doi: 10.48095/cctahd2021166

Úskalí léčby chronické myeloidní leukemie dasatinibem – plicní arteriální hypertenze jako vzácná komplikace

Pitfalls of treating chronic myeloid leukaemia with dasatinib – pulmonary arterial hypertension as a rare complication

Čičátková P., Kvetková A., Horňák T., Semerád L., Žáčková D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

SOUHRN: Dasatinib je potentní inhibitor tyrozinkináz, který kromě Bcr-Abl1 kinázy inhibuje také kinázy z rodiny Src, c-kit a PDGFR-β. Toto *off-target* působení je také pravděpodobně příčinou pleurálních výpotků, které terapii dasatinibem komplikují až u třetiny pacientů. Níže je popsán případ pacientky s chronickou myeloidní leukemií, u které se vyskytly nejen recidivující pleurální výpotky, ale také závažná komplikace v podobě plicní arteriální hypertenze vedoucí k vysazení dasatinibu.

KLÍČOVÁ SLOVA: chronická myeloidní leukemie – dasatinib – pleurální výpotky – plicní arteriální hypertenze

SUMMARY: Dasatinib is a potent tyrosine kinase inhibitor of not only Bcr-Abl1, but also of the Src kinase family, c-kit and PDGFR-β. This "off-target" effect is the probable cause of pleural effusions, which complicate dasatinib therapy in about one third of patients. The following case report describes a chronic myeloid leukaemia patient with not only recurrent pleural effusions but also pulmonary arterial hypertension as a serious adverse event leading to dasatinib discontinuation.

KEY WORDS: chronic myeloid leukaemia – dasatinib – pleural effusions – pulmonary arterial hypertension

ÚVOD

Zavedení imatinibu, prvního inhibitoru tyrozinkináz (*tyrosine kinase inhibitor* – TKI), vedlo k zásadnímu zlepšení prognózy pacientů s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukemií (CML) v chronické fázi (*chronic phase* – CP), kdy 10leté přežití těchto pacientů ve studii IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI571) dosáhlo 83,3 %. Výsledky této studie však také ukázaly, že po 10 letech od zahájení terapie užívala imatinib méně než polovina pacientů, přičemž vysazení proběhlo nejčastěji na vrub rezistence nebo intolerance [1]. To zdůrazňuje význam TKI dalších generací, zejména v každodenní klinické praxi široce používaného nilotinibu a dasatinibu, jejichž účinnost a dobrá snášenlivost byly opakovaně ověřeny v klinických studiích i každodenní praxi jak u pacientů v 1. linii, tak při léčbě v liniích následujících [2–6].

Dasatinib patří mezi TKI 2. generace, účinně inhibuje nejen Bcr-Abl1 kinázu, ale rovněž kinázy rodiny Src a kinázy c-kit a PDGFR-β, a v porovnání s imatinibem je při inhibici nemutované Bcr-Abl1 kinázy *in vitro* 325× účinnější [7]. Působí také proti mutovaným formám Bcr-Abl1 rezistentním vůči imatinibu s výjimkou mutace T315I [8]. Nežádoucím účinkem (NÚ), typickým pro dasatinib, je tvorba pleurálních výpotků (PV). Ve studii DASISION byl jejich výskyt pozorován u 28 % pacientů léčených dasatinibem v porovnání s 0,8 % takto postižených pacientů užívajících imatinib [4]. Řadou studií s dasatinibem v první i následujících liniích bylo ověřeno, že PV se vyskytují až u jedné třetiny takto léčených pacientů a jako příčina se nejčastěji skloňuje *off-target* působení na inhibované kinázy [9–15]. Léčba PV je individuální v závislosti na tíži a opírá se o doporučení Evropské leukemické sítě (European LeukemiaNet – ELN) [16]. Zahrnuje symptomatickou terapii v podobě diuretik a kortikoidů a v případě výpotků stupně 3 nebo 4 dle CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) je indikována i odlehčovací punkce. Samozřejmostí je přerušení užívání dasatinibu, který může být znovu vrácen do terapie po odeznění PV.

