

Edgar Faber a kolektiv

Základy hematologické diagnostiky

3., přepracované a doplněné vydání



Možná nastal čas použít ponatinib už po prvním selhání 2G TKI^{1,2}

Iclusig přináší perspektivní možnosti léčby CML na základě dat i zkušeností^{3,4}



BECAUSE TOMORROW MATTERS



1. Hochhaus A, et al. Leukemia. 2020;34:966–84; 2. Lipton JH, et al. Leuk Res. 2015;39:58–64; 3. Cortes JE, et al. Blood. 2018;132(4):393–404. 4. Cortes J, et al. Blood. 2021;138(21):2042–2050.

Iclusig 15 mg

S: Ponatinibum 15 mg v 1 potahované tabletě. **I:** Iclusig je indikován u dospělých pacientů s následujícími stavy: chronická, akcelerovaná nebo blastická fáze chronické myeloidní leukémie (CML) při rezistenci k dasatinibu nebo nilotinibu; intoleranci dasatinibu nebo nilotinibu a u pacientů, u nichž není z klinického hlediska vhodná následná léčba imatinibem; nebo přítomnosti mutace T315I; akutní lymfoblastická leukémie s pozitivním Philadelphia chromozomem (Ph+ ALL) při rezistenci k dasatinibu; intoleranci dasatinibu a u pacientů, u nichž není z klinického hlediska vhodná následná léčba imatinibem; nebo přítomnosti mutace T315I. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZU:** Myelosuprese: Iclusig bývá spojován se závažnou trombocytopenií, neutropenií a anémií. Po dobu prvních 3 měsíců je třeba každé 2 týdny vyšetřovat krevní obraz; poté se vyšetřuje jednou měsíčně nebo podle klinické indikace. Myelosuprese byla obecně reverzibilní a obvykle ustoupila po dočasném vysazení nebo snížení dávky. U pacientů léčených přípravkem Iclusig se vyskytl arteriální okluz. Riziko vzniku arteriálního okluzu má pravděpodobně vztah k dávce. Před zahájením léčby ponatinibem je třeba zhodnotit kardiovaskulární stav pacienta. V případě arteriálního okluzu nebo tromboembolie je třeba podávání přípravku okamžitě přerušit. Během léčby je třeba sledovat a hodnotit krevní tlak při každé lékařské kontrole a hypertenzi je třeba léčit až do normalizace. Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku Iclusig toto riziko pečlivě zvážit. U pacientů je třeba soustavně sledovat známky či příznaky srdečního selhání a ty je třeba léčit podle klinické indikace. Hypertenze, včetně přerušené léčby přípravkem Iclusig. U pacientů s rozvojem závažného srdečního selhání je třeba zvážit ukončení léčby ponatinibem. Iclusig bývá rovněž spojován s pankreatitidou. Může být potřebné přerušit užívání přípravku nebo snížení dávek. Jestliže je zvýšení hladiny lipázy provázeno břišními příznaky, podávání Iclusigu je třeba přerušit a pacienty vyšetřit, zda nemají známky pankreatitidy. U pacientů s pankreatitidou nebo zvýšenou konzumací alkoholu v anamnéze se doporučuje zachovávat opatrnost. Pacienti se závažnou nebo velmi závažnou hypertriglyceridemií je nutno správně léčit, aby se riziko pankreatitidy snížilo. Nelze vyloučit klinicky významný vliv na interval QT. Iclusig může vést ke zvýšení hladin ALT, AST, bilirubinu a alkalické fosfatázy. Testy jaterních funkcí mají být prováděny před zahájením léčby a sledovány v pravidelných intervalech podle klinické indikace. Při závažné nebo těžké hemoragii je třeba léčbu přípravkem Iclusig přerušit a vyhodnotit stav pacienta. U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči viru hepatitidy B, dochází k reaktivaci po zahájení léčby inhibitory tyrosinkinázy BCR-ABL. Před zahájením léčby přípravkem Iclusig mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. U pacientů s poruchou funkce jater a ledvin (s odhadovanou clearance kreatininu <50 ml/min nebo pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin), je třeba opatrnosti. U starších pacientů je vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků. Iclusig obsahuje mono hydrát laktózy. Při řízení nebo obsluhování strojů se doporučuje opatrnost. **NÚ:** Časté závažné NÚ (>1/100): pneumonie, pankreatitida, bolesti břicha, fibrilace síní, pyrexie, infarkt myokardu, ischemická choroba dolních končetin, anémie, angina pectoris, febrilní neutropenie, snížení počtu trombocytů, hypertenze, včetně přerušené léčby přípravkem Iclusig, včetně srdečního selhání, cévní mozková příhoda, sepse, akutní poškození ledvin, infekce močových cest, zvýšení hladiny lipázy. Velmi časté NÚ (>1/10): infekce horních cest dýchacích, anémie, trombocytopenie, neutropenie, snížení chuti k jídlu, insomnie, bolest hlavy, závratě, hypertenze, dyspnoe, kašel, bolest