

Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění s trombocytemií ve světle účinku léčby přípravkem Thromboreductin® v datech registru ke konci roku 2013

Miroslav Penka¹, Jiří Schwarz², Petra Ovesná³, Libor Červínek⁴, Petr Dulíček⁵, Dagmar Pospíšilová⁶, Jarmila Kissová¹, Tomáš Pavlík³ a kolektiv České pracovní skupiny pro Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění (CZEMP)

¹Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

²Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, ředitel prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA

³Institut biostatistiky a analýz MU Brno, ředitel doc. RNDr. Ladislav Dušek, CSc.

⁴Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

⁵IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Pavel Žák, CSc.

⁶Dětská klinika LF UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vladimír Mihál, Ph.D.

Souhrn

Česká pracovní skupina pro Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění (CZEMP) doporučuje k léčbě trombocytemie provázející Ph-negativní chronické myeloproliferativní onemocnění (MPO) pro nemocné anagrelid (Thromboreductin®). K vyhodnocení efektivity této léčby byl vytvořen Registr pacientů s diagnózou esenciální trombocytemie nebo trombocytemie provázející jiné Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění. Počátky sběru výsledků sahají do roku 2001 a registr sám je veden od roku 2005 a od počátku je jeho cílem střádání záznamů podrobného klinického, laboratorního a bezpečnostního profilu nemocných. Doba sledování u nejdéle sledovaných nemocných činí 150 měsíců. V databázi Registru jsou ke konci roku 2013 údaje o 1 325 nemocných, přičemž každým rokem vzrůstá podíl pacientů léčených anagrelidem jako lékem první volby v souladu s doporučenými postupy CZEMP schválenými Českou hematologickou společností České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Přispívá k tomu také posun věkové hranice pro léčbu nemocných anagrelidem jako lékem první volby z 60 na 65 let. Častěji se lze rovněž setkat s kombinovanou léčbou, zejména u starších nemocných a u pacientů s primární myelofibrózou a pravou polycytemií. Do konce roku 2013 bylo všech trombotických projevů ve sledované skupině nemocných zjištěno v anamnéze 543 u 413 nemocných, krvácivých projevů bylo dokladováno 63 u 58 pacientů. V průběhu léčby byla trombóza diagnostikována 225krát u 171 pacienta a krvácení bylo ve sledovaném souboru zjištěno 139 u 104 nemocných. Léčebné odezvy dosahujeme po 3 měsících u 77 % a po půl roce u 83 % sledovaných, přesto však po 12 měsících nedosahuje odezvy ještě něco přes 12,5 % pacientů. Podíl na tom může mít i relativně pomalu navyšovaná dávka přípravku Thromboreductin®. Jedním z nejvýznamnějších ukazatelů úspěšnosti léčby je ovlivnění výskytu klinické symptomatologie, především výskytu trombotických projevů. O úspěšnosti léčby, resp. komplexní péče o nemocné, svědčí 1,8násobný pokles arteriální trombózy, více než 1,5násobný pokles mikrovaskulární trombózy a dokonce 6,2násobný pokles příhod žilního tromboembolizmu. Krvácení je zjišťováno u asi u 2násobně vyššího počtu pacientů v porovnání s dobou před zařazením do systematického sledování, jedná se přitom o krvácení klinicky nevýznamná.

Klíčová slova: anagrelid (Thromboreductin®) – Ph-myeloproliferativní onemocnění – registr – trombóza

Ph-negative myeloproliferative diseases with thrombocythemia in the context of Thromboreductin® treatment, data from registry 2013

Summary

Czech Working Group for Ph-negative Myeloproliferative diseases (CZEMP) recommends anagrelid (Thromboreductin®) for the treatment of Ph-negative chronic myeloproliferative disease (MPO) with thrombocythemia accompanying. To evaluate the efficacy of this treatment, the patient registry with essential thrombocythemia and/or thrombocytosis accompanying other Ph-negative myeloproliferative diseases was established. The beginnings of data collection go back to 2001, registry itself is maintained from 2005 and the aim is to archive the medical records

with detailed physical and laboratory examination, safety patient profile included. The longest follow-up monitors 150 months period. Registry database contained 1,325 patients in the end of 2013, with an annual increase of anagrelid therapy as a drug of first choice in accordance with CZEMP guidelines approved by the Czech Society of Hematology of Czech Medical Association of J. E. Purkyne. Indication criteria contribute to this trend as anagrelid is the first choice agent in 65 years old patients, instead previous 60 years of age. Often, we can observe the combined treatment, especially, in older patients and in patients with primary myelofibrosis and polycythemia vera. There have been founded 543 thrombotic events in 413 patients and 63 bleeding events in 58 patients of study group by the end of 2013. During treatment, thrombosis was diagnosed 225 times in 171 patients and bleeding was observed 139 times in 104 patients. The therapeutic response is achieved after 3 months in 77% and after 6 months in 83% of subjects, but after 12 months, the treatment still fails in 12,5% of patients. It might be caused by slow titration of Thromboreductin®. One of the most important indicators of treatment success is the effect on clinical symptoms presentation, especially the occurrence of thrombotic events. The proof of a good treatment efficacy is demonstrated by 1.8 fold decrease in arterial thrombosis, more than 1.5 fold decrease in microvascular thrombosis and even 6.2 fold decrease in venous thromboembolism events. Bleeding is observed in about double more patients in comparison to the period before inclusion in the systematic monitoring, but the bleedings are clinically insignificant.

Key words: anagrelid (Thromboreductin®) – Ph-myeloproliferative diseases – registry – thrombosis

Úvod

Ph-negativní myeloproliferace se staly od roku 2001 předmětem pozornosti, která nakonec vedla k vytvoření České pracovní skupiny pro Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění (CZEMP). Vzhledem k tomu, že dominantní zájem poutala od počátku trombocytóza, byl v rámci hodnocení tohoto klinicko-laboratorního fenoménu v roce 2005 ustaven Registr nemocných s diagnózou esenciální trombocytemie a trombocytemií provázejících jiné myeloproliferativní onemocnění léčených přípravkem Thromboreductin® (dále jen Registr). Tato databáze se rozrostla do širokého spektra údajů a za léta sledování pochopitelně i co do objemu nastřádaných dat.

Diagnostika myeloproliferativních chorob prošla, podobně jako i jiné skupiny chorob, v důsledku vývoje poznatků a diagnostických možností řadou klasifikací – PVSG [24], WHO z roku 2001 [12], ECMP z roku 2007 [23] a WHO z roku 2008 [42]. Vývoj klasifikací byl usměrňován požadavkem co nejpodrobnější charakterizace onemocnění, včetně odhalení rozhodujících rozdílů mezi hraničními případy jednotlivých chorob. Zásadní rozdíl je přitom spatřován zejména v odlišnosti histologických nálezů kostní dřeně [2,41]. Až poslední klasifikace využívají širší dostupnosti komplexní diagnostiky, která zahrnuje vedle histologie kostní dřeně [42] i molekulární biologické vyšetření, především stanovení *JAK2* mutace V617F, případně další (např. exon 12 genu *JAK2*, *MPL*, *TET2*, *CBL*, *ASXL1*, *EZH2*) [11,33]. V současné době se tedy do popředí pozornosti dostává vyšetření molekulárně biologické, především mutace *JAK2*^{V617F}, která je nalézána až u 95 % případů PV, u 34–67 % případů PMF a u 23–57 % ET, přičemž *JAK2* mutace je, jak se ukazuje, sekundární aberací a dochází k jejímu vzniku při klonální hematopoéze [13,16,17]. Při sekvenaci celého genomu DNA granulocytů nemocných s Ph- myeloproliferací se v poslední době – a u *JAK2*^{V617F} negativních případů – zjišťuje mutace genu pro kalretikulin – *CALR* a jedná se přitom o delece nebo inserce v exonu 9 [15]. Jak se

následně ukázalo, je s tímto nálezem spojen výskyt vyšších hodnot krevních destiček, současně však nižší výskyt trombózy [34].

