

Jak léčíme nemocné s esenciální trombocytemií a dalšími myeloproliferacemi provázenými trombocytemií a co může být prediktivní známkou rizika trombózy u těchto nemocných – zpráva z registru pacientů léčených Thromboreductinem®

M. Penka¹, J. Schwarz², T. Pavlík³, R. Pytlík⁴, M. Doubek⁵, P. Dulíček⁶, J. Kissová¹, A. Hluší⁷, M. Schutzová⁸, O. Černá⁹, Y. Brychtová¹, T. Sztokowski⁷, Z. Volková³, J. Seghetová¹⁰, V. Vozobulová⁸, I. Hadačová¹⁰, I. Hochová¹⁰, J. Voglová⁶, L. Dušek³

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

² Klinický úsek Ústavu hematologie a krevní transfuze Praha, přednosta doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D.

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

⁴ I. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

⁵ Interní hematoonkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

⁶ Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky LF UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

⁷ Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.

⁸ Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň, přednosta prim. MUDr. Vladimír Kozá

⁹ Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady Praha, přednosta doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D.

¹⁰ Oddělení klinické hematologie FN Motol, Praha, přednostka prim. MUDr. Ivana Hochová

Souhrn: V registru pacientů léčených Thromboreductinem® (anagrelidem) v zúčastněných centrech ČR jsou zaznamenávány údaje o nemocných léčených tímto preparátem od roku 2004. Původním cílem registru bylo podchycení léčebných odpovědí při terapii Thromboreductinem® a nežádoucích účinků léku u pacientů s esenciální trombocytemií. Během jeho zpracovávání se však objevují údaje i o dalších Ph negativních myeloproliferacích a také údaje o jiné cytoreduktivní léčbě než výlučně jen Thromboreductinem®, včetně kombinovaných režimů. V databázi jsou nyní údaje o 421 nemocném a při zvýšení úrovně vyplňování údajů je možné činit již validní závěry. Současná pozornost hodnocení byla zaměřena především na analýzu rizika vzniku klinické symptomatologie trombózy a také na úroveň léčby z hlediska dosažení léčebné odpovědi. Analýzy údajů z registru svědčí pro zvláštní význam průkazu JAK2 mutace, vyšetření leidské mutace faktoru V a proteinu S z hlediska odhadu rizika vzniku tromboembolických komplikací. Výstupy analýzy také potvrzují, že anagrelid je velmi efektivní tromboreduktivní lék, jehož podávání je spojeno s nízkým výskytem nežádoucích účinků (10,9%). I přes rychlou odpověď na léčbu je však poměrně pomalu dosahováno terapeutického cíle – snížení počtu krevních destiček pod 400 (resp. pod 600) $\times 10^9/l$, neboli kompletní (resp. parciální) léčebné odpovědi. To je patrně dáno málo razantními korekcemi dávkování léku, ať již z jakýchkoli důvodů.

Klíčová slova: esenciální trombocytemie – myeloproliferace – anagrelid (Thromboreductin®) – registr – JAK2 mutace – trombofilie

What is the current treatment of patients with essential thrombocytopenia and other myeloproliferations accompanied with thrombocytopenia, and what can be the predictive sign of the risk of thrombosis in such patients – a report from the registry of patients treated by Thromboreductine®

Summary: The registry of patients treated with Thromboreductine® (anagrelid) in the contributing centres in the Czech Republic has been updated with data on the patients receiving this medication since 2004. The original purpose of the registry was to record responses to Thromboreductine® therapy and adverse drug reactions in patients with essential thrombocytopenia. However, data on additional Ph negative myeloproliferations, as well as data on cytoreductive therapies other than exclusively that using Thromboreductine® has also been recorded in the course of its compilation, including data on combined regimes. At present, the database contains data on 421 patients, and valid conclusions can be drawn if the level of data filling is enhanced. Evaluation has been currently focused on the analysis of the risk of development of clinical symptoms of thrombosis and on the standards of treatment from the viewpoint of the achieved treatment response. Analyses of data from the registry corroborate the special importance of the proof of JAK2 mutation, and of the test for factor V Leiden mutation, and of protein of S for the assessment of the risk of thromboembolic complications. The output of the analysis confirms that anagrelid is a very efficient thromboreductive agent the administration of which is associated with a low incidence of non-serious adverse effects (10.9%). However, in spite of a fast response to therapy, the therapeutic goal consisting in the reduction of the platelet count below 400 (or below 600) $\times 10^9/l$, i.e. the complete (or partial) treatment response, is relatively slow to achieve. This is likely to be due to lack of radical corrections in the dosage of the drug for different reasons.

Key words: essential thrombocytopenia – myeloproliferations – anagrelid (Thromboreductine®) – registry – JAK2 mutation – thrombophilia

Úvod

Esenciální trombocytemie (ET) není častým onemocněním – její četnost činí 0,1–2,5 případů na 100 000 osob [2], prokazuje se, že má monoklonální povahu [7,27] a ke stanovení diagnózy ET, potažmo myeloproliferativních chorob, je možno využít řadu klasifikačních systémů – PVSG [18], WHO z roku 2001 [8], ECMP z roku 2007 [17], FWO z roku 2007 [27]. PVSG kritéria neumožňují odlišení ET od myeloproliferativních onemocnění hraniční povahy provázených trombocytemií (MPO-T), přičemž se jedná především o časné fáze idiopatické myelofibrózy (IMF) a prepolycytemické stadium polycythaemia vera (PV). Rozdíl je vyjádřen zejména odlišností histologického nálezu v kostní dřeni. Novější klasifikace již doporučují histologické vyšetření kostní dřene, další pak vycházejí z rozhodující role nálezu JAK2 mutace. Obecně lze říci, že je výhodnější používat těch kritérií, která poskytují detailnější posouzení stavu a podstaty choroby, a dovolují tudíž odhadovat prognózu a zvolit i odpovídající léčebný postup a strategii. Navíc poskytují i odpovídající možnost zhodnocení léčebné odpovědi. Jelikož jednotlivé typy MPO odpovídají na léčbu odlišně [16,28], je výhodnější upřednostnit klasifikaci, která požaduje vyšetření histologie kostní dřene [26] a vyšetření klonality onemocnění. Z klinického hlediska je důležité určení správné diferenciální diagnózy hned v počátku.

