

Anagrelid v léčbě esenciální trombocytemie a dalších myeloproliferací s trombocytemií sledovaných v registru pacientů v ČR

M. Penka¹, M. Doubek², J. Schwarz³, R. Pytlík⁴, P. Dulíček⁵, J. Kisošová¹, A. Hluší⁶, V. Vozobulová⁷, O. Černá⁸, Y. Brychtová², T. Szotkowski⁶, Z. Volková³, J. Seghetová⁹, M. Schützová⁷, I. Hadačová⁹, I. Hochová⁹, J. Voglová⁵, O. Široký⁵, D. Belada⁵, T. Lhošťanová¹⁰, B. Bubeník¹¹, M. Vránová¹², M. Mičáníková¹², L. Dušek¹³

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

² Interní hematologicko-onkologická klinika FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

³ Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, ředitel prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

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

⁵ Oddělení klinické hematologie, II. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

⁶ Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty UP a FN, Olomouc, přednosta prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.

⁷ Hematologicko-onkologické oddělení FN, Plzeň, přednosta prim. MUDr. Vladimír Kozáček

⁸ Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D.

⁹ Oddělení klinické hematologie FN Motol, Praha, přednosta prim. MUDr. Ivana Hochová

¹⁰ Krevní centrum FNsP Ostrava, přednostka prim. MUDr. Zuzana Čermáková

¹¹ Krevní centrum s.r.o., Frýdek-Místek, přednosta prim. MUDr. Boris Bubeník

¹² Oddělení klinické hematologie Městské nemocnice, Ostrava-Fifejdy, přednostka prim. MUDr. Milena Vránová

¹³ Centrum biostatistiky a analýz MU Brno, přednosta doc. RNDr. Ladislav Dušek, CSc.

Souhrn: Anagrelid hydrochlorid je účinným lékem používaným k selektivnímu snížení počtů krevních destiček u pacientů s esenciální trombocytemií a dalšími myeloproliferativními nemocemi provázenými trombocytemií. Jeho indikace byly v české odborné literatuře podrobně probrány. Od roku 2005 jsou v registru pacientů léčených anagrelidem v rámci některých center ČR vedeny údaje o nemocných léčených tímto preparátem od roku 2004, tedy od schválení léku Státním ústavem pro kontrolu léčiv pro indikaci trombocytemie u myeloproliferativních nemocí. Cílem registru je podchycení léčebných odpovědí při terapii anagrelidem a nežádoucích účinků léku u pacientů s esenciální trombocytemií a dalšími myeloproliferacemi a následná analýza těchto dat. V současné době jsou v databázi registru údaje o 154 nemocných.

Klíčová slova: anagrelid – esenciální trombocytemie – myeloproliferativní nemoci – nežádoucí účinky

Anagrelide in the treatment of essential thrombocythemia (ET) and other myeloproliferative disorders with thrombocythemia based on data from patient register in the CR

Summary: Anagrelide hydrochloride is an effective drug used in patients with ET and other myeloproliferative disorders with thrombocythemia to selectively decrease the number of thrombocytes. Indications for use of anagrelide were described in detail in Czech medical literature. Since 2005 data concerning treatment with anagrelide in some medical clinics have been collected in patient register showing course of treatment from 2004, when the medicament obtained marketing authorization from State Institute for Drug Control to be used in the treatment of thrombocythemia in myeloproliferative disorders. Aim of patient register is to monitor medical effect of anagrelide therapy and incidence of adverse effects in patients with ET and other myeloproliferative disorders and subsequent analysis of collected data. At the moment patient register contains data from 154 patients.