Zvýšený počet krevních destiček jako jeden z významných znaků zjišťovaný v souvislosti s Ph-negativními myeloproliferacemi, především u nemocných s esenciální trombocytemií, může být provázen trombotickými či krvácivými projevy [4,10]. K jejich vzniku vede řada důvodů: samotná výše krevních destiček, vrozená nebo získaná trombofilní/krvácivá zátěž nebo vyšší kardiovaskulární riziko. Mezi významné trombotické dispozice patří již zmíněná mutace *JAK2* [36,37], z obecných pak obezita, hypertenze, kouření. Podrobnějšímu vyšetření trombofilní dispozice se věnujeme z důvodu indikace cílené antitrombotické, méně často protikrvácivé profylaxe [20].

U nemocných s trombocytemií přesahující $1\,000 \times 10^9/l$, nebo pokud dochází k nárůstu počtu trombocytů do 2 měsíců o více než $200 \times 10^9/l$ nebo při výskytu jiného rizikového faktoru či více faktorů souběžně, volíme dle doporučení CZEMP [30,38] léčbu vedoucí ke snížení, resp. normalizaci počtu destiček, tedy léčbu anagrelidem [32,39,40], interferonem [6] či hydroxyureou [26,36]. Především u mladších nemocných (< 65 let) je lékem první volby anagrelid, s průměrnou dávkou anagrelidu při zavedené léčbě asi 2,0–2,5 mg denně [28], případně interferon, který je jedinou alternativou léčby např. u těhotných pacientek.

Léčbu lze ve vybraných případech také kombinovat – anagrelid s interferonem [6] nebo s hydroxyureou [5], čímž se dosáhne možnosti redukce dávky obou léků proti dávce léku při monoterapii každým z nich při současné vyšší účinnosti léčby. V některých případech je vhodné kombinovat léčbu cytoreduktivní, resp. tromboreduktivní, s protideštičkovou léčbou – nejčastěji s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) [18]. Jedná se o případy s počtem destiček do $1\,000$, popř. $1\,200 \times 10^9/l$, kdy je současně přítomno vyšší riziko trombózy nebo

o případy zvýšeného kardiovaskulárního rizika s nebezpečím vzniku tepenné, příp. mikrovaskulární trombózy. Některé výsledky ale naznačují, že léčba ASA může mít vliv u nemocných s myeloproliferací provázenou trombocytemií i na snížení výskytu žilní trombózy [19].

V případech podávání protideštičkové léčby (ASA) je nutno vyloučit současně se vyskytující prokrvácivou dispozici. Ta může jako funkční porucha krevních destiček (trombocytopatie) provázet myeloproliferativní chorobu samotnou nebo je náchylnost ke krvácení spojena s výskytem jiné choroby či patologického stavu (např. von Willebrandova choroba nebo získaný von Willebrandův syndrom [22]). Požadavek opatrnosti při současném podávání ASA či jiných antitrombocytárních léků (tienopyridiny, nesteroidní antiflogistika apod) je spojen s možnou funkční poruchou krevních destiček, a tedy i krvácením, tehdy, kdy trombocytemie přesahuje $1\,200$ destiček $\times 10^9/l$. Tento fenomén popisuje velmi trefně známý Michielsův model „doutníku a klínu“ [22,37].

Cílem tohoto sdělení je zhodnocení vlivu komplexní péče na vznik trombotických projevů.

Soubor nemocných

V současné době jsou k dispozici hodnotitelná data od 1 325 nemocných, z nich 513 s ET (51,0 %), 286 s PMF

(28,5 %), 140 s PV (13,9 %) a 66 (6,6 %) s jinou diagnózou dle WHO klasifikace při zahájení léčby anagrelidem. Diagnózu dle WHO klasifikace nemělo stanovenou při zahájení léčby 320 nemocných. V souboru je 798 (60,2 %) žen a 527 (39,8 %) mužů s mediánem věku 52 let (3–91 let) v době určení diagnózy; v době hodnocení souboru byl pak medián 60 let (graf 1).

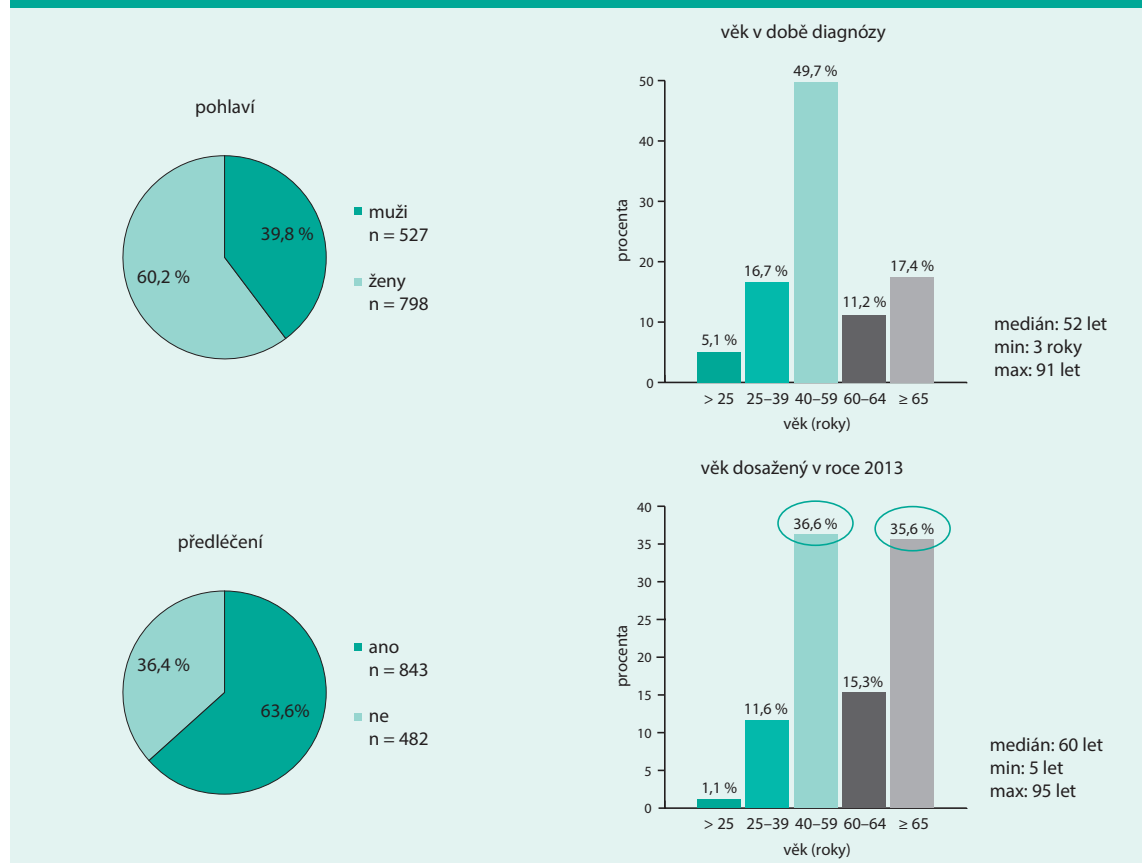
V databázi Registru jsou shromažďovány údaje o základních laboratorních ukazatelích, rizikových dispozicích žilního tromboembolizmu a kardiovaskulárního rizika. Data od jednotlivých pacientů jsou zaznamenávána ve čtvrtletních intervalech, v 1. pololetí jednou za měsíc. Medián doby sledování od zařazení do Registru činí 39 a celková doba sledování již 150 měsíců. Míra vyplněnosti záznamů o přítomnosti rizikových faktorů dosahuje rozmezí 61 až 100 %.

