

## **Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasia magyarországi regiszter – Essentialis thrombocythaemiás betegek elemzése**

Dombi Péter dr<sup>1</sup>, Illés Árpád dr<sup>2</sup>, Demeter Judit dr<sup>3</sup>, Homor Lajos<sup>4</sup>, Simon Zsófia dr<sup>2</sup>, Udvardy Miklós dr<sup>2</sup>, Karádi Éva dr<sup>5</sup>, Kellner Ádám dr<sup>5</sup>, Egyed Miklós dr<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Szent Borbála Kórház, Tatabánya

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Hematológiai Tanszék, Debrecen

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>4</sup>Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Bölcsészet – és Társadalomtudományi Kar, Piliscsaba (Esztergom)

<sup>5</sup>Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Hematológiai Osztály, Kaposvár

**Bevezetés:** Myeloproliferatív neoplasia regisztert alakítottunk ki és alkalmaztunk magyarországi hematológiai központok betegeinek adatgyűjtése céljából, hogy nemzeti regisztert hozzunk létre.

**Célkitűzés:** A regisztrált Essentialis thrombocythaemias (ET) betegek adatait kívántuk elemezni és bemutatni

**Módszer:** a WHO 2008-as diagnosztikus kritériumaira épülő online, elektronikus regisztert hoztunk létre és a trombózisrizikó becslésre Landolfi stratifikációt alkalmaztunk.

**Eredmények:** közleményünkben a 15 magyar hematológiai centrum 2015. június 30-ig regisztrált 350 ET betegének adatait elemezzük. A betegek átlag követési ideje 6 év volt.

Az epidemiológiai paraméterek (életkor, nemek szerinti megoszlás) a diagnózist megelőző és azt követően kialakult thromboemboliás események hasonló eredményt mutattak az irodalomból már ismertekkel. 139 anagreliddel és 141 Hydroxyurea+Aspirin kezelt ET beteg adatait állt módunkban összehasonlítani. A major artériás és vénás thrombotikus események tekintetében nem találtunk eltérést a két csoport között, de ötször kevesebb minor artériás és vénás eseményt észleltünk az anagrelid kezelt betegek esetén ( $p < 0.001$ ). A diagnózist követő TE események csak a kezeléssel és a diagnózist megelőző TE eseményekkel mutattak összefüggést

**Következtetések:** az anagrelid szignifikánsan csökkentette a minor artériás és vénás TE eseményeket a HU+ASA kezeléshez képest. A TE rizikó a kezelések ellenére is magas maradt a diagnózist követően, különösen a már előtte TE eseményt elszenvedettekben

**Kulcsszavak:** regiszter, myeloproliferatív neoplasia, Essentialis thrombocythaemia, Landolfi stratifikáció

An MPN registry, based on patients database was conducted and used in some Hungarian hematology center to collect data of MPN patients to establish a national registry.

The recent publication is an analysis of the data of registered Essential thrombocythaemic patients

**Method:** an online electronic register has been established, using 2008 WHO diagnostic criteria and thrombotic risk was stratified according to Landolfi stratification.

**Result:** Data of 350 Essential thrombocythaemic patients from 15 Hungarian hematology centers entered up to the date of June 30, 2015 were used for analysis. Patients were followed up to (median) 6 years. The epidemiologic data (age, gender) and thrombotic events prior and after the diagnosis, were similar to the literature. The thrombotic events of Anagrelid treated patient (n=139) and the HU+ASA treated patients (n=141) could have

been compared. The major arterial and venous events were similar between the groups, but there were fivefold less minor arterial and venous events in the anagrelide group ( $p < 0.001$ ). TE incidence were influenced only by medication and TE before the diagnosis. Conclusion: Anagrelide significantly decreased the number of patients experiencing minor arterial and minor venous TEs, vs HU+ASA. Despite of the treatment the risk of TE after diagnosis remained high, and was significantly increased in the patient had TE before diagnosis.

Key words: Register, myeloproliferativ neoplasia, Essential thrombocythaemia; Landolfi Risk factors;

A myeloproliferatív neoplasiák (MPN), polycythaemia vera (PV), essentialis thrombocythaemia (ET) és primer myelofibrosis (PMF), összejt-eredetű clonalis betegségek. (1-3)