břicha, průjem, zvracení, zácpa, nauzea, zvýšení hladiny lipázy, zvýšení hladiny ALT a AST, vyrážka, suchá kůže, pruritus, bolest kostí, artralgie, myalgie, bolesti v končetinách, bolesti zad, svalové spazmy, únava, astenie, periferní edémy, pyrexie, bolest. Časté NÚ (> 1/100 až < 1/10): pneumonie, sepse, folikulitida, celulitida, pancytopenie, febrilní neutropenie, leukopenie, lymfocytopenie, hypotyreóza, dehydratace, retence tekutin, hypokalemie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypofosfatémie, hypertriglyceridemie, hypokalemie, snížení tělesné hmotnosti, hyponatremie, cévní mozková příhoda, mozkový infarkt, periferní neuropatie, letargie, migréna, hyperestézie, hypestézie, parestézie, tranzitní ischemická ataka, rozmazané vidění, suché oko, periorbitální edém, otok očních víček, konjunktivitida, zhoršení zraku, srdeční selhání, infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, angina pectoris, perikardiální výpotek, fibrilace síní, snížení ejekční frakce, akutní koronární syndrom, flutter síní, ischemická choroba dolních končetin, periferní ischemie, stenóza periferní tepny, intermitentní klaudikace, hluboká žilní trombóza, návaly horka, zčervenání, plicní embolie, pleurální výpotek, epistaxe, dystonie, plicní hypertenze, pankreatitida, zvýšení hladiny amylázy v krvi, gastroezofageální refluxní choroba, stomatitida, dyspepsie, abdominální distenze, břišní diskomfort, sucho v ústech, krvácení do žaludku, zvýšení hladiny krevního bilirubinu, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy, svědivá vyrážka, exfoliativní vyrážka, erytém, alopecie, kožní exfoliace, noční pocení, hyperhidróza, ptechie, ekchymóza, bolest kůže, exfoliativní dermatitida, hyperkeratóza, hyperpigmentace kůže, muskuloskeletální bolest, bolest šije, muskuloskeletální bolest na hrudi, erektilní dysfunkce, zimnice, chřipkovité onemocnění, bolest na hrudi jiného než kardiálního původu, hmatná rezistence, otok obličej. Pacienti musí být upozorněni na to, aby podezření na kožní reakce ihned hlásili, zejména pokud budou tyto reakce spojeny s tvorbou puchýřů, olupováním, postižením sliznic nebo systémovými příznaky. **IT:** Opatrnost je třeba při podávání spolu se silnými inhibitory CYP3A4, které mohou zvyšovat koncentrace ponatinibu v séru a při léčbě je třeba se vyvarovat podávání silných induktorů CYP3A4, které mohou snižovat koncentrace ponatinibu v séru. Ponatinib je inhibitorem P-gp a BCRP in vitro. Může mít potenciál pro zvyšování plazmatických koncentrací souběžně podávaných substrátů P-gp nebo BCRP a může zvyšovat jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Při souběžném podávání ponatinibu s těmito léčivými přípravky se doporučuje pečlivý lékařský dohled. **TL:** Ženám ve fertilním věku léčeným přípravkem Iclusig je třeba doporučit, aby neotěhotněly, mužům je třeba doporučit, aby během léčby nepočali dítě. Je nutno používat účinnou metodu antikoncepce. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Pokud je přípravek užíván v těhotenství, pacientka musí být informována o potenciálním riziku pro plod. Kojení má být během léčby přerušeno. **Dr:** Doporučená zahájující dávka ponatinibu je 45 mg jednou denně. Riziko vzniku arteriálního okluzu má pravděpodobně vztah k dávce. Zvažte snížení dávky přípravku Iclusig na 15 mg u pacientů s chronickou fází CML, kteří dosáhli velké cytogenetické odpovědi. Léčba má pokračovat, dokud se u pacienta neobjeví známky progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Při ztrátě odpovědi lze dávku znovu zvýšit na dříve tolerovanou dávku 30 mg nebo 45 mg 1 x denně. Tablety mají být polykány celé, nerozdrbňovat ani rozpouštět, lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Úpravu dávkování je třeba zvážit při projevech hematologické i nehematologické toxicity. V případě těžkých nežádoucích účinků je nutno léčbu vysadit. U pacientů, jejichž nežádoucí účinky odezněly nebo jsou mírnější, lze zvážit opětovné zahájení podávání přípravku Iclusig a zvyšování dávků zpět na denní dávku užívanou před výskytlem nežádoucích účinků, pokud je to z klinického hlediska vhodné. **DRR:** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko. Reg.č.: EU/1/13/839/001. **Uchovávaní:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uzavřenou nádobku s vysoušedlem ponechte v lahvičce. **Datum poslední revize textu SPC:** 24. 3. 2022. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).



Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují nebo její vydání
jiným způsobem podpořily (v abecedním pořadí):

Altium International s.r.o.
Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Beckman Coulter Česká republika s.r.o.
BIOHEM a.s.
BIOMEDICA ČS, s.r.o.
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
GlaxoSmithKline, s.r.o.
Novartis s.r.o.
Pfizer, spol. s r.o.
SCHOELLER INSTRUMENTS, s.r.o.
Sysmex CZ s.r.o.
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Zentiva, k.s.
Swixx Biopharma s.r.o.
Quickseal International, s.r.o.

Edgar Faber a kolektiv

Základy hematologické diagnostiky

3., přepracované a doplněné vydání

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou **bez souhlasu nositele práv zakázány**.

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc., a kolektiv

ZÁKLADY HEMATOLOGICKÉ DIAGNOSTIKY

3., přepracované a doplněné vydání

Editor:

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Kolektiv autorů:

MUDr. Martin Čerňan, Ph.D.

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

MUDr. Dana Galuszková, Ph.D., MBA

MUDr. Veronika Hanáčková

MUDr. Antonín Hluší, Ph.D.

MUDr. Iva Holusková, Ph.D.

Mgr. Jarmila Juráňová

MUDr. Zuzana Kubová

MUDr. Jiří Masopust

prof. MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D.

RNDr. Martin Novák, Ph.D.

MUDr. Aleš Obr, Ph.D.

MUDr. Tomáš Pika, Ph.D.

prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D.

MUDr. Renata Procházková, Ph.D.

doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.

doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph.D.

Mgr. Helena Urbánková, Ph.D.

MUDr. Jana Zuchnická

Recenzenti:

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Interní hematologická a onkologická klinika a Oddělení klinické hematologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

První vydání publikace bylo podpořeno Evropským sociálním fondem v operačním programu Vzdělávání pro konkurenceschopnost v rámci řešení projektu CZ.1.07/2.2.00/07.0294.

Třetí vydání publikace bylo podpořeno grantem Univerzity Palackého IGA_LF_2024_01 a grantem Ministerstva zdravotnictví ČR: MH CZ – DRO FNOL, 00098892.