Metoda

Klinické vyšetření zahrnuje záznamy trombotických a krvácivých projevů v anamnéze a dále v době sledování nemocného, dále údaje o hypertenzi, diabetes mellitus, nadváze a kouření. Z hlediska léčby se vedou záznamy o podávaných cytoreduktivních a antitrombotických léčích a jejich dávkách.

Součástí laboratorního vyšetření jsou: základní hematologický soubor: krevní obraz a fibrinogen; biochemický

Graf 1. Popis souboru pacientů (n = 1 325)



soubor: cholesterol, triglyceridy, homocystein, ukazatele jaterních a renálních funkcí. Speciální hematologické vyšetření obsahuje inhibitory krevního srážení: antitrombin, protein C, protein S, stanovení trombofilních mutací – faktor V Leiden (FVL), a mutace genu protrombinu (PT G20210A), lupus antikoagulans (LA) a antifosfolipidové protilátky, hladina faktoru VIII (F VIII) a v neposlední řadě vyšetření *JAK2* mutace. Všechna vyšetření byla prováděna klasickými běžně používanými metodami.

Statistické zpracování

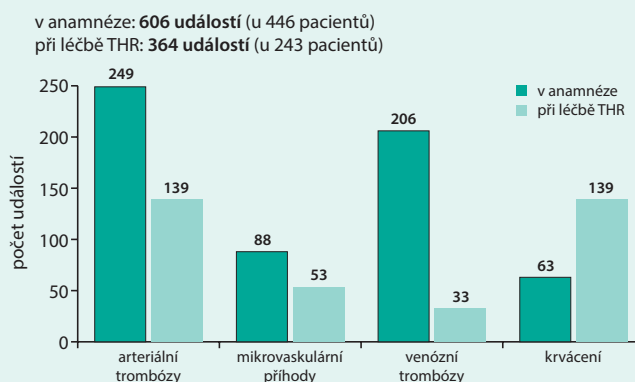
K sumarizaci kategoriálních dat byly použity frekvenční tabulky. Vzhledem k tomu, že jeden pacient může prodělat více událostí (různých typů), byl kromě počtu pacientů s událostí prezentován i počet zaznamenaných událostí.

Vztah trombotických dispozic k trombotickým událostem (v anamnéze nebo při léčbě přípravkem Thromboreductin®) je hodnocen zvlášť pro jednotlivé rizikové fak-

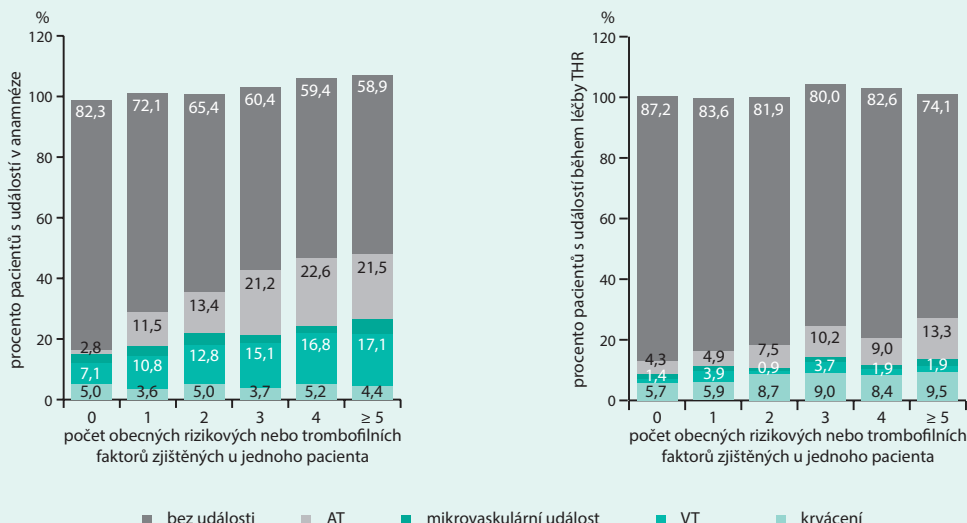
tory pomocí MV χ^2 testu. Dále byly vytvořeny modely pro predikci výskytu trombóz v závislosti na všech potenciálně významných faktorech pomocí vícerozměrné logistické regrese. Do modelu byly vloženy všechny faktory s *p*-hodnotou < 0,1 v jednorozměrném modelu, a ty byly vzájemně porovnány vzhledem ke svému trombotickému potenciálu. Získané OR vyjadřuje zvýšení (OR > 1) či snížení (OR < 1) šance pro vznik trombotické události při přítomnosti sledovaného rizikového faktoru.

Srovnání četnosti podání antiagregancií před zaznamenanou událostí s průměrným podáním ve všech zbývajících záznamech bez výskytu této události bylo provedeno binomickým testem. Srovnání incidencí událostí před a po zahájení léčby anagrelidem bylo provedeno dvouvýběrovým binomickým testem. Ke srovnání (spojitých) hodnot krevního obrazu před zaznamenanou událostí s celkovým mediánem získaným ze všech záznamů bez výskytu události byl použit Wilcoxonův test.