Key words: anagrelide – essential thrombocythemia – myeloproliferative disorders – adverse effects

Úvod

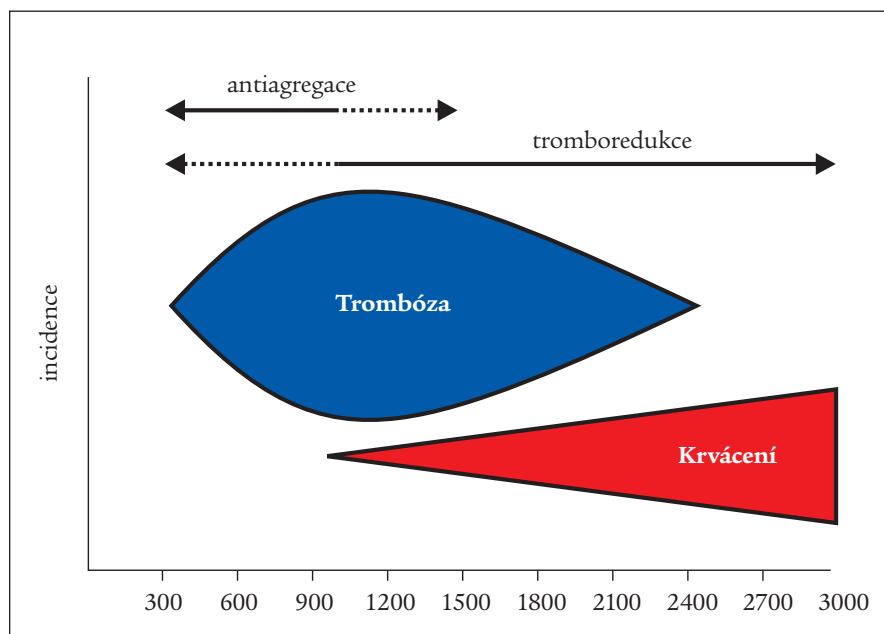
Anagrelid je imidazochinazolinový preparát (6,7-dichloro-1,5-dihydroimidazol [2,1-b] chinazolin-2(3)-1 monohydrochlorid monohydrát), který je možné využít k selektivní redukci zvý-

šeného počtu krevních destiček způsobeného vystupňováním destičkové krvetvorby [1,2]. Ovlivňuje postmitotickou fázi megakaryocytů redukcí jejich velikosti a ploidity [9]. Ve vyšší dávce je schopen inhibicí fosfodi-

esterázy dosáhnout i antiagregačního účinku destiček.

Farmakokinetika a farmakodynamika

Anagrelid je k dispozici v kapslích k perorálnímu užití obsahujících



Obr. 1. „Doutník“ a „klín“ klinických příznaků v závislosti na počtu krevních destiček, upraveno dle [13].

0,5 mg účinné látky ve formě hydrochloridu, bez příměsí aktivních ingrediencí. Součástí vehikula je laktóza. Anagrelid je stabilní při zachování skladovací teploty pod 25 °C.

Biologická dostupnost anagrelidu po perorálním podání činí přibližně 70 % a k dosažení nejvyšší hladiny v plazmě (T_{max}) dochází za 1–2 hodiny. Biologický poločas je krátký a činí rovněž 1–2 hodiny. Anagrelid je eliminován z větší části močí (75 %) a z menší části střevem (10 %), a to přibližně do 6 dní. Po podávání anagrelidu není z důvodu jeho krátkého biologického poločasu pozorována kumulace a účinek projevující se snížením počtu destiček mizí do 4–8 dní po jeho vysazení [17].

Farmakodynamické účinky anagrelidu jsou dány postmitotickou selektivní inhibicí vývoje megakaryocytů, která je závislá na koncentraci anagrelidu. V důsledku tohoto účinku dochází ke změnám stadia maturace, velikosti i ploidity megakaryocytů [18].

V pokusech bylo zjištěno, že dochází ke zmenšení rozměrů megakaryocytů o 17–22 %, což může představovat redukci plazmatického objemu buňky o 43–53 % [23]. V in vitro

studiích bylo prokázáno, že koncentrace anagrelidu 0,1 mg/l vede k 50 % redukci megakarocytárních kolonií, ale do koncentrace 5 mg/l neovlivňuje erytroidní, granulocytární a monocytární prekurzory [28].

Indikace anagrelidu

Anagrelid lze použít k ovlivnění zvýšeného počtu krevních destiček ve vybraných případech myeloproliferativních onemocnění (MPO) – u esenciální trombocytemie (ET), a dále u polycythaemia vera (PV), idiopatické myelofibrózy (IMF) i chronické myeloidní leukemie (CML), jsou-li provázeny trombocytemií [12]. Právě k této problematice byla podrobně zpracována doporučení české pracovní skupiny [15].