Kapitola 15 připravena s podporou Projektu Národního ústavu pro výzkum rakoviny (Program EXCELES, ID: LX22NPO5102) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Obrázek na obálce reprodukován se souhlasem autora: olejomalba Jana Knapa „Bez názvu“ z roku 1993.

Obrázky pro třetí vydání dodali autoři. Obrázky 1.1 a 1.2 překreslil a upravil Jiří Hlaváček.

Cover Photo © Jan Knap, 2024

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2024

© Grada Publishing, a.s., 2024

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 9319. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka BcA. Radka Jančová, DiS.

Jazyková korektura Jana Krivánková

Sazba a zlom Monika Vejrostová

Počet stran 364

3. vydání (v Gradě 1.), Praha 2024

Tisk Iva Vodáková – Durabo

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-7383-9 (ePub)

ISBN 978-80-271-7382-2 (pdf)

ISBN 978-80-271-5032-8 (print)

Kniha vychází s podporou společnosti Novartis



Editor

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

Kolektiv autorů

MUDr. Martin Čerňan, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Dana Galuszková, Ph.D., MBA

Transfuzní oddělení Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Veronika Hanáčková

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Antonín Hluší, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Iva Holusková, Ph.D.

Transfuzní oddělení Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

Mgr. Jarmila Juránová

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Zuzana Kubová

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Jiří Masopust

Transfuzní oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o. z., Krajské
zdravotní, a. s.

prof. MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

RNDr. Martin Novák, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Aleš Obr, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Tomáš Pika, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Renata Procházková, Ph.D.

Transfuzní oddělení Krajské nemocnice Liberec, a.s.

doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.

Ústav lékařské genetiky a genomiky Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity
a Fakultní nemocnice Brno

doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

Mgr. Helena Urbánková, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Jana Zuchnická

Klinika hematoonkologie Fakultní nemocnice Ostrava

Recenzenti

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Interní hematologická a onkologická klinika a Oddělení klinické hematologie
Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická Lékařské
fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc



VÍCE ZRALÝCH ERYTHROCYTŮ PRO VAŠE PACIENTY S MDS

Reblozyl® (luspatercept) - první a jediný lék podporující zrání erytrocytů
- Vám pomůže u pacientů snížit nebo dokonce odstranit transfúzní zátěž.¹⁻⁴

MDS = myelodysplastický syndrom.

Reblozyl®
(luspatercept)