Graf 2. Incidence trombotických a krvácivých komplikací v anamnéze a během léčby přípravkem Thromboreductin®



Graf 3. Výskyt trombotických a krvácivých komplikací dle počtu rizikových faktorů (n = 1 325)



Tab. 1. Incidence trombóz při léčbě přípravkem Thromboreductin® (n = 1 325)

	počet pacientů	% pacientů z celkového počtu	počet trombóz	Incidence (počet trombóz na 100 pacientů a rok)	čas do výskytu trombózy
všechny trombózy	171	12,9 %	225	4,36	23 let
velké trombózy	84	6,3 %	101	1,96	51 let
arteriální trombózy	105	7,9 %	139	2,69	37 let
mikrovaskulární příhody	43	3,2 %	53	1,03	97 let
venózní trombózy	32	2,4 %	33	0,64	157 let

Celková délka sledování při léčbě přípravkem Thromboreductin®em byla dohromady u všech pacientů 5 166 let. Během této doby byl sledován výskyt trombóz a ze zaznamenaných údajů byla vypočítána **incidence** (tj. počet trombóz na 100 pacientů a rok) a **čas do výskytu trombózy** (tj. průměrný časový interval, ve kterém se vyskytne jedna trombóza u jednoho pacienta).

Tab. 2. Vliv rizikových parametrů na vznik trombotických událostí při léčbě přípravkem Thromboreductin® (n = 1 325)

p-hodnoty (χ^2 test)		události během léčby přípravkem Thromboreductin®					
		trombóza	velká trombóza	arteriální trombóza	mikrovaskulární příhoda	venózní trombóza	krvácení
rizikové faktory v anamnéze	trombóza	< 0,001	0,001	0,002	< 0,001	0,692	0,218
	velká trombotická událost	0,087	< 0,001	0,001	0,202	0,951	0,189
	malá trombotická událost	0,057	0,566	0,577	0,089	0,183	0,903
	arteriální trombóza	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,800	0,345	0,249
	velká arteriální trombóza	0,001	< 0,001	< 0,001	0,760	0,160	0,109
	malá arteriální trombóza	0,125	0,113	0,074	0,771	0,884	0,960
	mikrovaskulární příhoda	< 0,001	0,392	0,365	< 0,001	0,161	0,960
	venózní trombóza	0,724	0,992	0,149	0,871	0,011	0,917
	velká venózní trombóza	0,313	0,488	0,446	0,096	0,082	0,763
	malá venózní trombóza	0,391	0,228	0,134	0,004	0,071	0,704
	krvácení	0,071	0,201	0,232	0,929	0,162	< 0,001
	krvácení velké	0,819	0,403	0,210	0,434	0,016	< 0,001
	krvácení malé	0,032	0,389	0,033	0,573	0,988	< 0,001

THR – Thromboreductin®

Tabelka uvádí p-hodnoty, které přísluší rozdílům v četnosti vaskulárních komplikací během léčby přípravkem Thromboreductin® mezi pacienty, kteří měli a kteří neměli komplikaci v anamnéze (χ^2 test).

Výsledky

V analyzovaném souboru bylo zaznamenáno celkem 606 příhod trombózy nebo krvácení u 446 pacientů před jejich zařazením do sledování, což činí 33,6 % z celkového počtu hodnocených pacientů (graf 2). V průběhu sledování (léčby) byla jakákoliv příhoda, tedy trombóza či krvácení, diagnostikována 364krát u 243 – tedy u 18,3 % z celkového počtu sledovaných nemocných (graf 2 a 3). Zatímco všech trombotických projevů bylo ve sledované skupině nemocných zjištěno v anamnéze 543 u 413 pacientů, krvácivých projevů bylo dokladováno 63 u 58 nemocných. V průběhu léčby byla trombóza diagnostikována 225krát u 171 pacientů. Krvácivých projevů bylo ve sledovaném (a lépe již podchyceném) souboru zjištěno více, a to 139 u 104 nemocných (tab. 1). Co do samot-

ného výskytu zmíněných příhod dosahuje jejich počet poloviny z celkového počtu příhod zjištěných u sledovaných nemocných v jejich anamnéze, což je lepší výsledek nežli v minulých letech. Navíc se výrazně snižuje celkový počet pacientů, kteří utrpěli trombotickou příhodou.

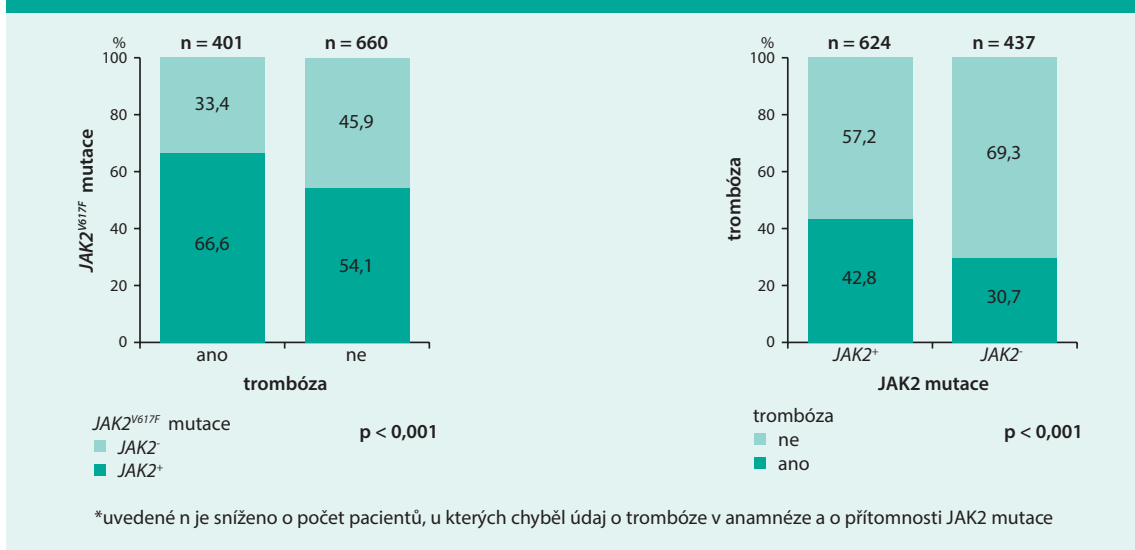
K podrobnějšímu hodnocení trombotických příhod byly tyto události rozděleny na velké tepenné a žilní trombózy, malé tepenné a žilní trombózy a mikrotrombózy. Velikost příhody byla dána velikostí okludované cévy.

Tepenná trombóza byla zjištěna 249krát před zařazením do sledování (tedy jako anamnestického údaje), 139krát v průběhu sledování a léčby (graf 2). Rozdíl mezi údajem o výskytu tepenné trombózy v anamnéze a údajem o výskytu tepenné trombózy z období léčby byl statisticky významný na vysoké hladině statistické

Tab. 3. Výskyt arteriálních trombóz v závislosti na rizikových faktorech

n = 912	OR	95% IS	p-hodnota
JAK2 mutace	1,878	1,302–2,711	0,001
specifické trombofilní dispozice	1,306	0,862–1,977	0,207
věk nad 65 let	1,550	1,032–2,329	0,035
kouření	1,652	1,082–2,520	0,020
hypertenze	1,539	1,084–2,184	0,016
triglyceridy	1,631	1,099–2,422	0,015
Intercept	0,097		< 0,001

Specifické trombofilní dispozice – přítomný kterýkoli z faktorů: deficit proteinu C, deficit proteinu S, deficit AT, mutace genu protrombinu, faktor V Leiden

Graf 4. Trombóza v anamnéze nebo během léčby přípravkem Thromboreductin® ve vztahu k JAK2^{V617F} mutaci (n = 1 061*)

významnosti, podobně jako výskyt dalších trombotických událostí (mikrovaskulárních 88 proti 53 a žilních 206 proti 33!), ale i výskytu krvácivých projevů, leč v obrácené závislosti (63 vs 139), [graf 2](#).