A betegek jelentős része JAK2, V617F mutációt hordoz. (4) ET-ben a betegek túlélése és a leukémiás transzformációt úgy tűnik, hogy nem befolyásolja a JAK, V617F allélburden, de a mutáció jelenléte artériás thrombosisra való fokozott hajlammal járhat. (5-7) A betegség lefolyása során szinte állandó fokozott thrombosis-hajlam észlelhető. 891 ET beteg 30 hónapos megfigyelését végző nemzetközi tanulmány a betegek 12%-ban (109 beteg) igazolt thrombosiszt. 79 esetben major artériás, 37 esetben major vénás thrombosiszt. Az artériás thrombosisra hajlamosító tényezőnek a 60 évet meghaladó életkor, megelőző thrombosis, 11 G/l-t meghaladó fehérvérsejtszám, a JAK2, V617F mutáció és a cardiovascularis rizikófaktorok jelenléte bizonyult. A férfi nem vénás thrombosisra hajlamosított. (6) Essentialis thrombocythaemiában a betegek túlélése általában lényegesen nem különbözik a nem ET korcsoporttól. (5) Mivel a fő probléma a thrombosis-vérzés hajlam, ezért a betegség kezelésében elsődleges ezek megelőzése. (7) A Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasia magyarországi regiszterét (HUMYPRON GROUP) azért hoztuk létre, hogy tanulmányozzuk a betegség magyarországi helyzetét, a diagnosztikus és terápiás szokásokat, thromboemboliás eseményeket és a betegség lefolyását. (8) Az ET kezelésére alkalmazott hydroxyurea és anagrelid hatását vizsgáló nagy nemzetközi tanulmányok eredményei gyakran egymásnak ellentmondanak. (9-10) Jelen közleményünkben az ET beteganyag adatainak bemutatása mellett a két kezelés eredményeinek retrospektív elemzését is végezzük. (11)

## **Betegek és módszer:**

### **Betegadatok gyűjtése:**

Az ET-s betegek adatait elektronikusan gyűjtöttük egy könnyen kiértékelhető kérdőív alapján, amelyet információs szakemberrel közösen fejlesztettünk ki. A felmérés ETT – TUKEB - engedéllyel történt. A kérdőív a WHO 2008-as diagnosztikus kritériumain alapult. Az epidemiológiai adatok mellett nagy figyelmet szenteltünk a thromboemboliás eseményeknek és azok rizikóbecslésének, valamint a kezelésnek. A thromboticus rizikóbecslésre a Landolfi által publikált rendszert (12) vezettük be.

### Ábra 1. Landolfi rizikóbecslés.

Trombózis-rizikóbecslés PV-ben Landolfi alapján	
Rizikófaktor	Pontszám
Életkor (év) < 40	0
40-55	1.0
56-65	2.5
> 65	3.5
Hypertonia	0.5
Dyslipidemia	0.5
Thrombocytaszám ( $>1000 \times 10^9/L$ )	1.0
Leukocytaszám ( $>12 \times 10^9/L$ )	1.0
Dohányzás	1.5
Diabetes mellitus II tip	1.5
Megelőző thrombosis	3.5

Landolfi R. et al. Haematologica 2008

### 2. ábra terápiás ajánlás

Pontérték	Rizikó besorolás	Terápiás ajánlás ET-ben
<1	alacsony	ASA megfontolható
1-3	közepes	ASA Cytoreduktív kezelés mérlegelése
3.1-5.5	magas	Cytoreduktív kezelés
>5.5	extrem magas	Cytoreduktív kezelés + még agresszívebb kezelés mérlegelése

Mivel a Landolfi rendszer a rizikócsoporthoz megfelelő terápiás ajánlást is tartalmaz, ezért lehetőségünk volt összevetni, hogy a betegek rizikócsoporthoz megfelelő kezelést kaptak-e?

### **Thromboticus események definíciója: (10)**

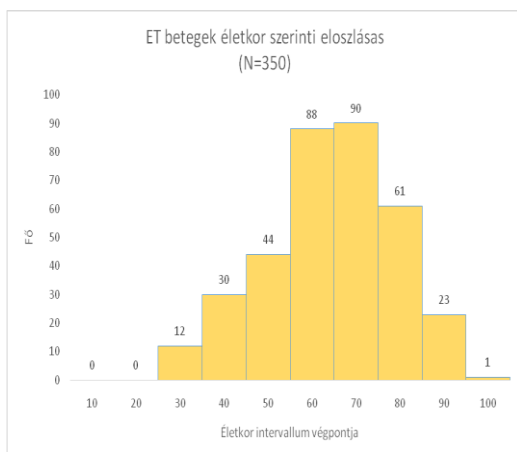
1. Major artériás thrombosis: stroke, myocardialis infarctus, perifériás artériás érbetegség és egyéb artériás thrombosis.
2. Minor artériás esemény: transiens ischaemiás attack (TIA), angina pectoris, generalizált confusio, erythromelalgia, egyéb perifériás artériás microcirculációs és thromboticus zavarok.
3. Major vénás thrombosis: iliofemoralis thrombosis és tüdőembólia, splanchnicus vénás thrombosis és egyéb major vénás thrombosisok.
4. Minor vénás események: superficialis thrombophlebitisek.