Vzácnou komplikací provázející užívání dasatinibu je rozvoj plicní hy-

pertenze (PH), jejíž výskyt ve studii DASISION byl také pozorován častěji u pacientů užívajících dasatinib (5 % vs. 0,4 %). Ke stanovení diagnózy plicní arteriální hypertenze (PAH) by měla být vždy provedena pravostranná srdeční katetrizace [4]. Přestože incidence PAH je při léčbě dasatinibem nízká (≤ 1%) [16], prognóza je velmi závažná, i když se od zavedení specifické terapie výrazně zlepšila. Při zahájení této léčby do 6 měsíců od stanovení diagnózy je 5leté přežití pacientů 64,5 % [17].

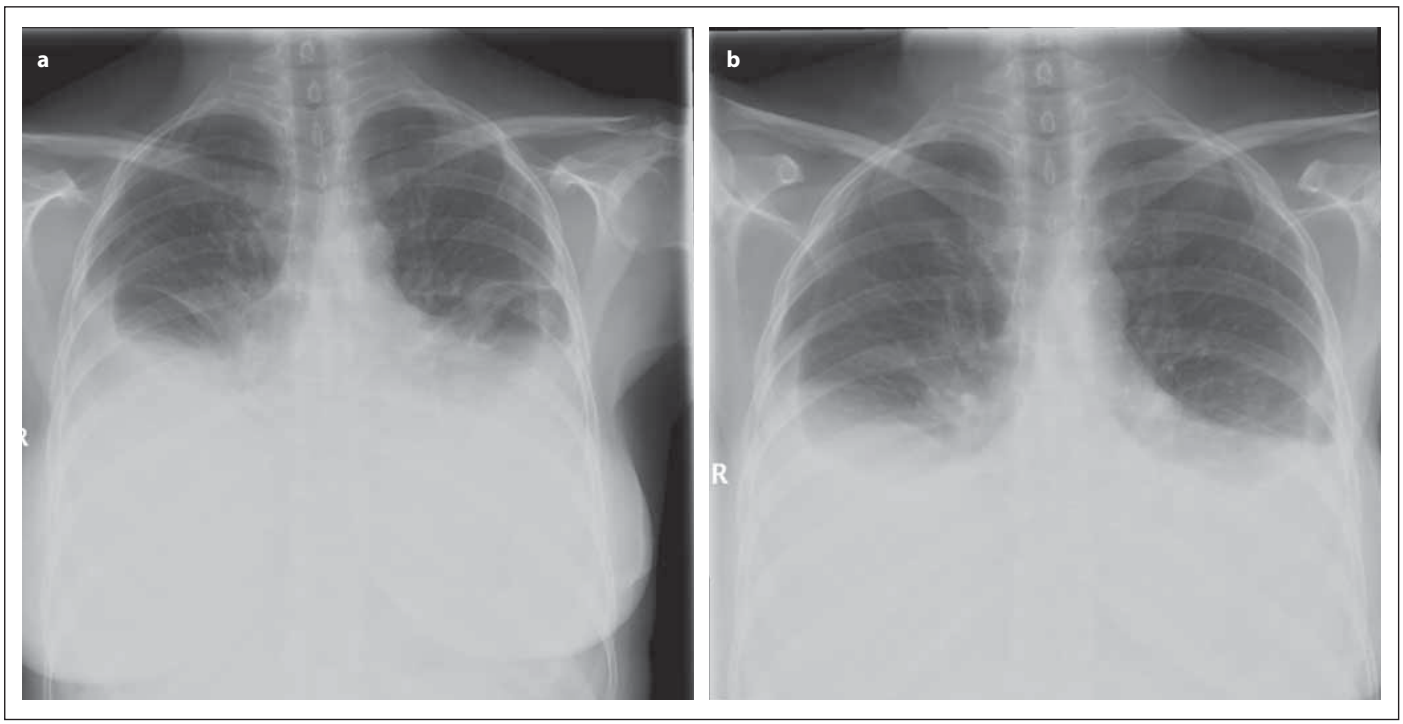
V níže prezentovaném případu pacientky s CML je popsán průběh její terapie, komplikované NÚ jak při terapii imatinibem, tak při užívání dasatinibu, a to právě vč. PAH.

