leukocytóza > 15 × 10⁹/l.

Mezi **rizikové faktory arteriální trombózy** patří věk nad 65 let, kouření, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, porucha lipidového metabolismu. Jedinci s fibrózou kostní dřeně mají nižší riziko trombózy. Trombocytóza byla rizikovým faktorem pro trombózu i v registru nemocných léčených anagrelidem [7].

Rizikem pro krvácení jsou vysoké počty trombocytů, které vedou k získanému von Willebrandovu syndromu. Ke krvácení dochází často po požití aspirinu nebo nesteroidních antiflogistik. Proto by tyto léky neměly být podávány při hodnotě vWFRiCo (von Willebrand factor ristocetin co-factor activity) ≤ 30 %.

Terapie pravé polycytemie

Léčba PV není celosvětově zcela jednotná, liší se dle jednotlivých doporučených postupů (různé názory na toxicitu léků) a dostupnosti léků. Nicméně je nutno ctít princip „primum non nocere“.

Cíle terapie

Cíle terapie jsou následující:

- prevence trombotických komplikací – VTE, ATE, mikro-cirkulace
- prevence transformace do myelofibrózy
- prevence transformace do akutní leukemie
- léčba symptomů – svědění kůže aj

V současné době nemáme možnost ovlivnit přechod do myelofibrózy či akutní leukemie, ale můžeme předcházet trombotickým a krvácivým komplikacím.

Koho léčit

Přes řadu pokroků v poznání patogeneze onemocnění i trombotických komplikací stále při odpovědi na tuto otázku platí rozdělení nemocných dle míry rizika založených na věku nemocného a osobní anamnéza trombotické příhody (tab. 1).

Čím léčit

Před zavedením venepunkce byla doba přežití nemocných pouze 2 roky, a to z důvodu velkého počtu trombotických komplikací [8].

Venepunkce (VP) s cílem hematokritu (HTK) < 45 % je skutečně spojena s redukcí trombotických komplikací. Přidání aspirinu vede k dalšímu snížení trombotických příhod [9].

Proto je dnes doporučena u všech jedinců venepunkce s cílem HTK ≤ 45 % a malá dávka aspirinu bez ohledu na přítomnost či absenci dalších rizikových faktorů. Pokud není HTK dobře kontrolován a je současně přítomna leukocytóza, riziko trombózy roste.

Historicky se v léčbě podával radioaktivní fosfor (³²P), chlorambucil, dosud v některých částech světa i pipobroman.

Hydroxyurea (HU) je historicky dlouho a velmi často užívaným lékem v léčbě PV, na základě několika studií

Tab. 1. Rozdělení nemocných dle míry rizika trombózy

míra rizika	věk ≥ 60 let	trombóza v OA
nízká	ne	ne
vysoká	ano	ano

(včetně PVSG), v nichž užívání HU snížilo výskyt trombózy ve srovnání s venepunkcí (6,6 % vs 14 %) během 2 let. Také přechod do leukemické transformace ve srovnání s léčbou chlorambucilem či ^{32}P byl nižší (5,9 % vs 10,6 %, respektive vs 8,3 % během prvních 11 let terapie).

O leukogenicitě HU dodnes panují různé názory, někteří ji považují za nedostatečně prokázanou s výskytem 1,0–5,6 % [10]. Jiné práce ukazují na zvýšené riziko transformace do akutní leukemie [11] či vyššího rizika nádorů, zejména kožních. Rozhodně dochází k výskytu různých keratóz a hyperkeratóz. Také u jedinců léčených s PV a posttrombotickým syndromem je vzhledem ke kožnímu nálezu nutno často terapii ukončit. Návrat k původnímu stavu trvá většinou asi 5 měsíců. Také 10–20 % nemocných netoleruje léčbu, nebo na ní nereaguje, event. i malé dávky vedou k cytopenii.

Interferon (INF) se v léčbě MPN užívá více než 30 let. INF α není považován za leukemogenní [12]. INF je jediným známým lékem cíleným na maligní klonu a s potenciálem k modifikaci onemocnění. V současné době jsou však všechny standardní i pegylované INF u MPN „off-label“ indikací. Nicméně zejména pegylovaná forma se v terapii jeví jako slibná. Pegylovaný INF α v iniciační fázi terapie PV se projevuje jako bezpečný a účinný s do-

sažením kompletní hematologické remise v 76–95 % a molekulárně genetické v 18 %.