Zajímavý je v souvislosti s trombotickou diatézou i údaj o průměrném časovém intervalu pro vznik trombotické příhody. Zatímco ke vzniku arteriální trombózy by byla u léčených nemocných nutná doba 37 let, pak pro vznik žilní trombózy činí propočtení 157 let ([tab. 1](#)).

S trombózou je spjata celá řada stavů, které lze považovat za trombotickou dispozici, či za trombofilní stav. Z námi sledovaných trombofilních dispozic je jedním z nejvýznamnějších kauzálních ukazatelů údaj o prodělané trombóze v anamnéze. Tato souvislost se týká především tepenné trombózy ([tab. 2](#)). Tepenná trombóza se statisticky významně častěji vyskytuje u nemocných s vyšším věkem (nad 65 let), u nemocných s vysokým tlakem a u kuřáků ([tab. 3](#)).

Dalším významným faktorem přispívajícím ke vzniku trombózy (a potvrzuje to i náš rozbor) je statisticky

významná role JAK2 mutace pro všechny typy trombózy ([graf 4](#)).

Především u žilní trombózy se jako významné dispozice uplatňují přítomnost FVL, defektu PC a antifosfolipidových protilátek a zvýšená hladina Faktoru VIII ([tab. 4](#)).

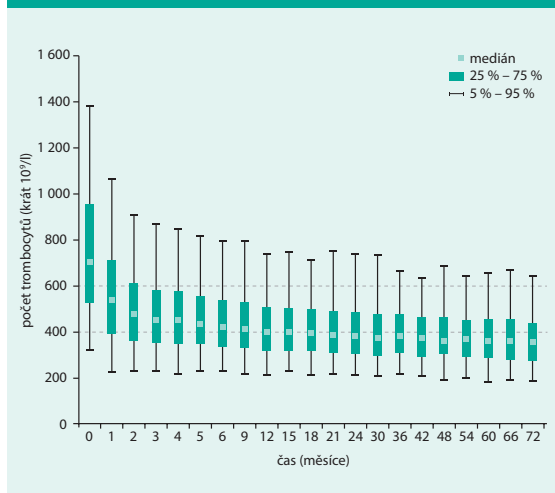
Význam vyššího počtu krevních destiček a jeho role pro snazší vznik trombózy (především žilní) je rovněž patrný a je předmětem intenzivního studia CZEMP. Na rozdíl od leukocytů se týká statisticky významné zvýšení destiček výskytu všech typů trombózy ([tab. 5](#)).

Parametrem, jenž je z hlediska výskytu tromboembolických komplikací v současné době velmi studován, je leukocytóza [10,41]. V našem souboru se celkový počet bílých krvinek v průměru pohybuje po celou dobu sledování v normálních nebo nadnormálních hodnotách nepřesahujících $13,3 \times 10^9/l$, nicméně statisticky významné spojitosti s arteriálními a mikrovaskulárními příhodami nakonec vykazuje ([tab. 5](#)).

Léčebné odezvy se u sledovaných nemocných dosahuje co do poklesu počtu krevních destiček vcelku rychle

Tab. 4. Vliv rizikových parametrů na vznik trombotických událostí (n = 1 325)

p-hodnoty (χ^2 test t)	události v anamnéze nebo během léčby přípravkem Thromboreductin®			
	trombóza	arteriální trombóza	mikrovaskulární příhoda	venózní trombóza
věk > 65 let	0,002	< 0,001	0,291	0,062
nadváha (BMI > 25)	0,499	0,446	0,816	0,177
kouření	0,063	0,017	0,118	0,184
hypertenze	0,003	< 0,001	0,633	0,511
diabetes mellitus	0,014	0,005	0,895	0,079
cholesterol	0,817	0,238	0,343	0,034
triglyceridy	0,047	0,004	0,464	0,333
JAK2 mutace	< 0,001	0,001	0,413	0,004
deficit AT	0,939	0,256	0,976	0,396
mutace genu protrombinu	0,161	0,350	0,899	0,232
faktor V Leiden	0,018	0,229	0,244	< 0,001
deficit proteinu C	0,900	0,308	0,502	0,011
deficit proteinu S	0,032	0,340	0,040	0,404
lupus antikoagulans	0,170	0,039	0,843	0,702
antifosfolipidové protilátky	0,002	0,385	0,024	< 0,001
zvýšená hladina Faktoru VIII	0,008	0,122	0,440	< 0,001
zvýšená hladina homocysteinu	0,227	0,006	0,697	0,313
zvýšená hladina fibrinogenu	0,252	0,409	0,719	0,837

Graf 5. Počet trombocytů v čase (n = 1 325)

(graf 5). Po 3 měsících léčby je dosahováno léčebné odezvy (pod $600 \times 10^9/l$) u 77 % pacientů a z toho kompletní odezvy – tedy poklesu počtu destiček u nemocných s vysokým rizikem < $400 \times 10^9/l$, jak je dáno doporučením CZEMP, u 35,3 % pacientů. Po jednom roce terapie se dosahuje léčebné odezvy u 87,5 % nemocných, z toho kompletní u 49 % nemocných s rizikem.

Antitrombotická, resp. protidestičková léčba byla u pacientů, kteří v době sledování prodělali arteriální trombózu,

podávána před vznikem 84 z celkového počtu 139, resp. 132 hodnotitelných příhod (63,6 %), což nebylo statisticky významné ve srovnání s podáváním protidestičkové léčby u pacientů, kteří tuto příhodu na antiagregační léčbě neprodělali. Po proběhlé události již statistickou významnost ve prospěch léčených pacientů hodnocení již však, jak se dalo očekávat, získalo. U nemocných na protidestičkové léčbě, kteří prodělali 23 příhod žilní trombózy, nejsou tyto rozdíly statisticky významné ani před vznikem této události ani po prodělané žilní trombóze (tab. 6).

Diskuse

Podrobná diagnostika onemocnění má značnou důležitost pro jeho adekvátní léčbu. Zatímco u nemocných asymptomatických a bez vyjádřené hrozby vzniku klinické symptomatologie je běžné použití metody pozorování a vyčkávání, pak u symptomatických nemocných nebo nemocných rizikových, je indikována cytoredukční léčba. K ní se používá řada různých prostředků, jejichž podávání není zcela bez rizika, je proto nutné jejich uvážlivé použití.

Za velmi významné je třeba považovat posouzení hrozby vzniku klinických příznaků a komplikací, a to především na základě posouzení rizikového profilu nemocných.