KAZUISTIKA

Pacientka ve věku 47 let byla odeslána na hematologickou ambulanci pro náhodně zjištěnou leukocytózu a následně u ní byla provedenými vyšetřeními zjištěna diagnóza CML v CP s nízkým rizikovým skóre dle Sokala i Hasforda. Po krátké cytoredukční léčbě byla v říjnu 2006 zahájena terapie imatinibem ve standardní dávce 400 mg denně. Po 11 dnech užívání léku se u pacientky objevil generalizovaný celotělový exantém stupně 3 dle CTCAE verze 3.0, pro který byla kromě přerušení imatinibu nutná i hospitalizace na kožní klinice s parenterálním podáváním kortikoidů. Tato opatření vedla k téměř úplné regresi exantému s následným obnovením terapie imatinibem v poloviční dávce (200 mg denně). V řádu několika dní se však exantém znovu rozvinul ve stejném rozsahu, a proto byl imatinib v listopadu 2006 definitivně vysazen. Účast v klinické studii s nilotinibem pacientka odmítla, a tak, s ohledem na absenci příbuzného dárce kostní dřeně, byla v té době jediná dostupná možnost konzervativní léčby terapie interferonem-α. Ten pacientka užívala nejprve v dávce 3 MIU a následně 4 MIU 3× týdně. Po 6 měsících terapie bylo dosaženo kompletní cytogenetické odpovědi (*complete cytogenetic response* – CCyR) a klesala i hladina *BCR-ABL1* transkriptu s nejnižší hodnotou 0,39 % v únoru 2008 (15. měsíc). V následujících měsících však docházelo k postupnému nárůstu hladiny transkriptu a ve 30. měsíci terapie, v květnu 2009, došlo k desetinásobnému vzestupu hladiny *BCR-ABL1* transkriptu a ke ztrátě CCyR. Podle tehdy platných doporučení ELN naplňovala ztráta CCyR definici selhání terapie a byla indikací ke změně TKI [18]. Provedenou mutační analýzou nebyla prokázána žádná mutace.

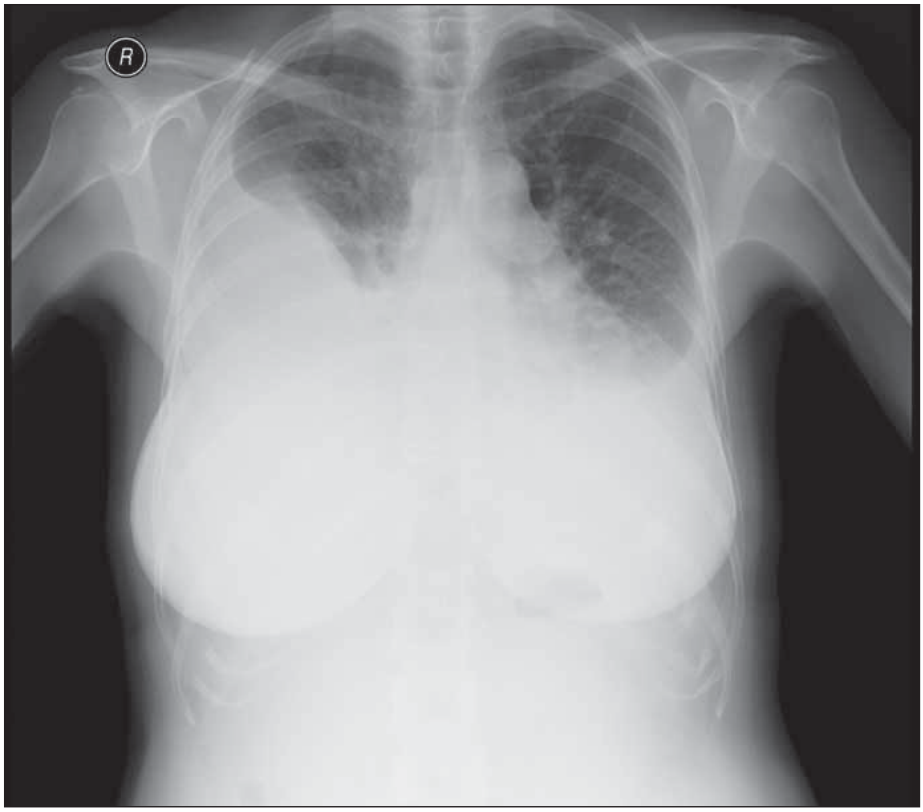
V červenci 2009 pacientka začala užívat již běžně dostupný dasatinib v dávce 50 mg denně a v září téhož roku byl lék navýšen na plnou dávku 100 mg denně. Dasatinib byl dobře snášen a vyjma asymptomatické elevace jaterních enzymů stupně 1 se zpočátku neobjevily žádné NÚ. Případná přítomnost PV byla v úvodu léčby opakovaně vyloučena preventivním ultrazvukovým vyšetřením pleurálních dutin. V říjnu 2009, 3 měsíce po zahájení terapie dasatinibem, pacientka obnovila ztracenou CCyR, dosáhla také velké molekulární odpovědi (*major molecular response* – MMR) a současně i hluboké molekulární odpovědi (*deep molecular response* – DMR, tj. hladina BCR-ABL1 transkriptů ≤ 0,01 % vzhledem k mezinárodní škále), ve které setrvávala vyjma ojedinělých zakolísání nepřesahujících úroveň MMR i v dalším sledování. V mezidobí se u pacientky objevily nové komorbidity – arteriální hypertenze, zaléčená inhibitorem angiotenzin-kovertujícího enzymu, a subklinická hypothyreóza, řešená substitucí levothyroxinu. Zlom nastal 2 roky a 9 měsíců od zahájení terapie dasatinibem, v únoru 2012, kdy pacientku přivedly do ambulance mimo plánovanou kontrolu následující potíže: generalizovaný svědivý exantém, periferní otoky a námahová dušnost rozvíjející se v řádu dní. Objektivním vyšetřením bylo zjištěno bilaterálně bazálně oslabené dýchání, tachykardie 110/min, dekompenzovaná hypertenze a splývavý makulo-papulózní exantém na trupu i končetinách. Rentgenový snímek (RTG) hrudníku odhalil bilaterální fluidothorax (obr. 1a) a ECHO srdce potvrdilo také středně významný perikardiální výpotek, trikuspidální regurgitaci a středně těžkou plicní hypertenzi. Stav pacientky si vynutil hospitalizaci na JIP. Byla přerušena terapie dasatinibem a podána parenterální diuretika, antihypertenziva a perorální kortikoidy. Po regresi pleurálního výpotku na stupeň 1 (obr. 1b) i periferních otoků a exantému byla pacientka po 8denní hospitalizaci propuštěna do ambulantní péče. Týden po propuštění byla po kontrolním RTG hrudníku a ECHO srdce potvrzujícím regredující pleurální i perikardiální výpotky obnovena po 18denním přerušení terapie dasatinibem v dávce 50 mg denně. Vzhledem k další částečné regresi výpotků na RTG v dubnu 2012 byla dávka dále navýšena na 70 mg denně. Tato dávka byla velmi dobře tolerována, stav zejména PV byl opakovaně kontrolován jak pomocí RTG, tak sonograficky a jejich rozsah zůstával stacionární. I při redukované dávce léku byla léčebná odpověď dlouhodobě udržována v mezích DMR.