Jak již bylo řečeno, v současné době se do popředí pozornosti stále více dostává vyšetření mutace JAK2^{V617F}, která může být nalézána až u 90 % případů polycythaemia vera, u 34–67 % případů idiopatické myelofibrózy a u 23–57 % esenciální trombocytemie. Tato JAK2 mutace je spojena se ztrátou heterozygosity krátkého raménka 9. chromozomu (9p LOH), kde je lokalizován i gen JAK2. Mutace JAK2^{V617F} je však patrně sekundární aberací, neboť k ní dochází již při klonální hematopoéze [11].

JAK2^{V617F} mutace zvyšuje na hematopoetických buňkách citlivost k růstovým faktorům, a tím přispívá ke zvýšené proliferativní aktivitě a přežívání buněk [12]. U pacientů se objevuje agresivnější genotyp – mutovaná Janus kináza 2 má spontánní aktivitu [10], vyšší výskyt komplikací, především trombotických [26], a také je nutno u nich dříve zahajovat terapii [4]. Průkaz JAK2 mutace V617F se stává součástí nových klasifikačních kritérií (ECMP klasifikace) [17], jejichž nejvýznamnějším hlediskem je vedle histologického nálezu kostní dřene právě výsledek zmíněné mutace. V současné době se však doporučuje vyšetření dalších genetikých změn – především mutace trombopoetického receptoru MPLW515L [8].

ET není onemocněním ani příliš častým, jak již bylo řečeno, ani nijak dramatickým, pokud není provázeno závažnými krvácivými či trombotickými projevy. K nim mají dispozice nemocní v závislosti na počtu krevních destiček a také v závislosti na výskytu souběžných predispozičních faktorů. Těmi může být trombofilní či krvácivá zátěž nebo zvýšené kardiovaskulární riziko a také, jak se ukazuje, přítomnost JAK2 mutace [19,23,24]. Právě z důvodu účinné profylaxe vzniku zmíněné klinické symptomatologie indikujeme léčbu nemocných [14].

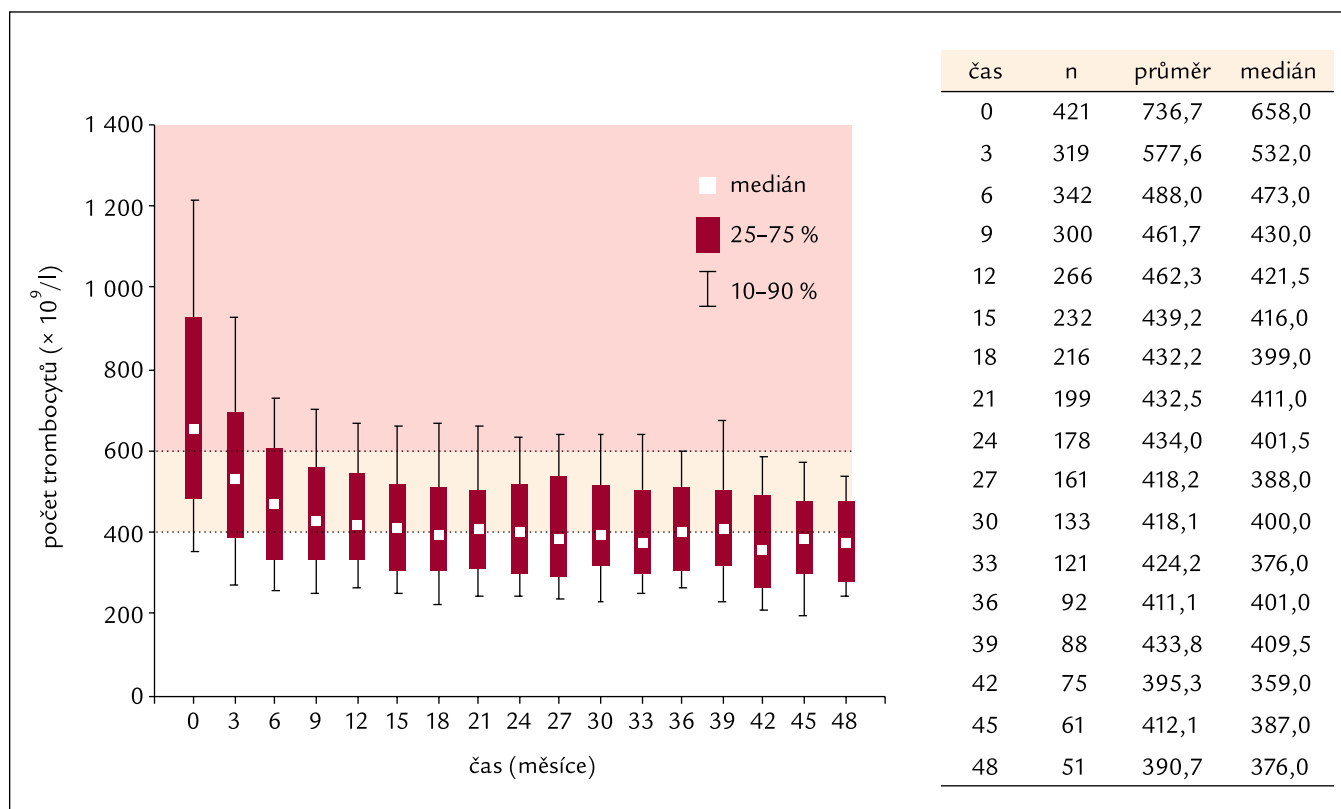
V případech, v nichž je v souvislosti s ET či MPO přítomna trombocytemie přesahující $1\,000 \times 10^9/l$ nebo dochází k nárůstu počtu trombocytů do 2 měsíců o více než $200 \times 10^9/l$, a zvláště za výskytu dalšího rizika (viz výše), doporučujeme léčbu vedoucí ke snížení, resp. normalizaci počtu destiček [19,23]. Především u mladších nemocných (< 60 let) je lékem volby anagrelid. Průměrná dávka léku při zavedené léčbě může činit asi 2,0–2,5 mg denně [21], přičemž se nedoporučuje překračovat denní dávku 5 mg [1,19].

