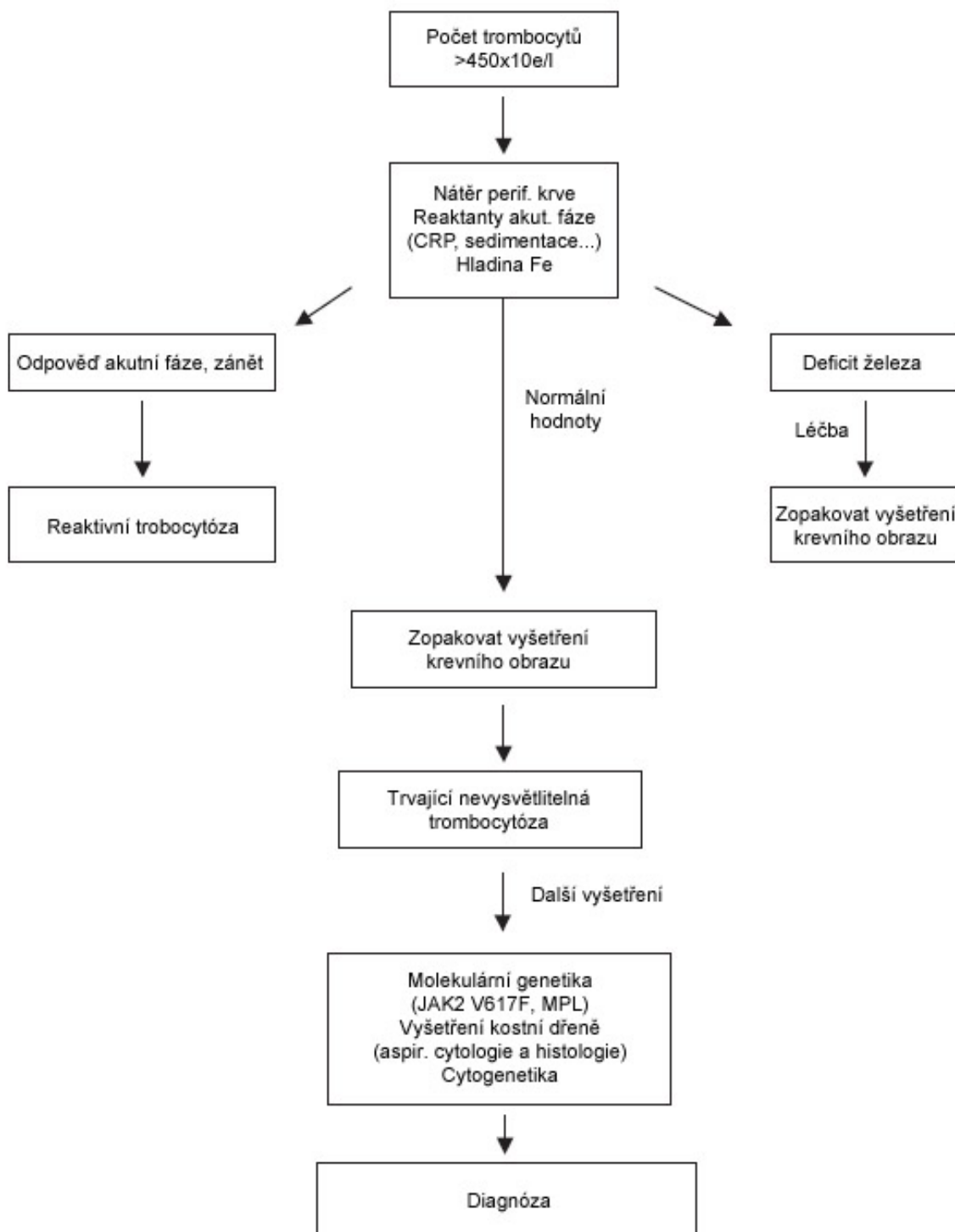


Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis.

Harrison CN, Bareford D, Butt N et al. *Br J Haematol*, 2010, 149(3):352-75.

Diagnostický proces

1. Trombocytóza je častým nálezem se spoustou primárních a sekundárních příčin. Došetření o pacientů s trombocytózou vyžaduje celostní přístup zahrnující klinické i laboratorní metody.
2. Autoři vyvinuli diagnostický algoritmus pro došetření příčiny trombocytózy.



