

Interferon-alfa v léčbě myeloproliferativních onemocnění

Jarmila Kissová^{1,2}

¹Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice

²LF MU, Brno

Souhrn

Navzdory významnému pokroku jsou léčebné možnosti myeloproliferativních neoplazií (MPN) stále omezené. Interferon α (IFN α) je více než 30 let považován za látku vhodnou k léčbě myeloproliferativních onemocnění. Jeho plné využití bylo však omezeno vyšší frekvencí krátkodobých nežádoucích účinků při srovnání s konvenční léčbou a tím, že se donedávna jednalo o off-label podávání u BCR/ABL negativních MPN. Vývoj pegylovaných forem IFN α s nižší toxicitou a lepším farmakokinetickým profilem obnovil zájem o využití IFN α v léčbě MPN. Nedávné studie potvrzují, že IFN α je významným lékem schopným dlouhodobě redukovat nádorovou populaci u MPN. IFN α je tak v současnosti častěji zvažovaným preparátem v léčbě MPN, a stává se tak i součástí některých expertních doporučení jako lék první volby pro mladší pacienty s různými subtypy MPN.

Klíčová slova: esenciální trombocytémie – interferon α – myeloproliferativní neoplazie – pegylovaný interferon α – pravá polycytémie – primární myelofibróza

Interferon-alpha in the treatment of myeloproliferative diseases

Summary

Despite significant progress, the treatment options for myeloproliferative neoplasms (MPN) are still limited. Interferon α (IFN α) has been recognized as a substance for the treatment of MPN for more than 30 years, but its widespread use has been limited by higher frequency of short-term adverse reactions compared to conventional treatment and until recently, by its off-label indication in BCR/ABL negative MPNs. With the development of pegylated forms of IFN α with a more favorable toxicity and pharmacokinetic profile have renewed interest in the use of IFN α in the treatment of MPN. Recent studies confirm that IFN α is important drug capable of reducing the tumor population in MPN. Thus, IFN α is currently a more frequently considered drug in the treatment of MPN and has adopted into of some expert recommendations as a first-line drug for younger patients with various subtypes of MPN.

Key words: essential thrombocythemia – interferon α – myeloproliferative neoplasm – pegylated interferon α – polycythemia vera – primary myelofibrosis

Úvod

Interferon (IFN) byl objeven před více než 60 lety Issacem a Lindemannem, kteří jej popsali jako látku schopnou interferovat s replikací viru [1]. Pro antiproliferativní, imunomodulační a antiangiogenní efekt interferonu α (IFN α) brzy vzrostl velký zájem o jeho potenciální využití v léčbě různých nádorových chorob. Bezpečnost a účinnost IFN α byly testovány i u hematologických malignit včetně chronické myeloidní leukemie (CML) a BCR/ABL negativních myeloproliferativních onemocnění (MPN). Bylo potvrzeno, že IFN α je první látkou s potenciálem indukce kompletní a trvalé cytogenetické remise u pacientů s CML. Tyto výsledky byly historickým milníkem IFN α v léčbě hematologických malignit. IFN α zůstal nejlepší léčebnou strategií pro CML během následujících

desetiletí do objevu inhibitorů tyrozinkináz. U klasických MPN nebyl IFN α , navzdory významnému protinádorovému efektu potvrzenému v několika počátečních studiích, v léčbě těchto onemocnění dostatečně využíván, zejména pro vyšší frekvenci vedlejších účinků léčby.

Myeloproliferativní neoplazie (MPN) jsou klonální onemocnění charakterizované vysokou frekvencí genetických změn zahrnující CML a BCR/ABL negativní MPN. Translokace t(9;22), známá jako „filadelfský chromosom“, vede k vytvoření fúzního genu BCR/ABL, který je charakteristickým znakem CML. MPN bez této mutace jsou klasifikovány jako BCR/ABL negativní MPN. Mezi nejčastější onemocnění této skupiny patří pravá polycytémie (polycythaemia vera – PV), esenciální trombocytémie (ET) a primární myelofibróza (PMF). Genetickou mutací,