Esenciální trombocytemie je charakterizována stabilním zvýšením počtu krevních destiček bez zjevné vyvolávající příčiny, které má většinou monoklonální povahu [7,27]. K diagnóze ET je nutné vedle vyloučení jiné choroby mající za následek reaktivní trombocytózu [20] především vyloučení jiného onemocnění ze skupiny myeloproliferativních chorob – tedy, jak bylo zmíněno vý-

še, polycythaemia vera, idiopatické myelofibrózy a chronické myeloidní leukemie [26].

Esenciální trombocytemie není onemocněním častým, její četnost činí 0,1–2,5 případů na 100 000 osob [10], a většinou ani nijak dramatickým, pokud není provázeno závažnými krvácivými či trombotickými projevy. K nim disponují nemocní v závislosti na kolísání počtu krevních destiček (obr. 1) a také v závislosti na výskytu souběžných predispozičních faktorů, jimiž může být trombofilní či prokrvácivá zátěž nebo zvýšené kardiovaskulární riziko [21]. Právě proto, abychom účinně předcházeli vzniku zmíněné klinické symptomatologie, indikujeme léčbu nemocných [11]. Tam, kde je přítomna u ET či MPO/T trombocytemie přesahující $1\,000 \times 10^9/l$ nebo dochází k nárůstu počtu trombocytů do 3 měsíců o $200 \times 10^9/l$, a zvláště za výskytu dalšího rizika, doporučujeme léčbu vedoucí ke snížení, resp. normalizaci počtu destiček [15,20]. Především u mladších nemocných (< 60 let) s výjimkou těhotných (popřípadě žen reproduktivního věku plánujících otěhotnění) [29] může být anagrelid lékem volby. Většinou se začíná dávkou 1,0–1,5 mg denně, rozděleně ve třech dávkách a efekt snížení destiček se dostavuje zpravidla v době 1 až 3 týdnů [19]. V této době také bývají nejčastěji pozorovány vedlejší projevy léčby. Průměrná dávka léku při zavedené léčbě činí asi 2,0–2,5 mg denně a nedoporučuje se překračovat denní dávku 5 mg. Tam, kde je to nutné, lze dávku kombinovat – s interferonem [5] či hydroxyureou [3], čímž se dosáhne většinou možnosti redukce dávky obou léků, než v případě monoterapie každým z nich. V některých případech je vhodné kombinovat léčbu s podáváním kyseliny acetylsalicylové (ASA) [9]. Jedná se o případy kolísání počtu destiček od 600 do $1\,000$ – $1\,200 \times 10^9/l$ nebo případy zvýšeného kardiovaskulárního rizika – tedy hrozby te-

penné trombózy (kardiaci, pacienti s cévním onemocněním mozku apod). Zde je však nutno vyloučit možnou současně se vyskytující prokrvácivou dispozici – ať již z důvodu choroby samotné nebo náchylnosti spojené s výskytem jiné choroby či patologického stavu (např. získaný von Willebrandův syndrom). Aspekt opatrnosti současného podávání ASA či jiných antitrombocytárních léků je umocněn i přítomností funkční poruchy krevních destiček u nemocných s trombocytemií, které se klinicky manifestují především při kolísání počtu destiček nad $1\,000 \times 10^9/l$. Tento fenomén popisuje velmi trefně Michielsův model „doutníku a klínu“ – obr. 1 [13,21].

Ke stanovení diagnózy myeloproliferativních chorob je možno použít buď PVSG [14] nebo WHO klasifikace [8]. Obecně je výhodnější používat těch kritérií, která mají širší výpovědní hodnotu a umožňují detailnější posouzení stavu a podstaty choroby, a dovolují tudíž zvolit i odpovídající léčebný postup a strategii a přitom poskytují i odpovídající možnost zhodnocení léčebné odpovědi. V případě MPO je vhodné exaktní odlišení ET od jiných nemocí sem zařazovaných vzhledem k odlišné odpovědi na léčbu anagrelidem a prognóze onemocnění samotné. Právě proto je v případě MPO a zvažování nasazení anagrelidu k jejich léčbě výhodnější upřednostnit WHO klasifikaci, která požaduje vyšetření histologie kostní dřeně [26] a umožňuje tak rozlišit esenciální trombocytemii především od časných stadií idiopatické myelofibrózy, což je asi nejvýznamnější problém [13,27]. Toto rozlišení má význam nejen z důvodu odlišné (horší) prognózy u IMF, ale i odlišné odpovědi IMF na léčbu anagrelidem.