Reference: 1. Reblozyl - souhrn údajů o přípravku (SmPC) v platném znění. 2. Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al. Transforming growth factor- β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med.* 2014;20(4):408-414. 3. Attie KM, Allison MJ, McClure T, et al. A phase 1 study of ACE-536, a regulator of erythroid differentiation, in healthy volunteers. *Am J Hematol.* 2014;89(7):766-770. 4. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, et al. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Hematologica.* 2013;98(6):833-844.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název léčivého přípravku: Reblozyl® 25 mg prášek pro injekční roztok, Reblozyl® 75 mg prášek pro injekční roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje luspaterceptum 25 mg nebo 75 mg. **Indikace:** Reblozyl je indikován u dospělých k léčbě anémie se závislostí na transfuzích v důsledku myelodysplastického syndromu (MDS) velmi nízkého, nízkého a středního rizika. Reblozyl je indikován u dospělých k léčbě anémie související s beta-talasiemi se závislostí na transfuzích i bez závislosti na transfuzích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg 1x za 3 týdny. **MDS** - Pokud po nejméně 2 po sobě následujících počátečních dávkách není pacient nezávislý na transfuzích červených krvinek (RBC) nebo nedosáhne-li hladina hemoglobinu (Hb) ≥ 10 g/dl a zvýšení Hb je < 1 g/dl, dávka se má zvýšit na 1,75 mg/kg. Dávka se nemá zvyšovat častěji než po 6 týdnech (2 podání) a nemá překročit maximální dávku 1,75 mg/kg každé 3 týdny. Dávka se nemá snižovat bezprostředně po odložení dávky. U pacientů s hladinou hemoglobinu (Hb) > 9 g/dl před podáním luspaterceptu, kteří dosud nedosáhli transfúzní nezávislosti, může být zapotřebí vyšší dávka. **Beta-talasemie se závislostí na transfuzích** - U pacientů bez odpovědi definované jako snížení transfúzní zátěže RBC alespoň o třetinu po alespoň 2 po sobě následujících dávkách (6 týdnů) při počáteční dávce 1 mg/kg se má dávka zvýšit na 1,25 mg/kg. Dávka se nemá zvyšovat nad maximální dávku 1,25 mg/kg každé 3 týdny. **Beta-talasemie bez závislosti na transfuzích** - U pacientů bez odpovědi definované jako zvýšení hladiny Hb oproti výchozí hodnotě ≥ 1 g/dl po alespoň 2 po sobě následujících dávkách (6 týdnů) při stejné velikosti dávky (při absenci tranfúze nejméně 3 týdny po poslední dávce) se má dávka zvýšit o jednu úroveň dávky. Dávka nemá přesáhnout maximální dávku 1,25 mg/kg každé 3 týdny. **Snížení a odložení dávky** - Při zvýšení hladiny Hb > 2 g/dl během 3 týdnů bez podání tranfúze se má dávka snížit o jednu úroveň. Pokud hladina Hb bez tranfúze zůstává vyšší než 12 g/dl po dobu alespoň 3 týdnů, má se dávka odložit, dokud hladina Hb nepoklesne pod 11 g/dl. Pokud současně dojde k rychlému zvýšení hladiny Hb > 2 g/dl během 3 týdnů bez tranfúze, po odložení dávky je třeba zvážit snížení dávky o jednu úroveň. Dávka se nemá snižovat pod 0,8 mg/kg (MDS/beta-talasemie se závislostí na transfuzích), resp. pod 0,6 mg/kg (beta-talasemie bez závislosti na transfuzích). Při nežádoucích účincích 2. stupně, hypertenzi a jiných přetrvávajících nežádoucích účincích ≥ 3 . stupně se má léčba přerušit, při závažných komplikacích způsobených výskytem extramedulární hematopoetické (EMH) tkáně se má léčba ukončit. Pokud pacienti ztratí odpověď na léčbu, mají se posoudit příčinné faktory (např. krvácení). Léčba se má ukončit, pokud se u pacientů po 9 týdnech léčby (3 dávky) při maximální dávce neprojeví snížení transfúzní zátěže (beta-talasemie se závislostí na transfuzích), zvýšení Hb (beta-talasemie bez závislosti na transfuzích) nebo snížení transfúzní zátěže včetně nulového zvýšení Hb (MDS), pokud není nalezeno vysvětlení pro selhání odpovědi, nebo pokud se objeví nepříjemná toxicita. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být sledováni kvůli případné úpravě dávky. Přípravek je pro subkutánní podání a doporučený maximální objem na jedno injekční místo je 1,2 ml. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Těhotenství.** Stav vyžadující léčbu omezující růst (EMH) tkáně. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** U pacientů s beta-talasiemi a MDS byly hlášeny trombembolické příhody; jejich výskyt nesouvisel se zvýšenými hladinami Hb. U pacientů s beta-talasiemi byl pozorován výskyt EMH tkáně a příznaky komprese míchy v důsledku EMH tkáně. Před každým podáním je nutno sledovat krevní tlak, protože u pacientů s MDS i beta-talasiemi léčených luspaterceptem bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku. U pacientů s beta-talasiemi léčených luspaterceptem se vyskytly traumatické zlomeniny. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Studie interakcí nebyly provedeny. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby musí být u žen ve fertilním věku proveden těhotenský test. U těhotných žen nesmí být léčba zahájena. Není známo, zda se luspatercept nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** MDS - nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava, průjem, nauzea, astenie, závrat, periferní edém a bolest zad. Nejčastější účinky ≥ 3 . stupně zahrnovaly hypertenzní příhody, synkopu, dyspnoe, únavu a trombocytopenii. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, dyspnoe a bolest zad. **Beta-talasemie se závislostí na transfuzích** - nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest hlavy, kosti a kloubů. Nejčastějším nežádoucím účinkem ≥ 3 . stupně byla hyperurikémie. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly trombembolické příhody. **Beta-talasemie bez závislosti na transfuzích** - nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest kostí, hlavy, kloubů a zad, prehypertenze a hypertenze. Nejčastějším nežádoucím účinkem ≥ 3 . stupně a nejzávažnějšími nežádoucími účinkem byla traumatická zlomenina. Pro další informace viz Souhrn údajů o přípravku. **Podmínky uchování:** U chladnice při teplotě 2-8 °C. Chráněte před mrazem a světlem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharmá EELG, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/20/1452/001-002. **Poslední revize textu:** 03/2024.