nalezenou u pacientů s PV ve více než 95 % případů, je mutace JAK2 v exonu 14 (JAK2V617F) a u 3 % případů v exonu 12 JAK2 [2]. Mutace JAK2V617F je rovněž driver mutací pro ET a PMF s frekvencí 55 % a 65 %. Mutace MPL a CALR (calreticulin/kalretikulín) jsou detekovány ve 3–4 % a 20–25 % u ET a v 6–7 % a 20–25 % u PMF [3]. Běžná léčebná strategie u MPN je založena na riziku cévních komplikací, které jsou hlavní příčinou mortality a morbidity. Z pohledu dlouhodobého průběhu mohou být tato onemocnění provázena zvýšeným rizikem transformace do akutní leukemie. Léčba schopná změnit tento vývoj nebyla dosud jednoznačně definována. Alogenní transplantace kmenových buněk zůstává jediným kurativním přístupem, který je odůvodněn jen u omezeného počtu pacientů s PMF vysokého rizika.

Historie IFNa u MPN

Již v roce 1985 bylo popsáno, že IFNa je schopen úpravy těžké trombocytózy u MPN [4]. Několik studií během posledních 30 let následně potvrdilo, že léčba IFNa je spojena s redukcí frekvence venepunkcí u PV, s vymizením pruritu, normalizací zvýšeného počtu leukocytů a trombocytů a redukcí velikosti sleziny [5–10]. Mechanismus působení IFNa byl intenzivně zkoumán zejména u CML [11,12]. Navzdory výsledkům studií nebyl IFNa používán jako lék první volby v léčbě BCR/ABL negativních MPN, a to zejména z důvodu relativně vysoké míry vedlejších účinků a s tím spojené nutnosti přerušování léčby tímto lékem (20–30 %) [7]. S identifikací mutace JAK2V617F se začaly objevovat data o potenciálu IFNa indukovat molekulární remisi u JAK2 pozitivních pacientů [7,10,13] a později po objevení mutace CALR zprávy i o redukcí mutační nálože [14]. Zájem o léčbu IFNa u PV a ostatních MPN byl oživen v několika studiích během posledních 5–10 let. V současné době je IFNa používán především u BCR/ABL negativních MPN.

Mechanismus působení IFNa a účinky u BCR/ABL negativních MPN

Mechanismus působení IFNa u MPN zůstává z velké části nejasný navzdory zvyšujícím se klinickým a biologickým důkazům účinnosti. Jedna z hlavních drah, kterou IFNa působí, je JAK/STAT dráha (Janus kinase/signal transducer and activators of transcriptions). Signální dráha JAK/STAT je jednou z klíčových signálních kaskád, které zprostředkovávají přenos signálů indukovaných cytokiny a růstovými faktory z buněčného povrchu do jádra, kde zpravidla ovlivní expresi genů. Mechanismus působení IFNa je přisuzován jeho anti-proliferativnímu, proapoptotickému, antiangiogennímu a imunomodulačnímu efektu [15,16], zahrnuje přímý cytotoxický efekt na maligní buňky [8] i posílení imunitní odpovědi na přítomnost maligních buněk [6]. Mnoho účinků IFNa poskytuje odůvodnění pro jeho využití v léčbě MPN – vede ke snížení všech 3 krvetvorných řad – je popisováno vysoké procento hematologických odpovědí [5–7,10,13,14]. Působením IFNa dochází rovněž ke zmírnění celkových příznaků, redukcí velikosti sleziny

a snížení nálože mutovaných alel JAK2 [7,17], méně výrazně CALR [14]. Několik studií ukázalo, že dlouhodobá léčba IFNa je u části pacientů doprovázena molekulární remisí [9,10,13,18], která může přetrvávat po přerušení léčby IFNa až 3 roky [9,19,20]. Tato zjištění ukazují, že terapie IFNa je schopná indukovat minimální reziduální chorobu u podskupiny pacientů s MPN. Nebyl potvrzen leukemogenní efekt IFNa.