Léčbu anagrelidem lze i kombinovat – s interferonem [5] či hydroxyureou [3], čímž se dosáhne možnosti redukce dávky obou léků proti dávce

léku při monoterapii každým z nich. V některých případech je vhodné kombinovat léčbu cyto-, resp. tromboreduktivní s antiagregační léčbou – nejčastěji s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) [13]. Jedná se o případy s počtem destiček od 600 do $1\,000$, popř. $1\,200 \times 10^9/l$, kdy je vyšší riziko trombózy, a/nebo o případy zvýšeného kardiovaskulárního rizika – tedy hrozby tepenné (kardiaci, pacienti s cévním onemocněním mozku apod.) a mikrovaskulární trombózy. V daných případech je však nutno vyloučit možnou současně se vyskytující prokrvácivou dispozici – ať již z důvodu choroby samotné, nebo kvůli náchylnosti spojené s výskytem jiné choroby či patologického stavu (např. získaný von Willebrandův syndrom nebo von Willebrandova choroba). Aspekt opatrnosti současného podávání ASA či jiných antitrombocytárních léků (thienopyridiny, nesteroidní antiflogistika apod.) je umocněn i přítomností funkční poruchy krevních destiček u nemocných s trombocytemií, které se klinicky manifestují především při počtu destiček nad $1\,200 \times 10^9/l$. Tento fenomén popisuje velmi trefně známý Michielsův model „doutníku a klínu“ [16,23].

Je dobře známo, že z nežádoucích účinků léčby anagrelidem jsou nejčastější bolesti hlavy (až u 30 % nemocných), průjem (15 %) a palpitace (11 %). Dále se však mohou objevovat také slabost, otoky, nevolnost a bolest břicha, flatulence, zvracení, horečka, rash, závrať, dušnost, bolest na hrudi, anorexie, tachykardie, faryngitida, malátnost, kašel, parestezie, bolesti zad, svědění, dyspepsie, chřipkové obtíže a dehydratace. Většina obtíží přichází v úvodu terapie a obvykle vcelku rychle a spontánně ustupuje [4].

Při podávání anagrelidu je doporučována zvýšená opatrnost u kardiaků (NYHA IV, resp. III), u nemocných s jaterním (jaterní transaminázy zvýšeny 5krát proti normálním hodnotám) a ledvinným selháním (clearance endogenního kreatininu pod 30 ml/min). Vedle počtu trombocytů je nutné sle-



Obr. 1. Vývoj počtu trombocytů v čase.

dovat i renální a jaterní parametry a v rámci objektivního vyšetření kardiologický stav nemocného.

Výsledky a diskuze

V současné době jsou v registru nashromážděna data 421 nemocného, 263 žen a 158 mužů s věkovým mediánem 51 let. Soustavně jsou shromažďovány údaje o základních laboratorních ukazatelích, rizikových dispozicích žilního tromboembolizmu a kardiovaskulárních komplikacích včetně rodinné anamnézy i získaných přetěžujících okolností. Celková doba sledování činí již 48 měsíců, v několika případech 78 měsíců, a vyplněnost činí až do 9. měsíce sledování takřka 75 %.

Naprostou většinu (asi 80 %) tvoří pacienti s esenciální trombocytemií, zbytek připadá na všechny další nemocné s Ph negativní myeloproliferací, kteří byli původně zařazeni buď pro podezření z esenciální trombocytemie, nebo byla diagnóza nejistá anebo bylo započato s léčbou anagrelidem (Thromboreductinem®). Převažující většinu tvořili také ti nemocní