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích anémie závislé na transfuzích v důsledku MDS nebo související s beta-talasiemi. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

*Všimněte si možných změn v Souhrnu údajů o přípravku.

2007-CZ-2400009

 **Bristol Myers Squibb**®

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 | telefon: +420 221 016 111 | www.bms.com/cz

Obsah

Předmluva ke třetímu vydání publikace

Základy hematologické diagnostiky XVII

1	Principy vyšetření krevního obrazu (Jarmila Juráňová)	1
1.1	Červené krvinky (erytrocyty)	1
1.2	Bílé krvinky (leukocyty)	3
1.3	Krevní destičky (trombocyty)	3
1.4	Principy počítání krevních částic na hematologických analyzátorech	3
2	Příčiny falešných výsledků krevního obrazu (Jarmila Juráňová)	9
2.1	Normoblasty	9
2.2	Erytrocyty rezistentní na lýzu	10
2.3	Pseudotrombocytopenie	10
2.4	Aglutinace erytrocytů	12
2.5	Aglutinace neutrofilů	13
2.6	Jiné možné příčiny falešných výsledků krevního obrazu	13
3	Jak správně mikroskopovat (Jarmila Juráňová)	15
3.1	Postup při hodnocení manuálního diferenciálního rozpočtu	15
3.2	Hodnocení nátěru periferní krve	16
3.3	Postup při hodnocení myelogramu (aspirátu kostní dřeně)	17
3.4	Hodnocení nátěru aspirátu kostní dřeně	18
4	Barvení mikroskopických preparátů používaná v hematologii (Jarmila Juráňová)	21
4.1	Hodnocení krevních nátěrů obarvených panopticky	21
4.2	Zdroje chyb při obarvení nátěru periferní krve či kostní dřeně	22
4.3	Mikroskopické stanovení retikulocytů	22
4.4	Průkaz železa (Perlsova reakce)	23
4.5	Průkaz myeloperoxidázy (peroxidázová reakce, MPOX, POX)	23
4.6	PAS reakce (Periodic Acid-Schiff, reakce kyseliny jodisté se Schiffovým činidlem) – průkaz glykogenu	24
4.7	Barvení Sudanovou černí B – průkaz lipidů	24
4.8	Průkaz naftol AS-D chloracetát esterázy	24
4.9	Průkaz nespecifických esteráz s bloádou fluoridem sodným (ANAE + NaF, α -naftylacetát esteráza s bloádou fluoridem sodným)	25
4.10	Průkaz alkalické fosfatázy leukocytů	25
4.11	Průkaz kyselé fosfatázy s rezistencí na kyselinu L-vinnou (TRAP – tartrát rezistentní kyselá fosfatáza, kyselá fosfatáza rezistentní k přítomnosti kyseliny vinné)	26