Preparáty IFNa

Preparáty IFNa jsou k dispozici jednak standardní, jednak pegylované. Liší se nejen subtypem IFNa, ale i farmakokinetickými vlastnostmi ovlivňujícími frekvenci podávání. Standardní preparáty IFNa-2b (IntronA®) a IFNa-2a (Roferon-A®) vyžadují vícečetné injekce týdně. Pegylované formy IFNa byly vyvinuty za účelem zlepšení tolerance. Chemické spojení IFNa s polyetylen glykolem (PEG) inhibuje jeho proteolytické odbourávání a vylučování; prodloužený biologický poločas vede k redukcí frekvence podávání a lepší toleranci. Molekulární remise jsou popisovány především po pegylovaných preparátech. PEGIFNa-2b (PegIntron®) a PEGIFNa-2a (Pegasys®) jsou podávány 1krát týdně, zatímco nově registrovaný ropeginterferon α -2b (Besremi®) 1krát za 2 týdny, při udržovací léčbě 1krát za 4 týdny. Ropoginterferon α -2b je monopegylovaný IFNa-2b s jedinou izoformou díky inovativní pegylační technologii, nově registrovaný v Evropské unii pro použití při léčbě pravé polycytemie. Klinické studie ukazují velmi slibné výsledky účinnosti a bezpečnosti tohoto preparátu [13].

Obvyklé dávkování IFNa v léčbě MPN je u standardních preparátů 3 MIU (Million International Units) podkožně 3krát týdně, pro dávkování PEGIFNa-2a (Pegasys®) je obvykle 45 μ g/týden, s postupným navýšením dávky o 45 μ g/týden, PEGIFNa-2b (PegIntron®) je v ČR nedostupný. U ropeginterferonu je doporučováno zahájit léčbu dávkou 100 μ g podkožně (nebo 50 μ g u pacientů s jinou cytoredukční terapií), s navýšením dávky o 50 μ g 1krát za 2 týdny. Spektrum dostupných preparátů IFNa se v současné době mění, končí výroba některých standardních preparátů a v blízké budoucnosti budou k dispozici preparáty s větším obsahem léčivého přípravku, u nichž může být titrace optimálních nižších dávek obtížná. V současné době jsou u BCR/ABL negativních MPN všechny standardní i pegylované IFNa „off-label“ indikací, vyjma ropeginterferonu.

Nežádoucí účinky IFNa

Léčba IFNa je spojena s vedlejšími účinky (tab. 1), které představují míru předčasného ukončení ve většině studií asi 20–30 % [8–10,21]. Většina nežádoucích účinků je objevuje v 1. roce léčby, mohou být značně redukovány použitím nižších dávek IFNa.

Flu-like syndrom

Nejčastějším vedlejším účinkem je počáteční **flu-like syndrom**, který zahrnuje bolesti hlavy, teplotu, nevolnost, zimnici, třesavku, únavu, bolesti svalů a kloubů.

Tyto příznaky jsou nejvýraznější v 1. dnech aplikace a lze je zmírnit preventivním podáváním paracetamolu i aplikací IFNa ve večerních hodinách. Ke zmírnění těchto celkových příznaků dochází většinou během 1. týdne léčby, jsou závislé na dávce a lze jim předcházet použitím nižších iniciačních dávek IFNa [22]. U některých pacientů může chronická únava přetrvávat a vést k nutnosti ukončení léčby.

Hematologická toxicita

Hematologická toxicita je způsobena myelosupresivním účinkem na kostní dřeň. Nejčastější je leukopenie, méně častá trombocytopenie.

Účinky na psychiku

Během léčby IFNa se mohou objevit psychické účinky – jedná se nejčastěji o deprese, poruchy spánku, ospalost, nervozitu, podrážděnost, snížení koncentrace a pozornosti, střídání nálad. U menšiny pacientů je popisován vznik depresí, které vyžadují přerušování, nebo i ukončení léčby. U pacientů s předchozí nebo přítomnou psychiatrickou diagnózou by IFNa měl být podáván s opatrností.

Příznaky autoimunitního onemocnění

U některých pacientů se mohou vyvinout příznaky autoimunitního onemocnění. **Autoimunitní tyreoiditida** s následnou hypotyreózou může vzniknout v průběhu léčby u některých nemocných. Je doporučováno testovat funkci štítné žlázy před a během léčby IFNa. Jiné autoimunitní poruchy jsou vzácné.

Plicní hypertenze

U přípravků s IFNa byly hlášeny případy plicní hypertenze, zejména u pacientů s rizikovými faktory (např. portální hypertenzí, infekcí HIV nebo cirhózou), v typickém případě několik měsíců od zahájení léčby. Kauzalita tohoto vztahu však jednoznačně prokázána nebyla.