Plíživé zhoršování nastalo od února 2019, kdy si poprvé od událostí v roce 2012 pacientka opět stěžovala na námahovou dušnost, a v srpnu 2019 se přidaly perimaleolární otoky. Kontrolní RTG hrudníku konstatoval neměnný nález oboustranného PV, ECHO srdce a sonografie cév dolních končetin nevykazovaly patologických odchylek. Další zhoršení námahové dušnosti s mírnou progresí fluidothoraxu na RTG hrudníku v únoru 2020 vedlo k redukci dávky na 60 mg denně. Zásadní zhoršení nastalo v červenci 2020. Na pravidelné ambulantní návštěvě pacientka udává 3 týdny trvající zhoršování námahové dušnosti až do dušnosti klidové, zhoršení otoků dolních končetin, pocit zvětšeného objemu břicha a suchý kašel. Při fyzikálním vyšetření dominuje dušnost NYHA IV, bilaterálně bazálně oslabené dýchání (více vpravo), otoky dolních končetin v celém jejich rozsahu a ascites, laboratorně pak elevace NTproBNP (2027 ng/l). Pacientka byla přijata k hospitalizaci, kde provedený RTG hrudníku prokázal pouze mír-



Obr. 1. Rentgenový snímek hrudníku pacientky (a) 9. 2. 2012 (předozadní projekce) – je patný oboustranný fluidothorax ventrálně po 3. žebro; srdeční stín je nehodnotitelný; mediastinum není rozšířeno. (b) 15. 2. 2012 (předozadní projekce) – je patrná regrese oboustranného fluidothoraxu, dosahuje ventrálně po 4. žebro; srdeční stín není hodnotitelný; mediastinum není rozšířeno.