Vedle pozitivní anamnézy výskytu trombózy je jedním z velmi důležitých rizikových ukazatelů a koneckonců i kritériem diagnózy průkaz JAK2 mutace. Významná je ale pochopitelně ale i sama hodnota zvýšených počtů krevních elementů, které mohou hrát významnou roli při vzniku jak trombózy, tak – při extrémním zvýšení

Tab. 5. Výskyt venózních trombóz v závislosti na rizikových faktorech

n = 832	OR	95% IS	p-hodnota
<i>JAK2</i> mutace	2,019	1,292–3,157	0,002
Faktor V Leiden	2,557	1,386–4,719	0,003
deficit proteinu C	3,052	1,090–8,543	0,034
zvýšená hladina Faktoru VIII	2,258	1,207–4,225	0,011
cholesterol	0,587	0,356–0,969	0,037
<i>Intercept</i>	0,095		< 0,001

Tab. 4. Vliv rizikových parametrů na vznik trombotických událostí (N = 1 325)

	celkový medián*	n pro výpočet cel- kového mediánu	všechny trombózy			velké trombózy			arteriální trombózy			mikrovaskulární příhody			venózní trombózy		
			n	medián	p**	n	medián	p**	n	medián	p**	n	medián	p**	n	medián	p**
trombocyty (× 10 ⁹ /l)	401	22 736	171	452,0	< 0,001	79	460,0	0,001	104	434,0	0,001	38	475,0	0,003	29	477,0	0,024
leukocyty (× 10 ⁹ /l)	8,6	22 704	171	9,5	0,001	79	9,8	0,027	104	10,1	< 0,001	38	8,7	0,330	29	7,9	0,804
hematokrit	0,39	22 634	170	0,38	0,302	79	0,38	0,063	103	0,38	0,200	38	0,40	0,129	29	0,37	0,053
hemoglobin (g/l)	130	22 661	171	129,0	0,246	79	128,0	0,052	104	128,5	0,099	38	134,0	0,057	29	124,0	0,052
dávka THR (mg/den)	1,50	22 731	225	2,00	< 0,001	101	2,00	< 0,001	139	2,00	< 0,001	53	2,00	< 0,001	33	1,50	0,002

* medián vypočítaný ze všech záznamů bez výskytu komplikace během léčby přípravkem Thromboreductin

** p-hodnota Wilcoxonova testu THR – Thromboreductin®

krvních destiček spíše paradoxně – ke vzniku krvácení. Někdy se symptomy těchto dvou protilehlých projevů kombinují.

Jako dispoziční faktory k trombóze jsou z laboratorních ukazatelů nejčastěji zjišťovány *JAK2* mutace, FVL, defekt proteinu C a zvýšení koncentrace faktoru VIII plazmatického systému krevního srážení. Významným faktorem je i přítomnost antifosfolipidových protilátek. Jak bylo ukázáno, v našich výsledcích se také potvrzuje, že v souvislosti nejspíše s tvorbou leukocytárně-trombocytárních agregátů, může být i leukocytóza rizikovým faktorem. Jak vysoká se leukocytóza jako rizikový faktor uplatní, je studováno [9]. Podobně i změny červených parametrů – vlivem na reologické vlastnosti krve a její proudění – mohou vznik trombózy také ovlivnit.

Problémem poruchy krevního srážení a vznikem klinické symptomatologie se u nemocných s Ph-negativními myeloproliferacemi zabýváme opakovaně [26–29]. V jedné z prvních analýz Registru [27] jsme publikovali význam přítomnosti *JAK2* mutace z hlediska trombofilní dispozice a potvrdili jsme i v našem souboru, co se objevovalo v literatuře [5]. Již tehdy byly velmi široce ve světovém písemnictví diskutovány aspekty protrombotických faktorů, ale nebyly jasně pojmenovány žádné další klinicky relevantní dispozice k trombóze než obecně přijímané nespecifické faktory – vyšší věk, obezita, hypertenze, kouření, a to především v souvislosti s tepennou trombózou. Nakonec ale Finazzi a Barbui [7] doporučují v roce 2005 terapii stratifikovanou dle rizika

trombózy se zaměřením na využití cytoredukční léčby u nemocných pouze s vysokým rizikem. K cytoredukci doporučují hydroxyureu. Leukemogennímu či kancerogennímu účinku [8,14] ani u mladších nemocných pozornost nevěnují.

Prognostické faktory analyzoval také Passamonti et al [25] a ve své práci z roku 2008 při vyšetření souboru 605 nemocných s přepočtem na 4 596 pacientoroků za nejvýznamnější rizikový faktor pro vznik trombózy udává vyšší věk (nad 60 let) a anamnestický údaj o již prodělané trombóze.

Definici trombotického rizika poskytuje i Vianello et al [44] a těžiště problému nachází v interakci trombocytů, leukocytů, endotelia, selektinů, NO a konstatuje, že leukocytóza a nález *JAK2* mutace budou mít z hlediska léčby v předcházení tromboembolickým komplikacím klíčový význam.

Reilly [35] poskytuje přehled cytoredukční léčby u nemocných ET v 9 evropských zemích a konstatuje, že její indikací je prevence vzniku především tromboembolických či trombohemoragických příhod. Rizikové faktory sice zmiňuje ale bez návrhu dalších navazujících opatření.

Dá se tedy konstatovat, že většina prací se zabývá spíše indikací léčby z obecných principů, i když je právě tromboembolická symptomatologie vždy zmiňována. Barbui v roce 2012 [3] zaměřuje svoji pozornost na tento fenomén a podrobuje hodnocení rizikové faktory trombózy, za něž je považován věk nad 60 let a výskyt trombózy v anamnéze a zmiňuje kontroverzní roli diabetu,

hypertenze, kouření a snad i *JAK2* mutace v literatuře. Vyslovuje přitom domněnku, že relativní hodnocení rizika postrádá svou možnost posuzovat individuální riziko hrozby trombózy a že k ní je třeba mnohočetné analýzy. Skupina v návaznosti na předchozí doporučení Barbuiho [1] vyvinula diskriminativní Mezinárodní prognostické skóre (International Prognostic Score – IPS) k odhadu rizika trombózy analýzou 891 striktně dle WHO diagnostikovaných ET a autor je nazval IPSET-thrombosis. Jedná se zde o multivariační Cox regresní analýzu, v níž hodnotí 4 prvky: věk, trombózu v anamnéze, kardiovaskulární riziko a přítomnost *JAK2* mutace. Riziko rozděluje na 3 stupně – nízké (0–1), střední (2) a vysoké (3), které přinášejí signifikantně rozdílné výsledky ve výskytu trombózy. Je doporučeno tento systém využívat v rutinní praxi.

Sami tento přístup velmi vítáme, protože se daným směrem léta zbýváme posuzováním významu trombofilních dispozic a můžeme říci, že oprávněnost cesty potvrzují i výsledky našich analýz. Lze konstatovat, že se po praktické stránce jedná o skutečně rozhodující položky, které jsme právě z hlediska „kardiovaskulárního“, včetně trombofilního, rizika individuálně rozebrali a používáme k nastavení léčebných režimů, i když nebyly shrnuty do skórovacího systému, jak je jednoduše, a tím i velmi efektivně využil Barbui. Nicméně význam jednotlivých položek z našeho spektra analyzovaných prvků má ambice a schopnost individualizovat riziko tromboembolických příhod v konkrétních případech.