Vedlejší účinky léčby anagrelidem

Z vedlejších účinků jsou nejčastější bolest hlavy (až u 30 %), průjem (15 %) a palpitace (11 %), dále se může obje-

vit slabost, otoky, nauzea a bolest břicha, závrať, bolest, dušnost, flatulence, zvracení, horečka, rash, bolest na hrudi, anorexie, tachykardie, faryngitida, malátnost, kašel, parestazie, bolesti zad, svědění, dyspepsie, chřipkové obtíže a dehydratace. Většina obtíží přichází v úvodu terapie a většinou rychle ustupuje [11].

V důsledku podávání anagrelidu nebyly za 15 let jeho používání pozorovány ani kancerogenní ani leukemogenní účinky. Teratogenní účinky nejsou známy, ale v pokusech na kryších byly zjištěny reprodukční poruchy (časná rezorpce, prolongovaná laktace) a i přesto, že účinek anagrelidu je druhově specifický, nedoporučuje se podávat jej těhotným ženám [25].

Kontraindikace podávání anagrelidu

Z důvodu dosavadních zkušeností či naopak jejich absence se nedoporučuje podávat anagrelid kardiakům a nemocným s renálním či jaterním selháním. U starších nemocných je nutno zvažovat prospěch a riziko. U dětí naopak by dle dosavadních výsledků neměly být zásadní rozdíly proti dospělým. Dále se nedoporučuje s odkazem na experimentální výsledky [25] podávat lék těhotným a kojícím ženám. V tomto směru nejsou velké zkušenosti a neexistují větší studie, nicméně dosavadní epizodické zkušenosti nepřinášejí negativní výsledky [4].

Ke kontraindikacím anagrelidu patří tedy podávání tohoto léku 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).

V souvislosti s podáváním anagrelidu je nutné sledovat vedle počtu trombocytů i renální a jaterní parametry a v rámci objektivního vyšetření tlak krve a srdeční frekvenci.

Lékové interakce nejsou známy, nicméně pokusy na zvířatech nevy-

čují možnost zvyšování účinku heparinu při jeho současném podávání.

Soubor nemocných

V současné době jsou v databázi českého registru údaje o 154 nemocných. Z těchto nemocných byla u 123 stanovena diagnóza esenciální trombocytemie. U 117 pacientů byl anagrelid nasazen až po selhání cytoredukční léčby první volby a pouze u 37 byl podán jako primární léčba. Tento nepoměr je dán především pozdějším vstupem anagrelidu do klinického použití.

Výsledky

Krvácivé a trombotické komplikace a další potíže vyplývající z myeloproliferativního onemocnění mělo před zahájením terapie anagrelidem 77 nemocných. U 52 nemocných byl zjištěn před zahájením terapie vrozený trombofilní stav, u 108 jiné rizikové faktory trombózy (obezita, diabetes mellitus, hypertenze, kuřáctví). Průměrný počet trombocytů při stanovení diagnózy myeloproliferace byl u registrovaných nemocných $1\,092 \pm 350 \times 10^9/l$, při zahájení terapie anagrelidem $611 \pm 298 \times 10^9/l$. Po 3 měsících terapie anagrelidem dosáhly hladiny trombocytů v periferní krvi průměrných hodnot $462 \pm 245 \times 10^9/l$, po 6 měsících $428 \pm 195 \times 10^9/l$, po 12 měsících $422 \pm 172 \times 10^9/l$, po 24 měsících $414 \pm 234 \times 10^9/l$ a po 48 měsících $265 \pm 73 \times 10^9/l$. Průměrná denní dávka anagrelidu je $1,72 \pm 0,87$ mg.