nou pravostrannou progresi fluidothoraxu (obr. 2), ale nález na ECHO srdce již patologický byl. Přítomné byly dilatace a systolické dysfunkce pravostranných srdečních oddílů se známkami plicní hypertenze 3. stupně (krevní tlak v arteria pulmonalis 88 mmHg). Pomocí CT angiografie byla vyloučena plicní embolie jako nejčastější příčina plicní hypertenze a stav byl uzavřen jako vysoce suspektní z plicní arteriální hypertenze způsobené léčbou dasatinibem. Klasifikace a nejčastější příčiny plicní hypertenze jsou shrnuty v tab. 1 [19]. Během hospitalizace byla nastavena léčba diuretiky a betablokátorem v rámci terapie akutního srdečního selhání a samozřejmě byl definitivně vysazen dasatinib. To vedlo k promptnímu zlepšení dušnosti a téměř úplné regresi otoků ještě před dimisí. Pacientka byla referována na jedno ze 3 center specializovaných na diagnostiku a terapii PAH v ČR do FN Olomouc, kde byla během krátké hospitalizace potvrzena diagnóza těžké fixované prekapilární plicní arteriální hypertenze a nastavena příslušná terapie (duální



Obr. 2. Rentgenový snímek hrudníku pacientky ze 7. 7. 2020 (předozadní projekce) – Fluidothorax vpravo je v minimální progresi, dosahuje do úrovně ventrálního průběhu 2.–3. žebra. Vlevo je fluidothoax stacionární, dosahuje do úrovně ventrálního průběhu 3. žebra. Srdeční stín je nehodnotitelný. Horní mediastinum není rozšířeno. V malém oběhu je patrná hyperemie.

Tab. 1. Klasifikace plicní hypertenze [19].

Typ plicní hypertenze	Příčina	Specifikace
Plicní arteriální hypertenze	idiopatická	
	hereditární	mutace *BMPR2*
		ALK1, endoglin
		neznámá
	indukovaná abúzem drog a toxických látek	anorektika
		amfetamin, metamfetamin
		L-tryptofan
		kokain
		některá chemoterapeutika
	asociovaná	systémové onemocnění pojiva
		HIV infekce
		portální hypertenze
		vrozené srdeční vady
		schistostomióza
		chronická hemolytická anemie
	perzistující plicní hypertenze novorozenců	
	pulmonární venookluzivní nemoc a/ nebo plicní kapilární hemangiomatóza	
Plicní hypertenze při onemocnění levého srdce	systolická dysfunkce	
	diastolická dysfunkce	
	onemocnění chlopní	
Plicní hypertenze při onemocnění plic nebo hypoxii	chronická obstrukční plicní nemoc	
	intersticiální plicní procesy	
	ostatní onemocnění plic se smíšenou obstrukční a restriktivní poruchou	
	spánkové poruchy dýchání	
	alveolární hypoventilační poruchy	
	chronická výšková hypoxie	
	vývojové vady	alveolokapilární dysplazie
Plicní hypertenze při chronickém trombembolismu		
Plicní hypertenze nejasné / multifaktoriální etiologie	hematologická onemocnění	myeloproliferativní onemocnění
		pacienti po splenektomii
	systémová onemocnění	sarkoidóza
		histiocytóza X
		lymfangioleiomyomatóza
		neurofibromatóza
		vaskulitida
	metabolická onemocnění	glykogenóza 1. typu
		Gaucherova choroba
		onemocnění štítné žlázy
	ostatní	fibrotizující mediastinitida
		lymfadenopatie, tumory
		chronické selhání ledvin/dialýza

ALK1 – activin receptor-like kinase 1 gene, BMPR2 – bone morphogenetic protein receptor, type 2, HIV *– human immunodeficiency virus*

antagonista endotelinového receptoru a selektivní inhibitor 5-fosfodiesterázy) s efektem dalšího zlepšení klinického stavu, posuzovaného během nynějších častých ambulantních návštěv, motivovaných úplným vysazením terapie TKI a potřebou udržení tzv. remise bez nutnosti podávání terapie (*tretament-free remission* – TFR). K datu poslední ambulantní návštěvy 20. 10. 2020 pacientka nadále setrvává v DMR, cítí se výborně, nemá žádné potíže a je kardiopulmonálně kompenzována. Stran specifické terapie PAH bude dle dalšího vývoje stavu zvažována léčba parenterálními prostanoidy.