Účinky na gastrointestinální trakt

Z gastrointestinálních účinků je nejčastější nechutenství, které může být ve výjimečných případech výrazné.

Je doporučováno sledovat během léčby hmotnost pacienta. Nauzea a zvracení jsou výjimečné. Laboratorní vyšetření často prokazuje **změny jaterních funkcí**, projevující se elevací bilirubinu a jaterních enzymů, v některých případech vyžadující úpravu dávky.

Oftalmologické komplikace

Oftalmologické komplikace se mohou projevit jako retinopatie, retinální hemoragie, retinální exsudáty, odchlípení sítnice a okluze retinální tepny nebo žíly. Během léčby je doporučováno provést vyšetřování očního pozadí. Nicméně i v tomto případě je kauzalita vztahu k léčbě IFNa nejistá.

Kontraindikace IFNa

Kontraindikace podávání IFNa jsou shrnuty a uvedeny v tab. 2.

IFNa u jednotlivých typů MPN

Indikace podávání IFNa u BCR/ABL negativních MPN je podpořena daty týkající se bezpečnosti a účinnosti u více než 1 000 pacientů zařazených do studií za posledních 30 let. IFNa je považován za léčivo první volby u pacientů s ET, PV a proliferativní fází PMF, zejména u mladších pacientů dle celé řady terapeutických doporučení [23–25].

IFNa u pacientů s polycythaemia vera

Dlouhodobá účinnost IFNa u pacientů s PV byla potvrzena výsledky několika studií, které zaznamenaly hematologickou odezvu až u 80 % nemocných [6,10,22]. Po podání standardních i pegylovaných preparátů byla signifikantně redukována četnost venepunkcí a kompletní nebo parciální hematologická remise se objevila téměř u všech pacientů [6,17]. Signifikantní redukce nálože JAK2 mutace byla zaznamenána po obou typech preparátů [6,13,26]. Ropeginterferon α vykazuje u nemocných s PV dle nedávné studie po 3 letech léčby statisticky významný rozdíl v redukci nálože JAK2 mutace při srovnání s hydroxyureou [27].

IFNa u esenciální trombocytémie

Více než 30 let se prokazuje účinnost IFNa také v léčbě ET [4,6,17]. V literatuře jsou dokumentovány dlouhodobé hematologické remise až po dobu 3 let po pře-

Tab. 1. Nejčastější nežádoucí účinky IFNa

flu-like syndrom
hematologická toxicita (trombocytopenie, anémie, leukopenie)
psychiatrické projevy (deprese, nespavost)
autoimunitní projevy (autoimunitní tyreoiditida)
elevace jaterních enzymů
kožní projevy (alopecie, dermatitis, pruritus)
bolesti hlavy
gastrointestinální projevy (průjem, nauzea, zácpa)
myalgie
retinopatie
plicní arteriální hypertenze

Tab. 2. Kontraindikace pro podání interferonu α

přecitlivělost na léčivo
závažné preexistující kardiovaskulární onemocnění v anamnéze
vážné ledvinové, jaterní nebo myeloidní dysfunkce
závažná jaterní dysfunkce nebo dekompenzace cirhóza jater
závažné psychiatrické onemocnění u dětí a dospívajících
autoimunitní onemocnění
preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud není léčitelné běžnou léčbou

rušení léčby [6,17]. Po podání pegylovaného IFNa jsou rovněž zaznamenány redukce nálože JAK2 mutace [26]. Tab. 3 uvádí možné indikace podávání IFNa u PV a ET.

IFNa u primární myelofibrózy

Neexistují přesvědčivé důkazy, že jiná terapie než transplantace kostní dřeně ovlivňuje riziko progresu nebo transformace do myelofibrózy. Pacienti v pokročilé fázi PMF nemají prospěch z podávání IFNa, ale u hyperproliferativní fáze PMF je jeho léčba velmi efektivní. Malé dávky IFNa u pacientů s PMF vedly k redukci velikosti sleziny, redukce bolesti kostí a redukci leukocytózy [26,28]. Možné indikace k léčbě IFNa u PMF uvádí tab. 4.