Pouze u 3 nemocných došlo za dobu sledování k progresi onemocnění. U všech nastal přechod nemoci do idiopatické myelofibrózy. U 30 nemocných bylo zaznamenáno celkem 44 epizod nežádoucích účinků léku, z nichž nejčastější byly bolesti hlavy (9), anémie (7), palpitace (5) a otoky (4).

Diskuse

Zhodnocení účinnosti a výskytu vedlejších účinků léčby ET, příp. MPO/T prezentují některé dosavadní studie. Dvě prospektivní studie fáze II před-

stavují AOP 01-007 (anagrelid v léčbě esenciální trombocytemie) a AOP 04-007 (anagrelid v léčbě trombocytemie provázející jiné myeloproliferativní onemocnění). Zatímco první z nich předkládá zkušenosti jednoho centra, studie AOP 04-007 je již multicentrická. Obě studie prokázaly dobrou účinnost a toleranci anagrelidu. Další multicentrická studie fáze II/III AOP 02-007 zahrnovala 97 nemocných s ET, PV a MMF s průměrným výchozím počtem destiček $803 (335-1912) \times 10^9/l$. Denní dávka anagrelidu se u 90 % nemocných pohybovala od 0,5 do 3,0 mg. Kompletní (s normalizací počtu trombocytů) či částečné (pokles počtu destiček pod 50 % výchozí hodnoty) odpovědi bylo dosaženo u 79,4 % nemocných. Statisticky nevýznamně se lišil poměr závažných tromboembolických či krvácivých projevů na počátku a po 6 měsících léčby (s výjimkou statisticky významného snížení těchto komplikací u nemocných s ET – zde bude asi léčba anagrelidem poněkud účinnější a bezpečnější než u dalších nemocných s MPO/T, přinejmenším účinnější než v případech IMF). Ve výskytu nezávažných krvácivých či tromboembolických komplikací byl již rozdíl mezi počtem příhod na počátku a počtem příhod po 6 měsících léčby statisticky významný ($p < 0,05$). Snášenlivost léku se ukázala jako velmi dobrá. Nejčastějšími vedlejšími projevy léku byla bolest hlavy (10,9 %), průjem (5,6 %) a palpitace (4,1 %), které se vyskytovaly především v úvodu léčby. Z celkového počtu 28 závažných vedlejších projevů léčby bylo možno pouze u 4 zvažovat vztah ke studiové medikaci. Asi 50 % nemocných bylo souběžně léčeno ASA a krvácivé projevy byly pozorovány spíše u těch nemocných, u nichž byla ASA podávána, než u těch, u nichž podávána nebyla [24]. Je tedy vhodné podávat ASA uvážlivě a u těch nemocných, u nichž již krvácivé projevy byly zaznamenány, se jejímu podání vystríhat.

V rámci zmíněné studie je nutno vyzvednout ještě jeden aspekt. Je to současná léčba anagrelidem a jiným lékem ovlivňujícím počet destiček (hydroxyurea či interferon). U nemocných, u kterých již byla zavedena léčba buď hydroxyureou nebo interferonem, se podařilo dospět kombinací s anagrelidem k možnosti užití nižších dávek předchozího léku a snížení výskytu vedlejších účinků léčby anebo přejít na léčbu anagrelidem samotným (u 12 z 19 případů).

Další studie – AOP 03-007 – je jednoduše zaslepená, multicentrická randomizovaná studie fáze III a srovnává účinnost a toleranci anagrelidu ve srovnání s hydroxyureou u nemocných s esenciální trombocytemií. Tato studie je v běhu a předběžné výsledky jsou stran užití anagrelidu povzbudivé [16].