5	Popis jednotlivých druhů normálních buněk v periferní krvi a kostní dřeni (<i>Jarmila Juráňová, Edgar Faber</i>)	27
5.1	Hemopoeza	27
5.2	Pluripotentní kmenové buňky	27
5.3	Progenitorové kmenové buňky	28
5.4	Myelopoeza	30
5.5	Lymfopoeza	36
6	Vyšetřovací metody hemostázy (<i>Jana Zuchnická</i>)	39
6.1	Odběr vzorku	39
6.2	Zpracování vzorku	40
6.3	Skladování vzorků plazmy	40
6.4	Dělení testů hemostázy podle principů stanovení	40
6.5	Přístroje používané pro vyšetření hemostázy	41
6.6	Globální testy	43
6.7	Skupinové testy	44
6.8	Specifické testy	47
6.9	Diagnostika von Willebrandovy choroby	52
6.10	Diagnostika heparinem indukované trombocytopenie (HIT)	52
6.11	POCT (Point-of-care testing)	53
7	Průtoková cytometrie (<i>Martin Novák</i>)	55
7.1	Úvod	55
7.2	Principy průtokové cytometrie	55
7.3	Fluorescence	59
7.4	Interakce záření a analytu	60
7.5	Protilátky	60
7.6	Využití	60
8	Cytogenomické a molekulárněbiologické vyšetřovací metody v nádorové hematologii (<i>Helena Urbánková</i>)	65
8.1	Chromozomové pruhovací techniky	65
8.2	Fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace	67
8.3	Array komparativní genomová hybridizace	69
8.4	Materiál pro vyšetření molekulárněbiologickými metodami	71
8.5	Polymerázová řetězová reakce	71
8.6	Sekvenační techniky	72
9	Imunohematologie (<i>Iva Holusková</i>)	75
9.1	Imunohematologické techniky	75
9.2	Imunohematologická vyšetření u pacientů	78
9.3	Imunohematologická diagnostika autoimunitní hemolytické anemie (AIHA)	83
9.4	Imunohematologická diagnostika hemolytického onemocnění plodu a novorozence (HON)	90

10	Diferenciální diagnostika vybraných změn v krevním obraze (Edgar Faber)	95
10.1	Leukocytóza a neutrofilie	95
10.2	Monocytóza	99
10.3	Monocytopenie	99
10.4	Bazofilie	100
10.5	Lymfocytóza	101
10.6	Lymfopenie	101
11	Hematologické projevy při vybraných onemocněních a stavech (Edgar Faber, Martin Čerňan)	105
11.1	Hematologické projevy při endokrinních onemocněních	105
11.2	Hematologické projevy při jaterních onemocněních	105
11.3	Hematologické projevy při malabsorpčním syndromu	110
11.4	Hematologické projevy při revmatologických onemocněních	111
11.5	Hematologické projevy při renálních onemocněních	112
11.6	Hematologické projevy při infekční mononukleóze	113
11.7	Hematologické projevy při infekci virem lidské imunodeficiency (HIV) ...	115
11.8	Hematologické projevy při covid-19	116
11.9	Hematologické projevy při malárii	117
12	Anemie (Jana Zuchnická)	121
12.1	Obecný úvod	121
12.2	Sideropenická anemie	123
12.3	Anemie chronických onemocnění	127
12.4	Talasemie	130
12.5	Megaloblastové anemie – anemie z poruchy syntézy DNA	132
12.6	Aplastické anemie – anemie ze selhání hemopoetických buněk	137
12.7	Hemolytické anemie	139
12.8	Akutní posthemoragická anemie	150
13	Poruchy hemostázy (Antonín Hluší)	153
13.1	Krvácivé stavy	153
13.2	Trombofilní stavy	173
14	Útlumy krvetvorby (Edgar Faber)	177
14.1	Aplastická anemie	177
14.2	Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)	181
14.3	Izolovaná aplazie erytropoezy	183
14.4	Neutropenie	185
15	Myelodysplastické syndromy (neoplazie) (Peter Rohoň, Martin Čerňan)	189
15.1	Definice	189
15.2	Výskyt	189
15.3	Subjektivní potíže	189