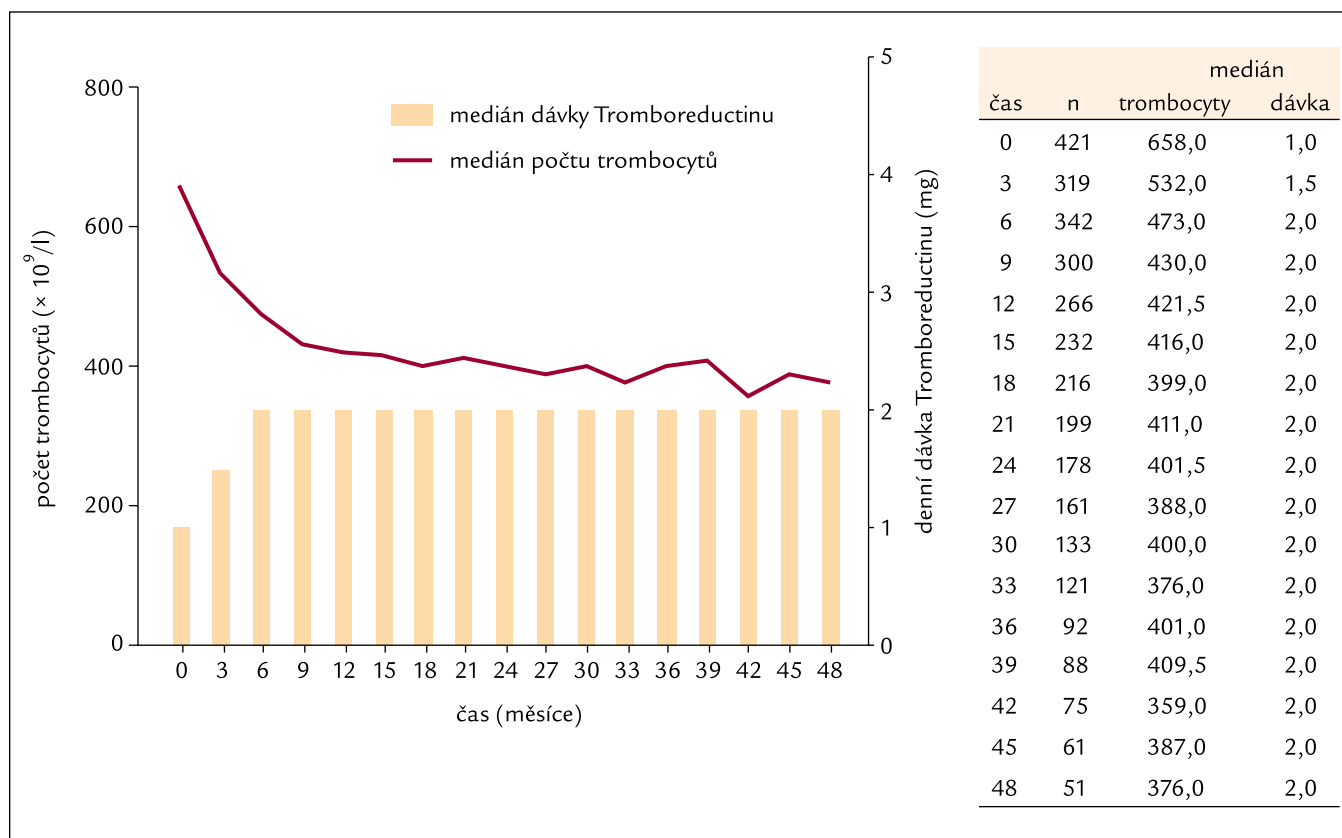
(asi 3/4 nemocných celého souboru), kteří byli již před započítáním soustavného sledování předlечeni jakoukoliv jinou tromboreduktivní léčbou.

Pozornost předmětné analýzy se v tomto roce zaměřila jednak pochopitelně opět na hodnocení léčebné odpovědi a dále především na posouzení rizikových faktorů žilního tromboembolizmu. Součástí analýzy byl také rozbor hodnot krevních destiček v době výskytu trombotických komplikací a rozbor příčin ukončení léčby, jakož i výskyt jejich nežádoucích projevů.

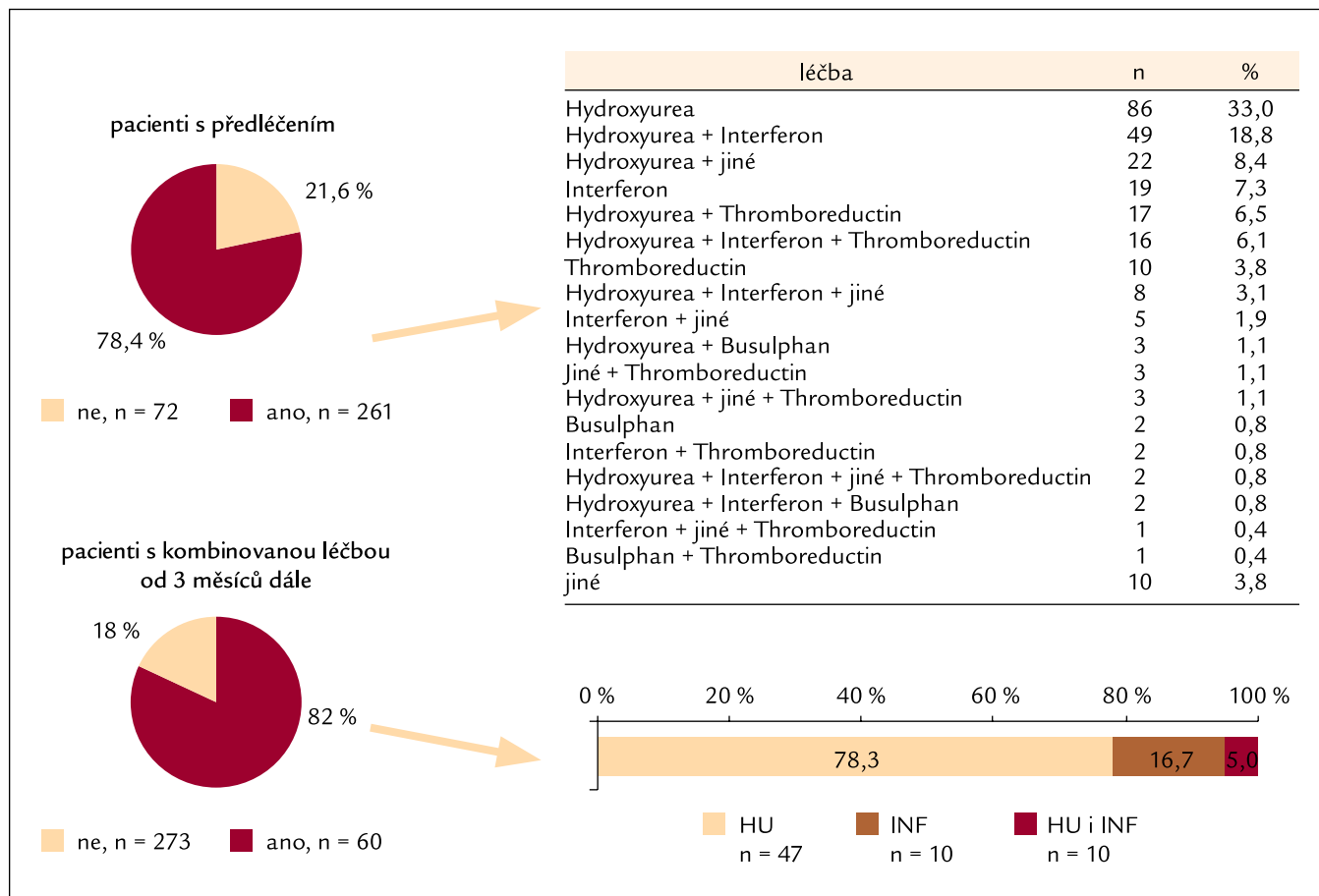
Ukazuje se, že odpovědi na léčbu je dosažováno velmi rychle – při zhodnocení nálezů v prvním mezičase systematického sledování, tedy v době 3 měsíců od započetí léčby Thromboreductinem®, je jí již dosaženo. Při neměnné průměrné denní dávce však zůstává odezva nepřesahující průměrný limit počtu destiček pod $400 \times 10^9/l$ až do 42. měsíce (obr. 1). Od 42. měsíce je zaznamenávána průměrná hodnota destiček odpovídající kritériím kompletní odpovědi (počet destiček nepřesahující hodnotu $400 \times 10^9/l$).