Naopak Green et al prezentovali opakovaně – poprvé v abstraktech ASH 2004 [6] výsledky Medical Research Council PT1 Trial. Jednalo se o mezinárodní multicentrickou randomizovanou studii srovnávající anagrelid s hydroxyureou vždy spolu s ASA u nemocných s ET. Nemocní (celkem bylo zahrnuto 809 nemocných), dosud neléčení nebo naopak rozléčení, byli randomizováni do skupiny anagrelid + ASA nebo hydroxyurea (HU) + ASA a sledováni 39 měsíců. Bylo zjištěno, že u nemocných zařazených do skupiny anagrelid + ASA byl častější výskyt tepenné trombózy a většího krvácení než ve skupině HU + ASA, ale nižší výskyt hluboké žilní trombózy. Z dalších nálezů byla však zjištěna častější myelofibrotická transformace v rameni anagrelid + ASA. Leukemogenicitu posuzovat bylo obtížné pro krátký čas sledování. Celkové přežívání se u žádné z obou sledovaných skupin nelišilo. Bylo konstatováno, že kombinace anagrelid + ASA se hůře snášela a byl zjištěn vyšší výskyt kardiovaskulárních, gastrointestinálních a neurologických obtíží. Faktem zůstává, že nebylo dbáno na

odlišení ET a časných fází myelofibrozy, protože v rámci vstupní diagnostiky nebylo požadováno histologické vyšetření dřeně, že v souvislosti s krvácivými projevy může být účinek ASA v kombinaci s anagrelidem výraznější a že z hlediska vedlejších účinků se anagrelid projevuje spíše časnými, kdežto hydroxyurea spíše pozdními projevy. Jako velký nedostatek studie lze také uvést srovnávání léků vždy v kombinaci s ASA, dále srovnávání anagrelidu + ASA u nemocných vysokého rizika proti nemocným středního a vysokého rizika léčených hydroxyureou + ASA. I když jsou některé závěry této studie značně zavádějící, je hojně citována. Asi jasnější závěry by měla přinést studie Anahydrét, která srovnává u ET – dokumentované histologicky – účinnost a bezpečnost anagrelidu a hydroxyurey, přičemž doplnění této léčby o ASA je nikoliv paušální, ale cílevědomé s ohledem na kardiovaskulární riziko.

Ve výsledcích našeho registru překvapí asi v prvé řadě výskyt vcelku vysoké koincidence trombofilních dispozic u našich nemocných, kterýmžto problémem se zabývá jen sporná literatura, resp. systematickou informaci podává jen Schwarz et al [21].

Další překvapivou informací je dosažení normálních hodnot trombocytů až v delším časovém horizontu, což lze vysvětlit velmi zdrženlivým navyšováním dávky anagrelidu u nemocných a ne vždy dodržení snahy o časnou normalizaci nebo vůbec dosažení normálních počtů krevních destiček. Mnohdy až po ujištění, že nemocní skutečně snášejí i „vyšší“ dávky (více než 2 mg) a nejsou problémy ani ze strany úhrady léčby, je dosahováno normálních hodnot destiček. Na druhou stranu je ale svým způsobem k tomuto tvrzení poněkud kontroverzní vcelku nízká průměrná dávka léku u našich nemocných.

Velmi povzbudivý je nízký výskyt progresu onemocnění, a v tomto pří-

padě se naopak naskytá otázka, zda se jedná o ET, která progreduje do IMF, nebo zda již od počátku nejde o IMF, s přihlédnutím k tomu, že některé závěry histologického hodnocení nenutí do zcela jednoznačného závěru, který koneckonců v medicíně vždy možný není, a nechávají alternativu IMF otevřenou. Další diagnostické upřesnění dozajista přinese využití vyšetření JAK2, i když zde budeme mít zase naopak příležitost od počátku zvažovat i možnost – při zjištění její pozitivit – polycythaemia vera, pro niž např. jiná vyšetření v době stanovení diagnózy nesvědčí.

Posledním aspektem, který analyza dat registru předkládá jako námět k polemice, je incidence nežádoucích či vedlejších účinků léčby. Jedná se zde o řadu očekávaných projevů, na druhou stranu zde zaznamenáváme i ty projevy, které s onemocněním ET či jeho léčbou nemusejí souviset nebo dokonce zcela jistě nesouvisí. Přesto je incidence vedlejších účinků léčby v našem registru nižší, než uvádí literatura [24].

Je celá řada otázek, které bude třeba řešit, a čím více se některé aspekty vysvětlují, tím více dalších otázek vzniká. Do budoucna bychom se rádi zaměřili na ještě podrobnější diagnostiku ET, MPO/T včetně stanovení mutací JAK2, vyšetření a hodnocení erytroidních kolonií, stanovení mutací receptorů pro trombopoetin apod.