15.4	Fyzikální nález	190
15.5	Laboratorní výsledky	190
15.6	Vývoj MDS klasifikace	192
15.7	Morfologický nález	193
15.8	Diferenciální diagnostika	194
16	Akutní leukemie (<i>Martin Čerňan, Tomáš Szotkowski</i>)	197
16.1	Akutní myeloidní leukemie	197
16.2	Akutní promyelocytární leukemie	201
16.3	Akutní lymfoblastické leukemie	204
16.4	Akutní leukemie nejasné linie a akutní leukemie se smíšeným fenotypem	206
17	Chronické myeloproliferativní stavy (<i>Edgar Faber, Peter Rohoň</i>)	209
17.1	Chronická myeloidní leukemie	209
17.2	Polycythaemia vera	215
17.3	Esenciální trombocytémie	219
17.4	Primární myelofibróza	222
17.5	Stavy spojené s nádorovou proliferací eozinofilů	226
17.6	Systémová mastocytóza	230
17.7	Chronická myelomonocytární leukemie	231
17.8	Další typy chronických myeloproliferativních onemocnění	234
18	Vybraná onemocnění monocyto-makrofágového systému (<i>Edgar Faber</i>)	237
18.1	Histiocytóza z Langerhansových buněk	237
18.2	Maligní histiocytóza	238
18.3	Hemofagocytyjící lymfohistiocytóza	239
18.4	Gaucherova nemoc	240
19	Maligní lymfomy (<i>Aleš Obr, Veronika Hanáčková, Vít Procházka</i>)	243
19.1	Epidemiologie, klasifikace, stážování (<i>Aleš Obr</i>)	243
19.2	Hodgkinova choroba (<i>Veronika Hanáčková</i>)	246
19.3	Difuzní B-velkobuněčný lymfom (<i>Veronika Hanáčková</i>)	250
19.4	Folikulární lymfom (<i>Aleš Obr</i>)	255
19.5	Lymfom z buněk pláště (<i>Aleš Obr</i>)	259
19.6	Lymfom marginální zóny (<i>Aleš Obr</i>)	262
19.7	Lymfoplazmocytární lymfom / Waldenströмова makroglobulinemie (<i>Vít Procházka</i>)	264
19.8	Vysoce agresivní B-lymfomy (<i>Aleš Obr</i>)	268
19.9	Lymfomy ze zralých T- a NK-buněk (<i>Aleš Obr</i>)	270
19.10	Kožní lymfomy (<i>Aleš Obr</i>)	273
20	Chronické proliferativní stavy (<i>Aleš Obr, Zuzana Kubová</i>)	277
20.1	Chronická lymfocytární leukemie (<i>Zuzana Kubová</i>)	277
20.2	Vlasatobuněčná leukemie (<i>Zuzana Kubová</i>)	281
20.3	Splenický B-lymfom marginální zóny (<i>Aleš Obr</i>)	284

20.4	T-prolymfocytární leukemie (<i>Aleš Obr</i>)	286
20.5	Leukemie z velkých granulárních lymfocytů (<i>Zuzana Kubová</i>)	288
21	Monoklonální gamapatie (<i>Jiří Minařík, Tomáš Pika</i>)	291
21.1	Mnohočetný myelom (<i>Jiří Minařík</i>)	291
21.2	Monoklonální gamapatie nejistého významu (<i>Jiří Minařík</i>)	298
21.3	Systémová AL-amyloidóza (<i>Tomáš Pika</i>)	300
22	Potransfuzní reakce (<i>Dana Galuszková, Jiří Masopust, Renata Procházková</i>)	305
22.1	Definice, klasifikace a příznaky potransfuzních reakcí	305
22.2	Infekční komplikace transfuze	306
22.3	Imunitní komplikace transfuze	307
22.4	Kardiovaskulární a metabolické komplikace transfuze	310
Seznam zkratk		315
Seznam literatury		325
Internetové odkazy		326
Souhrn		327
Summary		329
Rejstřík		331