sahující hodnotu $400 \times 10^9/l$). Průměrná dávka léku přitom činí 2 mg na den a ta se od 6. měsíce léčby po celou dobu sledování nemění (obr. 2).

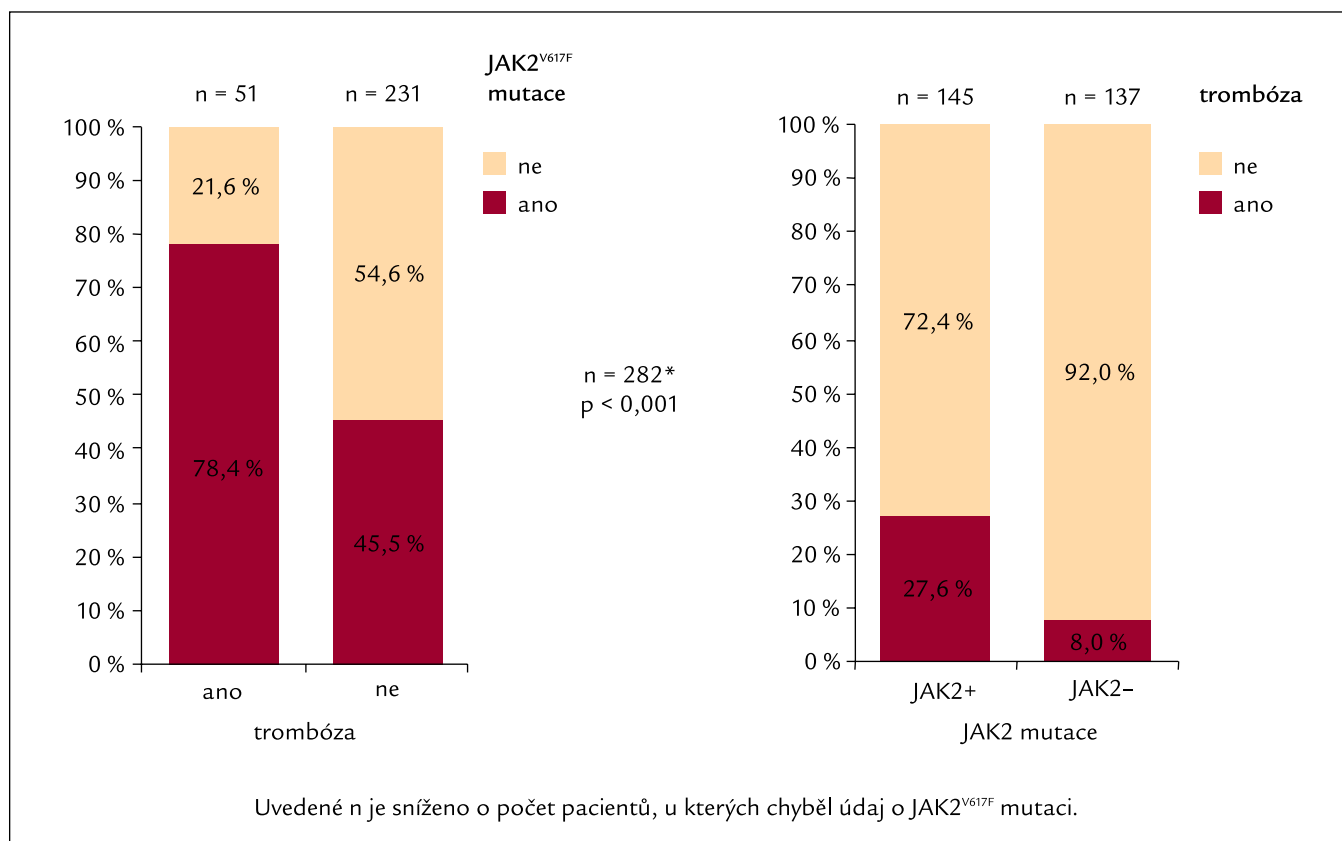
K podrobnějšímu hodnocení jsme podobně jako v předchozích analýzách soubor rozdělili na 3 skupiny podle dosahovaného snížení počtu trombocytů – a to na skupinu s počtem destiček pod $400 \times 10^9/l$, s počtem kolísajícím mezi 400 a $600 \times 10^9/l$ a počtem přesahujícím $600 \times 10^9/l$. V jednotlivých skupinách nemocných je přitom hodnoceno kolísání dávky Thromboreductinu® v periodách 3 měsíců pravidelného sledování a z něho vyplývá, že k navýšování dávky dochází především ve skupině s nejhoršími výsledky (tedy s přetrvávajícím počtem destiček převažujícím $600 \times 10^9/l$). Ani zde ale denní dávka léku nepřesahuje 2,6 mg, a přestože počet nemocných v této skupině od 3. měsíce klesá (121 – 92 – 52 – 44), dávka léku stoupá od 1,8 přes 2,4 a 2,6 a zastavuje se na průměrné síle 2,5 mg/den. K dalšímu navýšování dávky pak nedochází nejen z důvodu



Obr. 2. Počet trombocytů v čase a dávkování Thromboreductinu®.