Zároveň je také dokončováno podrobnější statistické zpracování, které umožní upřesnit některé dosavadní závěry.

Závěr

Anagrelid je lékem, který má selektivní tromboreduktivní účinek, dobrou účinnost i snášenlivost. Lze jej využít v léčbě esenciální trombocytemie nebo trombocytemie provázející jiné myeloproliferativní choroby, zvláště v mladších věkových skupinách a tam, kde jiné postupy selhávají nebo je nelze využít. Hodí se ta-

ké pro kombinovanou léčbu. Většinou vystačíme i s vcelku nevysokou dávkou léku. I přesto, že se nedoporučuje podávat kardiakům, nemocným s jaterním a ledvinovým selháním, těhotným a kojícím ženám a nemocným přecitlivělým na laktózu, je spektrum nemocných, jimž je možné a vhodné jej podat, široké.

Literatura

1. Abe Andes W, Noveck RJ, Fleming JS. Inhibition of platelet production induced by an antiplatelet drug, anagrelide, in normal volunteers. *Thromb Haemost* 1984; 52: 325.
2. 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.
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. Doubek M, Brychtová Y, Doubek R et al. Anagrelide in pregnancy: report of a case of essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 2004; 83: 726–727.
5. Elliott MA, Tefferi A. Interferon-alfa therapy in Polycythemia Vera and essential Thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 463.
6. 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).
7. Harrison CN, Gale RE, Machin SK et al. A large proportion of patients with a diagnosis of Essential Thrombocythemia do not have a clonal disorder and may be at lower risk of thrombotic complications. *Blood* 1999; 93: 417–424.
8. 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.
9. Landoffi R, Rocca B, Patrono C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanism and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 20: 203–222.
10. Messa RA, Tefferi A, Jacobsen SJ et al. Population-based incidence and survival

figures in Essential Thrombocythemia and agnogenic myeloid meta-plasia: an Olmsted County study. *Am J Hematol* 1999; 61: 10–15.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Petrides PE. Anagrelid: decade of clinical experiences with its use for the treatment of primary thrombocythaemia. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1781–1798.
17. Petrides PE, Beykirch MK, Trapp OM. Anagrelide, a novel platelet lowering option in Essential Thrombocythaemia: treatment experiences in 48 patients in Germany. *Eur J Haematol* 1998; 61: 71.
18. Pettitt RM, Silverstein MN, Petrone ME. Anagrelide for control of thrombocythemia in polycythemia and other myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 1997; 34: 51.
19. Pytlík R, Cmunt E, Kleibl Z et al. Úloha anagrelidu v léčbě esenciální trombocytemie. *Trans Hematol* 2004; 10: 154–160.
20. Schwarz J, Penka M. Thrombocytosis and thrombocythemia. *Vnitř Lék* 2005; 51: 861–871.
21. Schwarz J, Hrachovinova I, Vorlova Z et al. Thromboembolism in thrombo-

cythemia patients with an additional thrombophilic state. (Abstr. 974). Hematol J 2004; 5(Suppl 2): S321.

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

23. Solberg LA Jr, Oles KJ, Tarach J et al. The effects of anagrelid on human megakaryocytopoiesis. Blood 1989; 6274 (Suppl 1): 20a.

24. 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.

25. Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelid in young patients with Essential Thrombocythemia. Blood 2001; 97: 836–866.

26. Thiele J, Kvasnicka HM, Graeff AS et al. Follow-up examinations including sequential bone marrow biopsies in essential thrombocythemia (ET): A retrospective clinicopathological study of 120 patients. Am J Hematol 2002; 70: 283–291.

27. Thiele J, Kvasnicka HM, Zankovich R et al. Clinical and morphological criteria for the diagnosis of prefibrotic idiopathic (primary) myelofibrosis. Ann Hematol 2001; 80: 160–165.

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

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

29. Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in Essential Thrombocythemia. Eur J Haematol 2001; 66: 152.

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: m.penka@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 1. 5. 2006