Pro to, že se jedná o racionální přístup a patřičné nastavení komplexní péče o nemocné, svědčí v našem souboru 1,7násobný pokles arteriální trombózy, více než 1,5násobný pokles mikrovaskulární trombózy a dokonce 6,2násobný pokles příhod žilního tromboembolismu po převzetí nemocných do péče, které jsou již dlouhodobým trendem [27–30]. Krvácení je ve

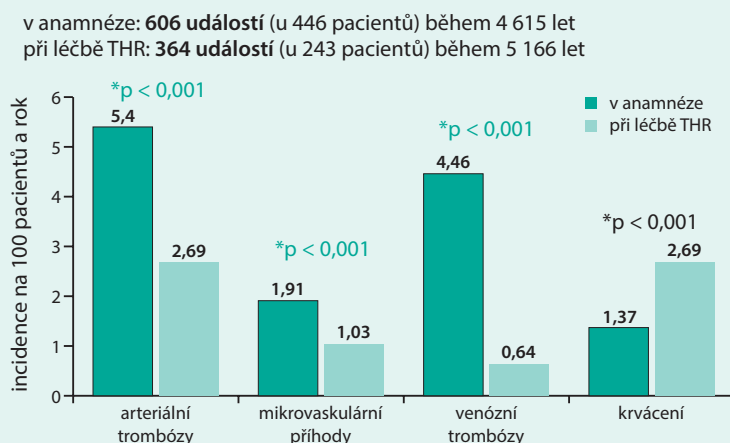
sledovaném souboru zaznamenáno u asi o polovinu vyššího počtu pacientů v porovnání s údaji před zařazením do sledování se strádáním dat (graf 6). Tento výsledek lze však pokládat rovněž spíše za příznivý údaj, vezmeme-li v úvahu, že se jedná o systematictější podchycení všech krvácivých komplikací včetně těch skrytých, tedy také podchycení jakéhokoli krvácení, ve srovnání s obdobím předcházejícím zařazení nemocných do sledování, aniž by se v jakémkoliv případě jednalo o závažně krvácení.

Léčba je tedy nastavována dle odpovídajících doporučení CZEMP [30,38] schválených Českou hematologickou společností.

Analýza, kterou jsme zpracovali, poskytuje v našem souboru doporučení k léčbě těch nemocných, kteří jsou z hlediska výskytu dispozic k trombóze významně ohroženi. Jestliže se prokáže některý z rizikových faktorů, je třeba nemocným snížit riziko vzniku trombotické komplikace zajištěním komplexní léčby. Ta potom sestává jak z cytoredukčních opatření, tak i léčby antitrombotické – v souladu s doporučeními CZEMP [30,38]. K ní je teoretickou indikací každá trombofilní dispozice. I když se daří velmi příznivě ovlivňovat trombotickou symptomatologii onemocnění, zůstávají stále rezervy zejména u nemocných, u nichž se požadované odezvy nedosahuje.

Cytoredukční léčba má vést u nemocných s trombofilním či kardiovaskulárním rizikem ke snížení počtu destiček do mezí odpovídajících kompletní léčebné odezvě (dle doporučených postupů CZEMP [30,31,38]) k hodnotám nepřesahujícím počet destiček $400 \times 10^9/l$, zároveň se snahou komplexní péče o eliminaci rizikových faktorů, které lze odstranit – kouření, obezita, hypertenze a podávání specifických léků k dosažení zmíněného efektu. Souběžně se také podávají antiagregancia – v zátěžových situacích nebo vyžaduje-li to celkový stav nemocného, i dlouhodobě. Naopak u nemocných,

Graf 6. Relativní incidence událostí před zahájením léčby a při léčbě přípravkem Thromboreductin (n = 1 325)



THR – Thromboreductin®

jimž nejsou zmíněné léky indikovány, je nepodáváme. U nemocných bez trombofilního či kardiovaskulárního rizika se lze spokojit s tzv. parciální odezvou, tedy s korekcí počtu krevních destiček pod $600 \times 10^9/l$.

U nemocných s leukocytózou se nabízí možnost podávat léky, které ji snižují, což je např. v celulární fázi primární či sekundární myelofibrózy, kde je součástí nebo základním lékem onemocnění hydroxyurea, a u polycythemia vera, u níž je řešením podávání léku s antiproliferativním účinkem – interferonu alfa. Léčebné možnosti lze ale pochopitelně i kombinovat, což je výhodné především z hlediska možnosti použití nižších dávek léků.

V případě dominantního zvýšení červených krevních elementů je výhodné a v současné době opět ve středu zájmu použití zmíněného interferonu alfa nejlépe v pegylované a lépe snášené formě, a doplňkem i podávání antiagregační léčby, která vede, jak ukázaly některé studie (ECLAP [19]), k významnému snížení rizika trombotické diatézy.

Během rozboru údajů o léčbě je zjišťován rozpor mezi určením rizika nemocného a dosahováním léčebné odezvy, která mnohdy riziku neodpovídá nebo je nereflektuje. Proč není léčba upravována v případech, v nichž se nedosahuje požadované odezvy, je dáno řadou faktorů. Důvodem nedosažení odezvy nebo odezvy mohou být vedlejší účinky (13,1 % sledovaných), nedostatečná odezva i při použití nejvyšší povolené dávky (v našem souboru celkem 20 případů – 1,5 %). Může jím být i dočasné přerušení terapie, či nedostatečné využití možností léčby a snahy dosáhnout požadované úrovně léčebné odezvy. Nicméně setrvávání nemocných na léčbě je v našem souboru značně vysoké a dosahuje i po 6 letech dle diagnózy vysokého procenta (72 měsíců 71,8 % nemocných).

Všechny důvody nedostatečné léčebné odezvy jsou pochopitelně analyzovány, aby bylo učiněno vše pro dosažení léčebného efektu i s hledáním řešení, které vyplývá z možnosti velmi detailního individuálního posouzení každého případu [43].

Shrme-li po praktické stránce úsilí dané systematickým uplatňováním diagnostických a terapeutických doporučených postupů CZEMP, pak jeho výsledkem vycházejícím z údajů Registru je, jak bylo shora uvedeno, 1,8násobný pokles arteriální trombózy, více než 1,5násobný pokles mikrovaskulární trombózy a dokonce 6,2násobný pokles příhod žilního tromboembolizmu.

Literatura

1. Barbui T, Barosi G, Grossi A et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2004; 89(2): 215–232.
2. Barbui T, Thiele J, Passamonti F et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol* 2011; 29(23): 3179–3184.
3. Barbui T. Development of a new multiple variables model to predict thrombosis in Essential Thrombocythemia. *ESH International*

Conference on Myeloproliferative Neoplasms Vienna, Austria, October 4–6, 2012.