V probíhající fázi 3 klinické studie dosáhlo hematologickou remisi 81 % a molekulárně genetickou 19 %.

Otázkou je, zdali dosažení těchto remisí bude mít vliv na progresi onemocnění a na výskyt trombózy.

Naše pracoviště se účastní **studie s Ropeginf** (charakteristika přípravku je na obr.).

Jedná o nový monopegylovaný interferon α -2b s jedinou izoformou díky inovativní pegylační technologii. Dávkování 1krát každých 14 dní (1krát měsíčně při dlouhodobé udržovací léčbě) pomocí předplněného autoaplikačního pera s nastavitelnou dávkou je uživatelsky velmi přívětivé. Ve studii PEGINVERA (Pegylated Interferon Alpha 2b to Treat Polycythemia Vera) bylo dosaženo hematologické remise v 90 % (kompletní v 47 % a parciální v 43 %). Kompletní a parciální molekulární odpověď bylo dosaženo v 21 %, resp. v 47 % [12]. Také data z fáze 3 klinické studie PROUD-PV, která srovnává léčbu ropeginterferonem α -2b s HU jsou velmi slibná [13]. Ropeginferon α -2b je ve fázi registrace v EU.

Co se týče 2. linie léčby, tak byl v randomizované klinické studii porovnáván ruxolitinib k nejlepší dostupné léčbě u HU rezistentních nebo HU netolerujících ne-

Obr. Ropeginf

Schéma 1. Rakouské doporučení

mocných [14]. Terapie ruxolitinem vedla $\geq 35\%$ snížení velikosti sleziny (38 % vs 1 %) a ke kontrole symptomů (49 % vs 5 %). Terapie byla však provázena vyšším výskytem herpetických (*Herpes zoster*) infekcí (6 % vs 0 %) a pouze u 24 % nemocných vedla ke kompletní hematologické remisi a kompletní genetické remisi $< 2\%$ [15]. Studie také neměla za cíl hodnocení klinicky relevantních cílů, jako období bez trombózy, leukemie či přechodu do myelofibrózy. Z výše uvedeného vyplývá, že názory na jednotlivá léčiva, a tudíž doporučení jsou různorodá. Příkladem může být např. rakouské doporučení – schéma 1 [16].

My postupujeme dle doporučení CEMPO (Central European Myeloproliferative Organization) [17].

Algoritmus terapie je založen na:

- limitované účinnosti současné terapie
- současných doporučení o prevenci trombózy
- posledních klinických studií

Cytoreduktivní terapie

Nízké riziko

1. linie: nízké dávky aspirinu + venepunkce

2. linie: IFN α (PEGylated IFN α)

Druhá linie je indikována také u nízkého rizika:

- špatná tolerance venepunkcí
- vysoká frekvence venepunkcí
- symptomy z nedostatku Fe (MCH < 28)
- symptomy PV (např. pruritus, únava, noční pocení)
- progresivní splenomegalie (ne z důvodu progresu do myelofibrózy)
- progresivní trombocytemie
- progresivní leukocytóza
- přítomnost kardiovaskulárních RF (AH, DM, hyperlipidemie, kouření)

Vysoké riziko

I. Věk < 70 let bez velkých komorbidit

1. linie: IFN α (PEGylated IFN- α) + ASA (kyselina acetylsalicylová)

2. linie: HU *nebo* JAK1/JAK2 inhibitor + ASA

Druhá linie je indikována také u „high-risk“ < 70 let s horší tolerancí či rezistencí k 1. linii léčby.

II. Věk ≥ 70 let nebo při přítomnosti komorbidit

1. linie: IFN α (PEGylated IFN- α) *nebo* HU + ASA

2. linie: JAK1/JAK2 inhibitor + ASA

Druhá linie je indikována také u „high-risk“ ≥ 70 let s horší tolerancí či rezistencí k 1. linii léčby. Algoritmus terapie shrnuje tab. 2.

Cíle léčby: HTK $< 45\%$, normalizace počtu trombocytů.

V České republice máme doporučení České pracovní skupiny pro Ph negativní myeloproliferativní onemocnění (Czech Group for Ph⁺ Myeloproliferative Disorders – CZEMP), která jsou v souladu s doporučeními CEMPO s jedinou odlišností, a to že anagrelid lze použít i v 1. linii u pacientů s trombocytózou.