DISKUZE A ZÁVĚR

Rozdílné profily NÚ typických pro jednotlivé TKI jsou dány spektrem blokovaných tyrozinkináz. Exantém se s různou frekvencí vykytuje u všech TKI a i u prezentované pacientky se vyskytl jak při terapii imatinibem, tak při užívání dasatinibu. PV výpotky však představují NÚ specifický pro dasatinib: vyskytují se s frekvencí 14–35 %, jejich výskyt narůstá v čase a příčina se zdá být multifaktoriální [4,11,12]. Na prvním místě je *off-target* vliv dasatinibu na ostatní inhibované kinázy. Nejčastěji jsou v této souvislosti skloňovány PDGFR-β (díky expresi na pericytech a buňkách hladké svaloviny se podílí na regulaci angiogeneze) a Src kinázy (ovlivňují buněčnou adhezi pleurálních epitelií a cévní propustnost) [10,13]. Dále je zvažována imunitní příčina, jednak s ohledem na vyšší podíl lymfocytů v punktátu nebo tekutině z bronchoalveolární laváže, a jednak s ohledem na reakci na podání kortikosteroidů a vyšší výskyt u pacientů s autoimunitním onemocněním [9,12]. Z rizikových faktorů, které pravděpodobnost rozvoje pleurálních výpotků zvyšují, se u naší pacientky vyskytla arteriální hypertenze a rovněž exantém po obou užívaných TKI. Další rizikové faktory zahrnují srdeční nebo plicní choroby, autoimunitní onemocnění, hypercholesterolémii, vyšší dávku dasatinibu nebo podávání 2× denně, pokročilejší fázi choroby a také vyšší věk [2,4,11,12,16]. Terapie PV se řídí doporučením ELN a je názorně ukázána na výše prezentované kazuistice. Sestává jednak z přerušení léčby dasatinibem, z podání diuretika a eventuálně kortikosteroidů. V případě symptomatického výpotku vyššího stupně je indikována také odlehčovací punkce PV, v krajním případě pak hrudní drenáž. Při následném obnovení léčby dasatinibem může být lék podáván ve stejné nebo redukované dávce [16]. Redukce dávky se není třeba obávat, protože nižší než doporučená dávka nebo alternující dávkovací schémata mají srovnatelnou účinnost a opakovaně bylo také prokázáno, že jsou spojeny s nižším výskytem NÚ vč. PV [2,14,15].

Plicní hypertenze může mít různé příčiny, jak přehledně shrnuje tab. 1 [19]. Jednoznačně nejčastější je plicní embolie, kterou jsme u naší pacientky vyloučili provedením CT angiografie. Další neinvazivní metody, které jsou vhodné k diferenciální diagnostice plicní hypertenze, zahrnují RTG a CT hrudníku k vyloučení intersticiálních plicních onemocnění, ECHO srdce k ozřejmění funkčního stavu srdce a vyloučení levostranného srdečního selhání a vrozených vývojových vad, a také ventilačně-perfúzní scintigrafie plic taktéž k vyloučení plicní embolie. Specializovaným pneumologickým vyšetřením vč. funkčního plicního vyšetření můžeme odhalit chronickou obstrukční plicní nemoc nebo jiná onemocnění plic s obstrukční poruchou a alveolární hypoventilační poruchy. Část z těchto vyšetření podstoupila i naše pacientka, načež byly výše uvedené příčiny, zejména plicní embolie, jednoznačně vyloučeny.

Plicní arteriální hypertenze představuje vzácnou, ale o to závažnější komplikaci léčby dasatinibem. Na PAH je třeba myslet vždy při výskytu PV či dušnosti bez nálezu PV a měla by být vždy potvrzena pravostrannou srdeční katetrizací [4,16]. Odnětí dasatinibu často vede k úplné nebo částečné regresi nálezu a je v terapii PAH zásadní, stejně jako předání pacienta na specializované pracoviště ke zvážení specifické terapie, jak se stalo u naší pacientky [16]. Naše pacientka nyní setrvává 4. měsícem v TFR, která se stala novým cílem léčby pacientů s CML. Toto téma bylo uceleně zpracováno i v české odborné literatuře [20]. V případě nárůstu *BCR-ABL1* transkriptů by bylo u pacientky nutné znovuzavedení TKI. Do úvahy přichází nejspíše bosutinib, jehož podávání ale také může být komplikováno rozvojem pleurálních výpotků, nebo ponatinib v nižší dávce.