V ČR nemají standardní i pegylované preparáty v léčbě BCR/ABL negativních MPN standardní úhradu ze zdravotního pojištění, a je tedy nutno žádat o jeho úhradu revizního lékaře příslušné zdravotní pojišťovny.

IFNa v graviditě

Myeloproliferativní onemocnění i gravidita jsou spojeny s vysokou incidencí tromboembolických a krvácivých komplikací. Tyto komplikace mohou postihnout

Tab. 3. Možné indikace podávání preparátů IFNa u pacientů s pravou polycytemií/esenciální trombocytemií

léčba 1. linie, zvláště u mladých pacientů do 65 let, eventuálně i starších
léčba žen vyžadujících cytoredukční léčbu, které plánují graviditu
léčba 2. linie pro pacienty s intolerancí či rezistencí k hydroxyurey

Tab. 4. Možné indikace IFNa u pacientů s primární myelofibrózou

onemocnění nízkého nebo středního rizika s proliferativními rysy
chybění masivní splenomegalie
méně významná fibróza kostní dřeně
pacienti neplánovaní k alogenní transplantaci v příštích 12 měsících

Tab. 5. Léčebná strategie pro BCR/ABL negativní myeloproliferace v graviditě dle doporučení European Leukemia Net [30]

terapie v graviditě s nízkým rizikem

1. cílová hodnota hematokritu u PV < 45 %
2. nízké dávky kyseliny acetylsalicylové
3. profylaktická dávka LMWH po porodu po dobu šestinedělí

terapie v graviditě s vysokým rizikem

body 1–3

plus

4. v případě předchozí velké trombózy nebo těžších komplikací gravidity: **LMWH po celou dobu gravidity**
5. v případě počtu trombocytů > 1 500 × 10⁹/l zvážit podání IFNa
6. v případě většího krvácení: vynechat ASA a zvážit IFNa k redukci trombocytózy

matku i plod. IFNa je léčbou volby u gravidních žen s MPN vyžadujících cytoredukční léčbu [29,30]. Ačkoliv gravidita je stále uvedena jako kontraindikace léčby IFNa, běžně je IFNa doporučován na základě konsenzu odborníků (tab. 5) jako nejbezpečnější cytoredukční léčba během gravidity vysokého rizika. Obvykle je doporučována léčba IFNa u gravidních pacientek s vysokým rizikem (předchozí trombóza nebo významné krvácení, reprodukční ztráty nebo jiné komplikace gravidity spojené s MPN, významná trombocytóza) [29]. Publikovaná data uvádějí, že IFNa je nezávislým prediktorem vysoké porodnosti u žen s MPN [30]. Pegylovaný IFNa by měl být upřednostňován z důvodu lepší tolerance a účinnosti. Dostupná data ale nejsou dostatečná k vyložení obav týkajících se bezpečnosti těchto preparátů u graviditě.

Závěr

Významným krokem z pohledu vyléčení MPN bude eradikace maligního klonu. První důkazy možné eradikace MPN po léčbě IFNa se objevují v publikovaných klinických studiích. Tzv. renesance IFNa u MPN je přisuzována zvýšenému počtu studií během posledních 5–10 let, které ukázaly trvalou kompletní hematologickou a molekulární remisi při dlouhodobé léčbě IFNa. IFNa se tak jeví být efektivním lékem v terapii BCR/ABL negativních MPN.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Literatura

1. Isaacs A, Lindemann J. Virus interference. I. The interferon. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1957; 147(927): 258–267.
2. Pardanani A, Lasho TL, Finke C et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. Leukemia 2007; 21(9): 1960–1963. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2404810>.
3. 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; quiz 2615. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-05-579136>.