Obr. 3. Kombinovaná cyto redukční léčba.



Obr. 4. Trombóza nemocných ve vztahu k JAK2^{V617F} mutaci.

nežádoucích účinků léčby, ty dosahují počtů srovnatelných s literaturou (= asi 11 %), ale také z důvodů nemedicínských (ekonomické aspekty).

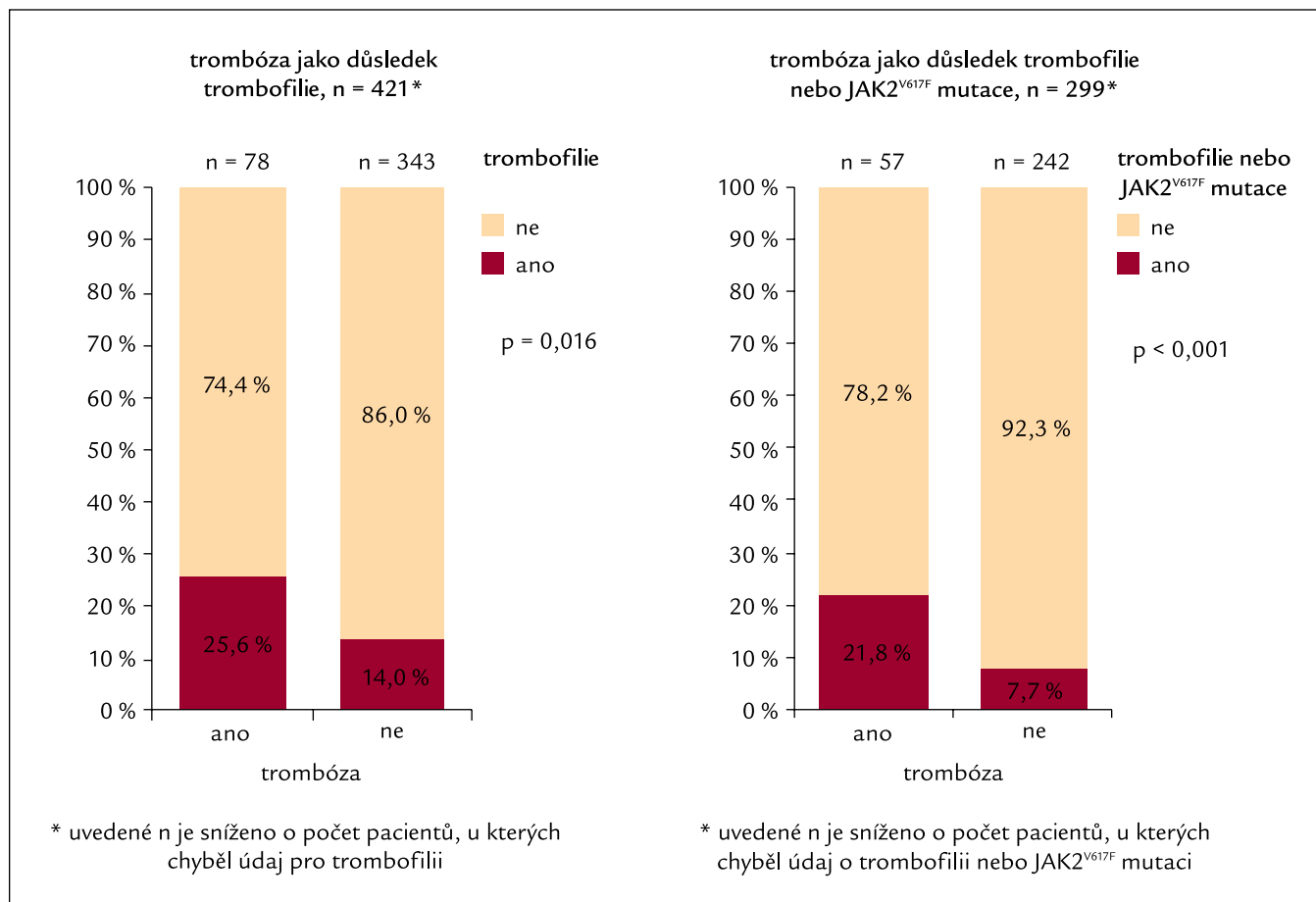
Předlčených nemocných jsou v celém souboru 3/4 (n = 261) a většinou se jedná o nemocné s předchozím zavedením léčby hydroxyureou, interferonem a řadou různých kombinací – jen 55 pacientů dostávalo před vstupem do registrační databáze anagrelid, 84 interferon α , 208 hydroxyureu a 59 pacientů jinou léčbu. Více než jednu linii předchozí tromboreduktivní léčby obdrželo 155 (36,8 %) pacientů. Kombinovaná léčba zůstává pouze u 1/4 nemocných (n = 60) a zde jako doplňková léčba k Thromboreductinu® převažuje opět hydroxyurea (80 %) (obr. 3).