Esenciální trombocytémie (ET)

1. Pacienti by měli být stratifikováni podle rizika trombotických komplikací. Nejčastěji uznávaná stratifikace je:
Vysoké riziko: pacienti starší než 60 let NEBO s anamnézou trombotické nebo hemoragické komplikace spojené s esenc. trombocytémií NEBO s počtem trombocytů $>1500 \times 10^9/l$.
Nízké riziko: pacienti mladší než 40 let nesplňující žádnou podmínku vysokého rizika.
Střední riziko: pacienti ve věku 40-60 let nesplňující žádnou podmínku vysokého rizika.
(*stupeň doporučení IIa B*)
2. Mikrovaskulární symptomy nejsou všeobecně považovány za trombotickou příhodu v rámci stratifikace rizika, ale pokud jsou závažné a nereagují na acylpyrin, pacient by měl být zařazen do vysokého rizika. (*stupeň doporučení IV C*)
3. Počet destiček sám o sobě nekoreluje dobře s rizikem trombózy, nicméně počet $>1500 \times 10^9/l$ je používán jako indikátor zahájení cytoredukční terapie z pohledu zvýšeného rizika krvácení. (*stupeň doporučení III B*)
4. U mladých pacientů (<40 let) může být při absenci symptomů ve stratifikaci rizika akceptovatelné použití vyšší hranice počtu trombocytů. (*stupeň doporučení IIa B*)
5. Dopad kardiovaskulárních rizikových faktorů na posouzení rizika trombotických komplikací u pacientů v nízkém a středním riziku zůstává nejasný. (*stupeň doporučení III B*)
6. Mezi další rizikové faktory snad patří počet leukocytů a přítomnost JAK2 mutace. Tyto však ještě potřebují validaci prospektivními metodami. (*stupeň doporučení III C*)

Doporučení managementu esenciální trombocytémie

Obecná

1. U pacientů by měl proběhnout screening hypertenze, hyperlipidémie, diabetu a měla by být známa anamnéza kuřáctví. Jakékoli kardiovaskulární rizikové faktory by měly být intenzivně řešeny. (*stupeň doporučení IV C*)
2. Acylpyrin by měl být podáván všem pacientům s ET, pokud nemají kontraindikace. (*stupeň doporučení IIb B*)

Pacienti ve vysokém riziku

1. Cílem léčby by mělo být navrácení počtu trombocytů do normálního rozmezí. (*stupeň doporučení Ib A*)
2. Dle výsledků studie PT-1 by měla být u pacientů ve vysokém riziku léčbou první linie kombinace hydroxyurey a acylpyrinu. (*stupeň doporučení Ib A*)
3. I přes nižší účinnost může být dle výsledků PT-1 přijatelnou léčbou druhé linie anagrelid s acylpyrinem. (*stupeň doporučení Ib A*)
4. U pacientů léčených anagrelidem je vzhledem k riziku vzniku myelofibrózy doporučován pravidelný monitoring časných známek progresu (každé 3 roky). (*stupeň doporučení Ib A*)
5. Pacientům léčeným anagrelidem, kteří vykazují známky progresu do post-ET myelofibrózy, by měla být léčba změněna na jiný preparát. (*stupeň doporučení III B*)
6. U mladých pacientů a pacientek zvažujících těhotenství je IFN α přijatelnou léčebnou alternativou. (*stupeň doporučení III B*)

Specifická doporučení

1. U refrakterního onemocnění lze zvážit zvýšení cílové hodnoty trombocytů, nebo částečně změnit terapii (kombinovaná léčba), nebo přímo nasadit léčbu druhé linie, která je pokud možno neleukemogenní. (*stupeň doporučení III B*)

2. Léčba druhé linie u pacientů netolerujících hydroxyureu by měla být neleukemogenní. *(stupeň doporučení III B)*
3. IFN α je užitečný lék ET, ale je spojen s vysokým výskytem nežádoucích účinků. *(stupeň doporučení III B)*
4. Pegylovaný interferon je nadějně léčivo pro ET, ale je třeba demonstrovat jeho přínos v porovnání s hydroxyureou v klinické studii. *(stupeň doporučení III B)*
5. Busulfan je efektivní léčivo pro kontrolu počtu trombocytů se známým profilem nežádoucích účinků. Není vhodný k léčbě mladých pacientů a měl by být používán s opatrností u pacientů předpečených hydroxyureou. *(stupeň doporučení III B)*
6. Pipobroman má využití v léčbě ET, avšak nedávné poznatky nasvědčují, že jeho dlouhodobé užívání je spojeno se signifikantním rizikem vzniku AML. *(stupeň doporučení III B)*
7. Izotop ^{32}P je efektivní lék u starších pacientů, kde může být přijatelné zvýšené dlouhodobé riziko vzniku AML. *(stupeň doporučení III B)*