4. Linkesch W, Gisslinger H, Ludwig H et al. Therapy with interferon (recombinant IFN- α -2C) in myeloproliferative diseases with severe thrombocytoses. *Acta Med Austriaca* 1985; 12(5): 123–127.
5. Kíladjian JJ, Cassinat B, Turlure P et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. *Blood* 2006; 108(6): 2037–2040. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-03-009860>>.
6. Kíladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2008; 22(11): 1990–1998. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/leu.2008.280>>.
7. Kíladjian JJ, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood* 2011; 117(18): 4706–4715. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-08-258772>>.
8. Kíladjian JJ, Giraudier S, Cassinat B. Interferon-alpha for the therapy of myeloproliferative neoplasms: targeting the malignant clone. *Leukemia* 2016; 30(4): 776–781. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/leu.2015.326>>.
9. Larsen TS, Møller MB, de Stricker K et al. Minimal residual disease and normalization of the bone marrow after long-term treatment with alpha-interferon2b in polycythemia vera. A report on molecular response patterns in seven patients in sustained complete hematological remission. *Hematology* 2009; 14(6): 331–334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1179/102453309X12473408860587>>.
10. Quintás-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshoury T et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a. *Blood* 2013; 122(6): 893–901. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-07-442012>>.
11. Kujawski LA, Talpaz M. The role of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18(5–6): 459–471. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2007.06.015>>.
12. Guilhot F, Roy L, Saulnier PJ et al. Immunotherapeutic approaches in chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(4): 629–634. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/10428190801927510>>.
13. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V et al. Ropoginterferon alpha-2b, a novel IFN α -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. Verger E, Cassinat B, Chauveau A et al. Clinical and molecular response to interferon- α therapy in essential thrombocythemia patients with CALR mutations. *Blood* 2015; 126(24): 2585–2591. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-07-659060>>.
15. Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev* 2004; 202: 8–32. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x>>.
16. Billiau A. Interferon: the pathways of discovery I. Molecular and cellular aspects. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17(5): 381–409. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2006.07.001>>.
17. Hasselbalch HC, Holmström MO. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? *Semin Immunopathol* 2019; 41(1): 5–19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00281-018-0700-2>>.
18. Them NC, Bagiński K, Berg T et al. Molecular responses and chromosomal aberrations in patients with polycythemia vera treated with peg-proline-interferon alpha-2b. *Am J Hematol* 2015; 90(4): 288–294. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23928>>.
19. Utke Rank C, Weis Bjerrum O, Larsen TS et al. Minimal residual disease after long-term interferon-alpha2 treatment: a report on hematological, molecular and histomorphological response patterns in 10 patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Leuk Lymphoma* 2016; 57(2): 348–354. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2015.1049171>>.
20. Larsen TS, Bjerrum OW, Pallisgaard N et al. Sustained major molecular response on interferon alpha-2b in two patients with polycythemia vera. *Ann Hematol* 2008; 87(10): 847–850. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00277-008-0498-4>>.
21. Gowin K, Jain T, Kosiorek H et al. Pegylated interferon alpha-2a is clinically effective and tolerable in myeloproliferative neoplasm patients treated off clinical trial. *Leuk Res* 2017; 54: 73–77. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2017.01.006>>.
22. Silver RT. Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon-alpha. *Cancer* 2006; 107(3): 451–458. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22026>>.
23. Penka M, Schwarz J, Campr V et al. Shrnutí doporučení České pracovní skupiny pro Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění (CZEMP) České hematologické společnosti ČLS JEP pro diagnózu a terapii BCR/ABL-negativních myeloproliferací. *Vnitř Lek* 2012; 58(2): 163–168.
24. Hatalova A, Schwarz J, Gotic M et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythemia vera. *Eur J Haematol* 2018; 101(5): 654–664. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13156>>.
25. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European Leukemia Net Leukemia 2018; 32(5): 1057–1069. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0077-1>>.
26. Quintás-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshoury T et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a. *Blood* 2013; 122(6): 893–901. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-07-442012>>.
27. Ianotto JC, Chauveau A, Boyer-Perrard F et al. Benefits and pitfalls of pegylated interferon- α 2a therapy in patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis: a French Inter-group of Myeloproliferative neoplasms (FIM) study. *Haematologica* 2018; 103(3): 438–446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2017.181297>>.
28. Griesshammer M, Sadjadian P, Wille K. Contemporary management of patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy. *Expert Rev Hematol* 2018; 11(9): 697–706. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2018.1506325>>.
29. Melillo L, Tieghi A, Candoni A et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. *Am J Hematol* 2009; 84(10): 636–640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21504>>.
30. Barbui T, Barosi G, Birgegard G et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2011; 29(6): 761–770. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.8436>>.

MUDr. Jarmila Kissová, Ph.D.

✉ kissova.jarmila@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice
www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 4. 9. 2019

Přijato po recenzi 7. 10. 2019