U pacientů jsme, jak již bylo řečeno, pozornost zaměřili především na přítěžující faktory rizika vzniku klinické symptomatologie, především tromboembolických, případně kardiovaskulárních komplikací. V souboru je celkem 25,8 % symptomatických nemocných, z nichž před započatím sledování utr-

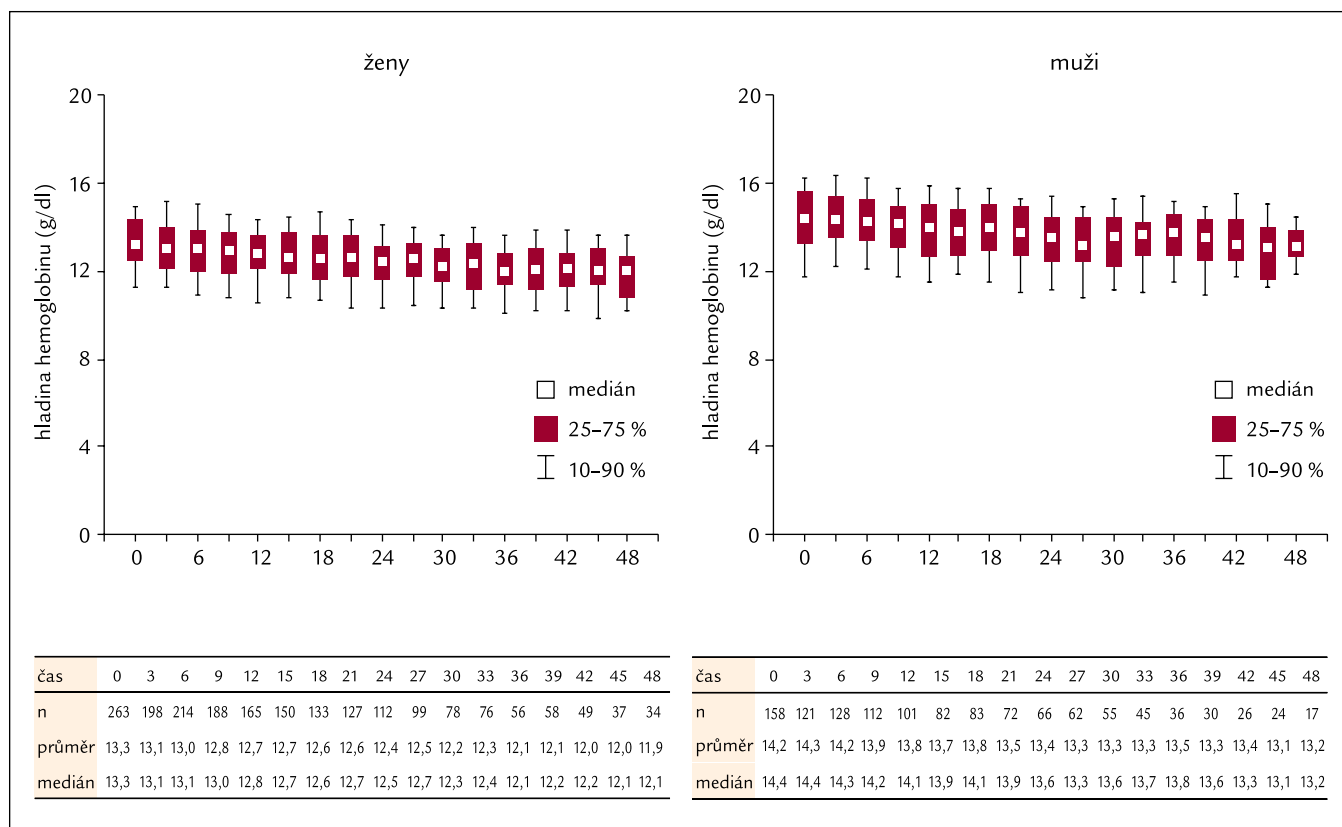
pělo 17,8 % trombózu a 8,4 % krvácivou příhodu. Jiné kardiovaskulární komplikace byly zaznamenány u 4,0 % nemocných. Po zařazení do systematického sledování a léčby byla trombóza diagnostikována u 11 nemocných (3,5 % – 6 se závažnou a 5 s nezávažnou příhodou) a krvácení u 6 nemocných (1,9 % – 2krát závažná a 4krát nezávažná krvácivá epizoda). Ke kardiovaskulárním příhodám došlo celkem ve 32 případech. Hodnota trombocytů přitom přesahovala limit $400 \times 10^9/l$ v 17 případech, po příhodě přetrvávalo zvýšení počtu destiček nad zmíněný limit v 18 případech. Není bez zajímavosti, že koincidence vyšších počtů destiček před i po příhodě byla zvýšená u tepenných příhod.

Zajímavý je i rozbor vzniku trombózy z hlediska současného výskytu přítěžujících trombofilních dispozic, kam vedle obecných rizik patří i specifické trombofilní dispozice (trombofilní mutace – FVL, PT20210A), defekty inhibitorů a výskyt antifosfolipidových protilátek – APA a pře-

devším výskyt JAK2 mutace. JAK2^{V617F} mutace je vyšetřena u 67 % sledovaných a z nich je prokazována u 51,4 %. U nemocných s trombózou, jichž bylo zjištěno ve skupině s vyšetřenou mutací JAK2 51, ji nalézáme u 78,4 %, zatímco u zbývajících skupiny nemocných, u nichž se trombotické komplikace nevyskytly (n = 231), je pozitivní nález mutace prokazován „jen“ u 45,5 % nemocných. Tento rozdíl je statisticky významný (p < 0,001) (obr. 4). Podobně i heterozygotní formu leidské mutace faktoru V (FVL) nacházíme ve skupině s trombózou (n = 59) v 11,6 %, kdežto u skupiny bez trombózy (n = 272) u 6,9 %. Rozdíl ale v tomto případě statisticky významný není. Defekt proteinu S je nalézán ve sledovaném souboru nemocných s trombózou ve 21,7 % proti 6,8 % u nemocných bez výskytu trombózy (p = 0,005). Sečteme-li riziko vycházející z přítomnosti JAK2 mutace či jiné trombofilní zátěže, pak je jako kumulativní riziko nacházíme ve skupině s trombózou statisticky významně častěji nežli ve skupině



Obr. 5. Trombóza nemocných ve vztahu kumulace JAK2^{V617F} mutace a jiné trombofilní dispozice.