Pacienti v nízkém a středním riziku

1. Než budou známy výsledky studie PT-1 u pacientů se středním rizikem, je doporučeno aby pacienti pod 60 let bez high-risk faktorů obdrželi cytoredukční terapii pouze v kontextu klinické studie, nebo pokud je onemocnění symptomatické (progresivní splenomegalie, erytromegalie a jiné závažné mikrovaskulární komplikace nereagující na acylpyrin, nekontrolovatelné krvácení při vysoké trombocytóze). *(stupeň doporučení III B)*

Posttrombocytomická myelofibróza

1. Diagnóza post-ET myelofibrózy by měla být stanovena pomocí standardních kritérií.
2. Post-ET myelofibróza by měla být léčena jako primární myelofibróza. *(vše stupeň doporučení IV C)*

Leukemická transformace ET

1. Leukemická transformace je diagnostikována přítomností alespoň 20% blastů v kostní dřeni nebo periferní krvi.
2. Pacienti s leukemickou transformací mají velmi nepříznivé celkové přežití. Nicméně u malé podskupiny pacientů může provedení transplantace krvetvorné tkáně výrazně prodloužit celkové přežití. *(vše stupeň doporučení III B)*

Management těhotenství při ET

1. Léčba by měla být vedena multidisciplinárním týmem.
2. S ohledem na rizikovou stratifikaci by měla být poskytnuta léčba acylpyrinem, nízkomolekulárním heparinem (LMWH) nebo interferonem (IFN α).
3. Dopplerovská ultrasonografie děložních arterií ve 20-24 týdnu těhotenství je užitečným nástrojem předvídajícím možné komplikace dalšího průběhu těhotenství.
4. Pacientkám by měl být 6 týdnů po porodu podáván LMWH. *(vše stupeň doporučení IV C)*

Estrogenová hormonální léčba při ET

1. Ženám s ET by mělo být doporučeno neužívat kombinovanou hormonální antikoncepci.
2. Hormonální substituční terapie může představovat nevelké zvýšení rizika žilního trombembolismu, měla by být užívána jen pacientkami bez jiných rizikových faktorů žilního trombembolismu a bez anamnézy žilní trombózy.
3. Ovariální stimulační léčba je spojena s rizikem trombózy a každý případ by měl být individuálně posouzen, měla by být nabídnuta tromboprofylaxe, pokud je to vhodné. *(vše*

stupeň doporučení IV C)

Management léčby dětí s ET

1. Měly by být pečlivě vyloučeny případy reaktivní trombocytózy a diagnóza ET uzavřena na základě jednoznačného splnění diagnostických kritérií. *(stupeň doporučení IV C)*
2. V managementu léčby dětí s ET je nedostatek poznatků, ale pokud je to možné, měl by být užit konzervativní přístup. *(stupeň doporučení IV C)*
3. Riziková stratifikace užívaná k terapeutickému rozhodování u dospělých pacientů s ET není validována k použití u dětí. *(stupeň doporučení IV C)*
4. Měla by být prospektivně shromažďována data o ET u dětí.

Trombóza splachnických žil

1. Je vhodný multidisciplinární přístup k pacientovi.
2. Všichni pacienti s trombózou splachnických žil by měli být přešetřeni na přítomnost myeloproliferativních neoplázií i při normálních hodnotách krevního obrazu.

Chirurgické výkony u pacientů s ET

1. U všech pacientů by měla být individuálně posouzena rizika žilního trombembolismu, odpovídající užití kompresivních punčoch a farmakoterapie.
2. Měly by být dodrženy standardní protokoly s ohledem na antitrombocytární léčbu, warfarin, pooperační tromboprofylaxi. *(stupeň doporučení Ib A)*
3. U pacientů s ET podstupujících operaci, kteří mají riziko krvácení a kde by byla normálně předepsána tromboprofylaxe, by měla být preoperačně snížena hodnota trombocytů v krvi pod $400 \times 10^9/l$. *(stupeň doporučení IV C)*
4. Perioperační krevní ztráta a pooperační infekce může vyústit ve zhoršení trombocytózy, tyto komplikace by měly být kauzálně řešeny. *(stupeň doporučení III C)*

Splenektomie u pacientů s ET

1. Měla by být provedena standardní profylaktická opatření s očekáváním postoperační exacerbace trombocytózy. *(stupeň doporučení IV C)*

Management trombocytózy v rámci MDS/MPN

1. Pacienti s myelodysplastickým syndromem nebo myeloproliferativní neoplázií s anamnézou trombózy, nebo ti, kteří jsou symptomatictí, nebo jsou ve vysokém riziku trombózy by měli být kandidáty cytoredukční a protidestičkové léčby, pokud nemají kontraindikace. *(stupeň doporučení IV C)*