Léčba svědění kůže

Tento projev patří k velmi svízelně ovlivnitelným, přitom dost obtěžujícím pro každého nemocného. Často nastává při koupeli v teplé vodě. V jedné studii s 1 545 nemocnými byl však tento příznak spojen s delším přežíváním [2]. Ze 418 nemocných z Mayo Clinic byl pruritus přítomen u 31 % nemocných v době stanovení diagnózy, a ti to jedinci měli méně arteriální trombózy a vyšší nálož JAK2V617F mutace.

K léčbě používáme antihistaminika, antidepresiva SSRI, fotochemoterapii s psoralenem, PUVA záření, JAK2 inhibitory [18], TOR inhibitory [19].

Léčba trombotických komplikací

Prevence trombotické příhody je u MPN obzvláště důležitá, protože v případech již vzniklé příhody je zde vyšší riziko rekurence, a tudíž ve většině případů potřeba dlouhodobé až celoživotní antikoagulační terapie. Je také nutná cytoredukce, a to ve všech krevních řadách, na prvním místě v trombocytech.

Všichni jedinci s PV mají ASA v dávce 100 mg. V současnosti neexistuje důkaz, že by větší dávky či jiné antiagregans vedlo ke snížení výskytu infarktu myokardu (IM) nebo cévní mozkové příhody (CMP). V případě rizikových situací pro VTE (operace aj) nemocné zajišťujeme nízkomolekulárními hepariny (LMWH). V případě operací s nejvyšším stupněm rizika VTE (např. u náhrad nosných kloubů) u nemocných normalizujeme počet trombocytů.

V případě již prodělaného IM či CMP jsou jedinci léčeni dle patřičného odborníka, úlohou hematologa je volba správné cytoreduktivní léčby s cílem dosažením normalizace krevního obrazu.

Tab. 2. Terapie PV dle doporučení Central European Myeloproliferative Neoplasm Organisation (CEMPO)

TERAPIE	věk		
	≤ 70 let		
	> 70 let		
1. linie	VP + ASA	INF + ASA	INF <i>nebo</i> HU + ASA
2. linie	INF + ASA	HU <i>nebo</i> JAKi + ASA	JAKi + ASA
	standardní riziko	vysoké riziko	vysoké riziko

ASA – kyselina acetylsalicylová (aspirin) HU – hydroxyurea INF – interferon JAKi – JAK inhibitory VP – venepunkce

U jedinců s VTE při výskytu spontánní hluboké žilní trombózy, plicní embolií či trombóze v neobvyklé lokalizaci volíme v akutní fázi léčbu LMWH s přechodem nejčastěji na warfarin. Antikoagulační terapie je většinou dlouhodobá, u trombóz v neobvyklé lokalizaci a při kumulaci RF pak celoživotní. Lze využít i některého z přímých perorálních antikoagulantů (Direct Oral Anti-Coagulants – DOACs), ale při současné léčbě ruxolinitibem je jejich použití nedoporučováno (metabolismus přes cytochrom 3A4), **schéma 2**.

Jinak použití DOACs u MPN se jeví dle registru jako vysoce účinné a bezpečné [20]. Při akutní trombotické příhodě a vysokém počtu trombocytů lze provést akutně i trombocytaferézu.

Závěr

Léčba PV je stále diskutovaným problémem a názory na to, kterým lékem začít v případě nutné cytoredukce, nejsou jednotné a ani nemohou být ve světě jednotné. Nicméně se snažíme vždy eliminovat trombotické či krvácivé komplikace. V případě nutné cytoredukce pak volit takovou terapii, která je účinná, bezpečná a pro nemoc-

ného uživatelsky nejpriznivější a s co možná nejmenším výskytem závažných nežádoucích účinků. Proto očekáváme možnost rozšíření terapeutických možností o pegylovaný interferon.

Práce vznikla za podpory výzkumného záměru PROGRES Q40/08.