Obr. 6. Kolísání hemoglobinu v čase u žen a mužů.

bez trombotických projevů ($p < 0,001$) (obr. 5). Nález koresponduje s literárními zkušenostmi a jen podtrhuje význam rozšířeného sledování nemocných, zvláště v rizikových nebo symptomatických skupinách nemocných.

Významným ukazatelem i z hlediska výskytu tromboembolických komplikací je také leukocytóza. Ta se v našem souboru po celou dobu sledování pohybuje v průměru v normálních nebo jen nadnormálních hodnotách nepřesahujících $13,3 \times 10^9/l$. Podobně ani hemoglobin nezasahuje v průměrných hodnotách a jejich rozptylu do extrémních hodnot – a to ani u žen, ani u mužů (obr. 6).

Ostatní výstupy podrobné analýzy přinášejí obdobné výsledky, které byly předloženy loni [20], a snad jen tedy pro úplnost informace – nežádoucí projevy se objevily u 46 nemocných. Z toho 23 nemocných trpělo jedním a 16 nemocných dvěma nežádoucími projevy. V 18 případech se jednalo o bolesti hlavy, v 10 případech o palpitace, v 8 případech o symptomatickou anémii a v 5 případech o otoky kotníků. K ukončení léčby došlo u 55 nemocných (7 úmrtí – nikoliv v důsledku léčby a nikoliv pouze u nemocných léčených anagrelidem). V 5 případech se jednalo o neustupující bolesti hlavy, ve 3 případech došlo navzdory léčbě k progresi onemocnění a ve 2 případech se nedostavila léčebná odpověď. U 6 pacientů byla léčba přerušena na jejich žádost, ve 4 případech pro těhotenství. V 11 případech byla léčba ukončena z jiných důvodů a u 14 nemocných nebyl důvod přerušení léčby uveden. U 3 nemocných byla provedena pro diagnózu chronické idiopatické myelofibrózy transplantace kmenových buněk krvetvorby.

Závěr

Závěrem lze říci, že se významně zvyšuje objem dat registrační databáze a jejich jednotlivých oddílů. V základních údajích dosahuje 100%, v celkové vyplněnosti do 9. měsíce sledování dosahuje takřka 75%. Jsou zjišťovány obecně

známé věci (např. význam trombofilních dispozic), ale z pohledu registrační databáze mají charakter konkrétních údajů a docela přesné znalosti vlastních výsledků práce. V některých směrech poslouží jako argument pro nutné změny dosavadních přístupů, ať již jde o nutné prohloubení dosavadní analýzy, nebo naopak o odstranění nevýtežných údajů či změny v organizaci a zjištění péče o zmíněné pacienty.

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: 215–232.
2. Brière JB. Essential thrombocythemia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2–3: 1–17.
3. 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: 113.
4. Costello R, Callaghan TO, Sébahoun G. Traitement de la thrombocythémie essentielle. *La revue de médecine interne* 2005; 26: 947–955.
5. Elliott MA, Tefferi A. Interferon-alfa therapy in Polycythemia Vera and essential Thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 463.
6. Fruchtman SM, Pettitt RM, Gilbert HS et al. Anagrelide Study Group: Anagrelide: analysis of long-term efficacy, safety and leukemogenic potential in myeloproliferative disorders. *Leukemia Research* 2005; 29: 481–491.
7. Green A, Campbell P, Buck G et al. The Medical Research Council PT1 Trial in Essentials Thrombocythemia. *Blood* 2004; 104/11: 5a–6a (Abstr 6).
8. Hoffman R, Prchal JT, Samuelson S et al. Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Disorders: Biology and Treatment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007; 13: 64–72.
9. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al (eds). World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press 2001: 352.
10. 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.
11. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS et al. A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in

Myeloproliferative Disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779–1790.

12. Kralovics R, Skoda RC. Molecular pathogenesis of Philadelphia chromosome negative myeloproliferative disorders. *Blood Rev* 2005; 19: 1–13.
13. Landoffi R, Rocca B, Patrono C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanism and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 20: 203–222.
14. 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. *Netherlands J Med* 1999; 54: 46–62.
15. 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: 239–253.
16. 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: 133–145.
17. Michiels JJ, DeRaeve 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: 1031–1038.
18. 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: 29–39.
19. Penka M, Schwarz J, Pytlík R et al. Doporučený postup diagnostiky a terapie esenciální trombocytemie a trombocytemie provázející myeloproliferativní onemocnění. *Vnitř Lék* 2005; 51: 741–751.
20. Penka M, Schwarz J, Pavlík T et al. Esenciální trombocytemie a další myeloproliferace s trombocytemií v údajích registru pacientů léčených Thromboreductinem® do konce roku 2006. *Vnitř Lék* 2007; 53: 653–661.
21. Petrides PE. Anagrelide: decade of clinical experiences with its use for the treatment of primary thrombocythaemia. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1781–1798.
22. Puigdecana 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: 39–42.
23. Schwarz J, Hrachovinova I, Vorlova Z et al. Thromboembolism in thrombocythemia patients with an additional thrombo-

philic state (Abstr 974). Hematol J 2004; 5(Suppl 2): S321.

24. Silverstein MN, Tefferi A. Treatment of Essential Thrombocythemia with anagrelid. Semin Hematol 1999; 36: 23–25.

25. 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: 2239–2246.

26. Thiele J, Kvasnicka HM, Vardiman J. Bone marrow histopathology in the diagno-

sis of chronic myeloproliferative disorders. A forgotten pearl. Best Pract Res Clin Haematol 2006; 19: 413–437.

27. 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: 1092–1097.

28. Tsimberidou MA, Colburn DE, Welch MA et al. Anagrelid and imatinib mesy-

late combination therapy in patients with chronic myeloproliferative disorders. Cancer Chemother Pharmacol 2003; 52: 229–234.

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: m.penka@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 5. 7. 2008

www.kardiologickeforum.cz