4. Briere JB. Essential thrombocythemia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 3. Dostupné z WWW: <<http://www.orjrd.com/content/2/1/3>>.
5. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M et al. Hydroxyurea for patients with Essential Thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332(17): 1132–1136.
6. Elliott MA, Tefferi A. Interferon-alfa therapy in Polycythemia Vera and essential Thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23(5): 463–472.
7. Finazzi G, Barbui T. Risk-adapted therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood Rev* 2005; 19(5): 243–252.
8. Fruchtman SM, Pettitt RM, Gilbert HS et al. Anagrelide Study Group: Anagrelide: analysis of long-term efficacy, safety and leukemogenic potential in myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 2005; 29(5): 481–491.
9. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager SM et al. Leukocytosis at Diagnosis and the Risk of Subsequent Thrombosis in Patients With Low-Risk Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. *Cancer* 2009; 115(24): 5740–5745.
10. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J et al. ANAHYDRET Study Group. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* 2013; 121(10): 1720–1728.
11. Hoffman R, Prchal JT, Samuelson S et al. Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative disorders: biology and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(1 Suppl 1): S64–S72.
12. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press: Lyon 2001.
13. Kaushansky K. The chronic myeloproliferative disorders and mutation of JAK2: Damesek's 54 year old speculation comes of age. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(1): 5–12.
14. Kissová J, Ovesná P, Penka M et al. Second malignancies in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms—single-center experience. *Anticancer Res* 2014; 34(5): 2489–2496.
15. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013; 369(25): 2379–2390.
16. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS et al. A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders. *N Engl J Med* 2005; 352(17): 1779–1790.
17. Kralovics R, Skoda RC. Molecular pathogenesis of Philadelphia chromosome negative myeloproliferative disorders. *Blood Rev* 2005; 19(1): 1–13.
18. Landolfi R, Rocca B, Patrono C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanism and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 20(3): 203–222.
19. 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.
20. Michiels JJ, Kutti J, Stark P et al. Diagnosis, pathogenesis and treatment of the myeloproliferative disorders essential thrombocythemia, polycythemia vera and essential megakaryocytic granulocytic metaplasia and myelofibrosis. *Neth J Med* 1999; 54(2): 46–62.
21. Michiels JJ, Barbui T, Finazzi G et al. Diagnosis and treatment of Polycythemia Vera and possible future study designs of the PVSG. *Leuk Lymphoma* 2000; 36(3–4): 239–253.
22. Michiels JJ, Thiele J. Clinical and pathological criteria for the diagnosis of essential thrombocythemia, polycythemia vera and idiopathic myelofibrosis (agnogenic myeloid metaplasia). *Int J Hematol* 2002; 76(2): 133–145.
23. Michiels JJ, DeRaevé H, Hebeda K et al. WHO bone marrow features and European clinical, molecular, and pathological (ECMP) criteria for the diagnosis of myeloproliferative disorders. *Leukemia Res* 2007; 31(8): 1031–1038.
24. Murphy S, Peterson P, Iland H et al. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report

on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 1997; 34(1): 29–39.

25. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica* 2008; 93(11): 1645–1651.

26. Penka M, Schwarz J, Pytlík R et al. Doporučený postup diagnostiky a terapie esenciální trombocytemie a trombocytemie provázející jiné myeloproliferativní choroby. *Vnitř Lék* 2005; 51(6): 741–751.

27. Penka M, Schwarz J, Pavlík T et al. Esenciální trombocytemie a další myeloproliferace s trombocytemií v údajích registru pacientů léčených Thromboreductinem® do konce roku 2007. *Vnitř Lék* 2008; 54(6): 775–782.

28. Penka M, Schwarz J, Pavlík T et al. Výsledky léčby nemocných s esenciální trombocytemií a dalšími myeloproliferacemi provázenými trombocytemií – zpráva z registru pacientů léčených Thromboreductinem. *Vnitř Lék* 2009; 55(11): 1–12.

29. Penka M, Schwarz J, Ovesná P et al. Esenciální trombocytemie a jiné myeloproliferace s trombocytemií léčené Thromboreductinem. Výstupy z databáze Registru k prvnímu čtvrtletí roku 2010. *Vnitř Lék* 2010; 56(6): 503–512.

30. Penka M, Schwarz J, Ovesná P et al. kolektiv České pracovní skupiny pro myeloproliferativní choroby (CZEMP): Účinnost léčby anagrelidem u nemocných s Ph-negativními myeloproliferativními chorobami: ovlivnění výskytu trombózy ve výstupech Registru pacientů s diagnózou esenciální trombocytemie a trombocytemie provázející jiné myeloproliferativní onemocnění léčených Thromboreductinem® ke konci roku 2012. *Vnitř Lék* 2013; 59(6): 516–531.

31. Penka M, Schwarz J, Ovesná P et al. kolektiv České pracovní skupiny pro myeloproliferativní choroby (CZEMP) Shrnutí doporučení České pracovní skupiny pro Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění (CZEMP) České hematologické společnosti ČLS JEP pro diagnózu a terapii BCR/AB – negativních myeloproliferací. *Vnitř Lék* 2012; 58(2): 163–168.

32. Petrides PE. Anagrelid: decade of clinical experiences with its use for the treatment of primary thrombocythaemia. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(8): 1781–1798.

33. Puigdecane E, Spinetti B, Villa O et al. Detection of abnormalities of PRV-1, TPO, and c-MPL genes detected by fluorescence in situ hybridization in essential thrombocythemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 167(1): 39–42.

34. Rumi E, Pietra D, Ferretti V et al. Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Italiano Malattie Myeloproliferative investigators. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood* 2014; 123(10): 1544–1551.

35. Reilly JT. Current treatment practices for essential thrombocythemia: survey results from European hematologist/oncologists. *Hematology* 2012; 17(4): 187–192.

36. Schwarz J, Hrachovinova I, Vorlova Z et al. Thromboembolism in thrombocythemia patients with an additional thrombophilic state. *Hematol J* 2004; 5(Suppl 2): S321. Abstract 974.

37. Schwarz J, Penka M, Doubek M et al. JAK2 mutation and an additional thrombophilic state are major prothrombotic risk factors in myeloproliferations with thrombocythemia – data from a registry of anagrelide-treated patients. 13th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark, June 12–15, 2008. *Haematologica* – *Hematol J* 2008; 93(Suppl 1). Abstract 0144.

38. Schwarz J, Penka M, Camp V et al. Diagnostika a léčba bcr/abl-negativních myeloproliferativních onemocnění – principy a východiska CZEMP. *Vnitř Lék* 2011; 57(2): 189–213.

39. Silverstein MN, Tefferi A. Treatment of Essential Thrombocythemia with anagrelid. *Semin Hematol* 1999; 36(1 Suppl 2): S23–S25.

40. Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak W et al. Anagrelide for Thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. *Cancer* 2004; 101(10): 2239–2246.

41. Thiele J, Kvasnicka HM, Vardiman J. Bone marrow histopathology in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders: a forgotten pearl. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19(3): 413–437.

42. Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110(4): 1092–1097.

43. Tsimberidou MA, Colburn DE, Welch MA et al. Anagrelide and imatinib mesylate combination therapy in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52(3): 229–234.

44. Vianello F, Battisti A, Cerlla G et al. Defining the Thrombotic Risk in Patients with Myeloproliferative Neoplasms. *Scientific World Journal* 2011; 11: 1131–1137.

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

✉ m.penka@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie FN Brno

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 1. 9. 2014

Přijato po recenzi 17. 9. 2014