Literatura

1. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* 2014; 124(16): 2507–2513. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-05-579136>>.
2. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013; 27(9): 1874–1881. <<http://dx.doi.org/10.1038/leu.2013.163>>.
3. Barbui T, Vannucchi AM, Carobbio A et al. Patterns of presentation and thrombosis outcome in patients with polycythemia vera strictly defined by WHO-criteria and stratified by calendar period of diagnosis. *Am J Hematol* 2015; 90(5): 434–437. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23970>>.
4. Finazzi G. Low-dose aspirin in p. A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin

Schéma 2. Léčba VTE u PV

Poznámka: Cytoredukcí tedy provádíme v případě počtu leukocytů > $10 \times 10^9/l$ a počtu trombocytů > $400 \times 10^9/l$, venepunkcí s cílem HTK $\leq 45\%$.
SHRNUTÍ:

V několika bodech shrnujeme nejdůležitější aspekty v terapii MPN-PV

1. Včasná diagnóza PV (hlavně na MPN myslet!)

U všech jedinců s trombózou v abdominální oblasti (nádor, cirhóza)

JAK2, zejména u mladých, dosud zdravých jedinců!

Pozor: minimální nebo žádné změny v krevním obraze (okultní krvácení, hypersplenismus, hemodiluce)

2. Zhodnocení všech rizikových, stratifikace nemocného dle míry rizika

3. U všech ASA

4. HTK $\leq 45\%$

5. Zajištění všech rizikových faktorů pro VTE

6. V případě indikace k cytoreduktivní léčbě se řídit heslem „primum non nocere“, postupovat dle doporučených postupů s případnou individualizací léčby

7. V případě VTE – cytoreduktivní terapie a antikoagulační terapie

in polycythemia (ECLAP). *Pathol Biol (Paris)* 2004; 52(5): 285–288. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2004.02.007>>.

5. Barbui T, Carobbio A, Rumi E et al. In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. *Blood* 2014; 124(19): 3021–3023. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-07-591610>>.

6. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013; 368(1): 22–33. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1208500>>.

7. Schwarz J, Ovesná P, Černá O et al. Thrombosis in thrombocytic Ph-myeloproliferations is associated with higher platelet count prior to the event: results of analyses of prothrombotic risk factors from a registry of patients treated with anagrelide. *Eur J Haematol* 2016; 96(1): 98–106. <<http://dx.doi.org/10.1111/ejh.12554>>.

8. Chievitz E, Thiede T Complications and causes of death in polycythaemia vera. *Acta Med Scand* 1962; 172: 513–523.

9. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004; 350(2): 114–124. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa035572>>.

10. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R et al. Acute leukemia in polycythemia vera. An analysis of 1,638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005; 105(7): 2664–2670. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-09-3426>>.

11. Alvarez-Larran A, Kerguelen A, Hernandez-Boluda JC et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythemia vera. *Br J Haematol* 2016; 172(5): 786–793. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13886>>.

12. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5418–5424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.23.6075>>.

13. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V et al. Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFN alfa-2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. *Blood* 2015;

126(15): 1762–1769. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-04-637280>>.

14. Vannucchi AM. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015; 372(5): 426–435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1409002>>.

15. Vannucchi AM, Verstovsek S, Guglielmelli P et al. Ruxolitinib reduces JAK2p.V617F allele burden in patients with polycythemia vera enrolled in the RESPONSE study. *Ann Hematol* 2017; 96(7): 1113–1120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00277-017-2994-x>>.

16. Burgstaller S, Buxhofer-Ausch V, Sliwa T et al. Austrian recommendations for the management of polycythemia vera. *Wien Klin Wochenschr* 2018; 130(17–18): 535–542. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00508-018-1359-3>>.

17. Hatalova A, Schwarz J, Gotic M et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera. *Eur J Haematol* 2018. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13156>>.

18. Vaa BE, Tefferi A, Gangat N et al. Pruritus in primary myelofibrosis: management options in the era of JAK inhibitors. *Ann Hematol* 2016; 95(7): 1185–1189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00277-016-2674-2>>.

19. Guglielmelli P, Barosi G, Rambaldi A et al. Safety and efficacy of everolimus, a mTOR inhibitor, as single agent in a phase 1/2 study in patients with myelofibrosis. *Blood* 2011; 118(8): 2069–2076. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-01-330563>>.

20. Lanotto JC, Couturier MA, Galinat H et al. Administration of direct oral anticoagulants in patients with myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol* 2017; 106(4): 517–521. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12185-017-2282-5>>.

doc. MUDr. Petr Duliček, Ph.D.

✉ petr.dulicek@fnhk.cz

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 1. 10. 2018

Přijato po recenzi: 4. 10. 2018