Závěrem lze říci, že dasatinib je velmi účinný i dobře snášený TKI, i když jeho užívání je často provázeno rozvojem PV. Při adekvátní terapii jsou však dobře zvládnutelné, jak dokládá i případ naší pacientky. PAH je naopak závažnou komplikací vylučující další podání dasatinibu, naštěstí je však její incidence nízká (≤ 1 %) [16]. Lepší poznání patogeneze PV a PAH může v budoucnu napomoci při výběru vhodných kandidátů pro léčbu dasatinibem. Do té doby je nutné pacienty řádně edukovat, aby byly PV i PAH co nejdříve odhaleny a zaléčeny. Slibným opatřením se jeví také užití nižších než standardně doporučených dávek či alternativních dávkovacích schémat, které už přinesly své plody v podobě redukce výskytu a závažnosti NÚ při zachované či dokonce zlepšující se účinnosti léčby.

Literatura

1. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2017; 376(10):917–927.
2. Shah NP, Rouselot P, Schiffer Ch, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia patient: 7-years follow-up of study CA 180-034. Am J Hematol. 2016, 91(9):869–874.
3. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effecctive in patients with Philaadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood. 2007;110(10): 3540–3546.
4. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-Näive chro-

nic myeloid leukemia patients trial. J Clin Oncol. 2016;34(20):2333–2340.
5. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia. 2016;30(5):1044–1054.
6. Zackova D, Klamova H, Belohlavkova P, et al. Dasatinib treatment long-term results among imatinib-resistant/intolerant patients with chronic phase chronic myeloid leukemia are favorable in daily clinical practice. Leuk Lymphoma. 2021;62(1):194–202.
7. Lombardo LJ, Lee FY, Chen P, et al. Discovery of N-(2-chloro-6-methyl- phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. J Med Chem. 2004;47:6658–6661.
8. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistent Abl kinase domain mutants. Cancer Res. 2005;65:4500–4505.
9. Bergeon A, Rea D. Levy V, et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:814–818.
10. Luton F, Verges M, Vaerman JP, et al. The SRC family protein tyosine kinase p62yes contols polymeric IgA transcytosis in vivo. Mol Cell. 1999;4:627–632.
11. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. J Clin Oncol. 2007;25:3908–3914.
12. de Lavallade H, Punnialingam S, Milojkovic D, et al. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis. Br J Haematol. 2008;141:745–747.
13. Hellstom M, Kalen M, Lindahl P, et al. Role of PDGF-B and PDGFR- in recruitment of vascula smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vesel formation in the mouse. Development. 1999;126:3047–3055.
14. La Rosée P, Martiat P, Leitner A, et al. Improved tolerability by a modified intermittent treatment schedule of dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib. Ann Hematol. 2013;92(10):1345–1350.
15. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as fontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. Cancer. 2020;126:67–75.
16. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia. 2016;30:1648–1671.
17. Dodson MW, Brown LM, Elliot ChG. Pulmonary arterial hypertension. Heart Fail Clin. 2018;14(3):255–269.
18. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2006;108(6):1809–1820.
19. Ryan JJ, Thenappan T, Luo N, et al. The WHO classification of pulmonary hypertension: A case-based imaging compendium. Pulm Circ. 2012;2(1):107–121.
20. Čičátková P, Žáčková D. Vysazování inhibitorů tyrozinkináz u pacientů s chronickou myeloidní leukemií ve studiích a klinické praxi. Transfuze Hematol Dnes. 2020;26(4):281–293.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

PČ – napsání rukopisu
DŽ – ideový námět práce, ambulantní péče o pacientku, úpravy, doplnění, kontrola a revize rukopisu
AK, TH, LS – kontrola a revize rukopisu

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

D.Ž. poskytla konzultační služby společnosti Angelini, přednášela na edukačním sympoziu společnosti Angelini a satelitním sympoziu společnosti Bristol Myers Squibb a zúčastnila se odborné akce s podporou společnosti Novartis a Bristol Myers Squibb. Ostatní autoři prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik a publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

PODĚKOVÁNÍ

Práce byla podpořena z Grantu pro specifický výzkum LF MU pod grantovým číslem MUNI/A/1595/2020.

Do redakce doručeno dne 14. 11. 2020
Přijato po recenzi dne 23. 11. 2020.

MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.
Interní hematologická
a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 340/20
625 00 Brno
e-mail: zackova.daniela@fnbrno.cz