### **Statisztikai analízis:**

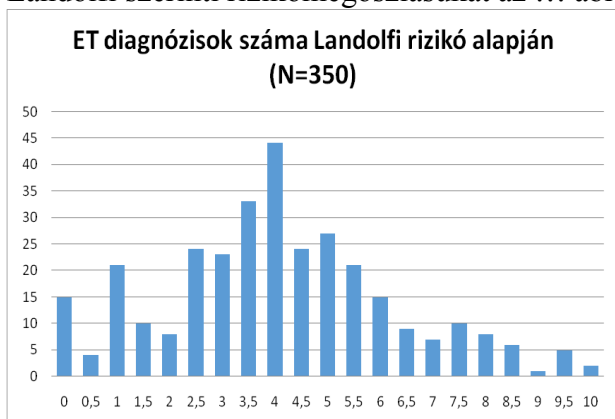
A két eltérő terápiás csoport összehasonlítására t-tesztet és parametriás változó analízist (ANOVA: post hoc test Höchberg GT2-es módszerével) alkalmaztunk. A dichotomus változók összehasonlítására Fischer exact tesztet, illetve  $\chi^2$  tesztet használtunk. Összehasonlítottuk a thromboemboliás eseményekre való hatását: a kezelésnek (anagrelid versus hydroxyurea + aspirin), a megfigyelés hosszának, a Landolfi rizikóösszesítésnek, a diagnóziskori életkornak (60 év alatt, 60 év felett), a nem (férfi, vagy nő), JAK státusz (pozitív, negatív), TE esemény a diagnózis előtt (igen vagy nem).

## Eredmények:

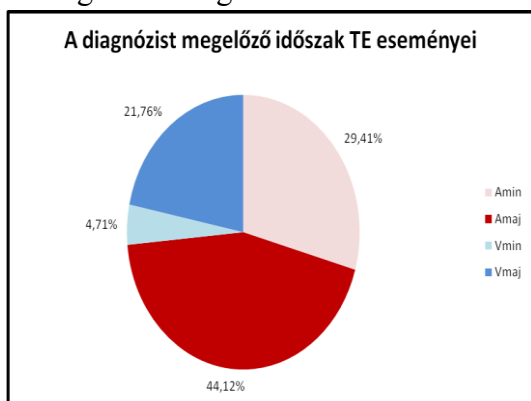
A 15 kisebb-nagyobb hematológiai centrum szolgáltatott adatokat az egy év során, összesen 350 ET-s betegről. A betegek átlagéletkora a diagnózis idején 59,7 év (min 25, max 92, szórás 14,4). Férfi: 112 fő, átlagéletkoruk a diagnózis idején: 59 év (min 25, max 89, szórás 14), Nő: 238 fő, átlagéletkoruk a diagnózis idején: 60 év (min 25, max 92, szórás 15) Életkor megoszlásuk a diagnózis évében... ábra



Landolfi szerinti rizikómegoszlásukat az ... ábrán mutatjuk be.



A diagnózist megelőző időszakban az ET betegeken 63 TE esemény fordult elő a 350 ET betegben (18%) Megoszlásukat mutatjuk be a ... ábrán (..ábra)



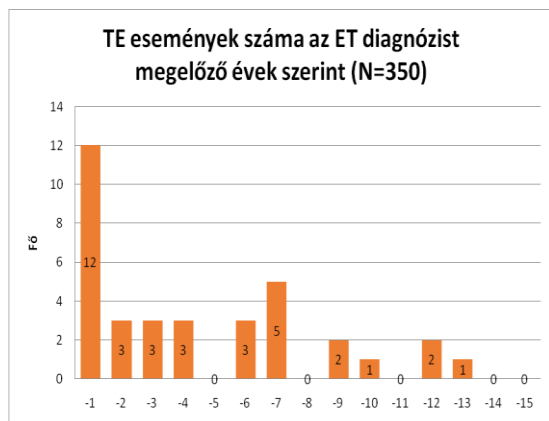
Amin: 18 eset a TE események 29%-a

A maj: 28 eset a TE események 44%-a

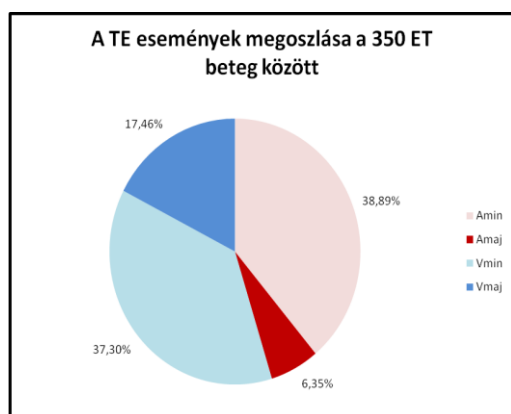
Vmin: 3 eset a TE események 5%-a

Vmaj: 14 eset a TE események 22%-a

Időbeli megoszlásukat mutatjuk be az ... ábrán



A diagnózist követő szakaszban az adatbevitelig (átlagban 6 év) 126 TE eseményt regisztráltak a 350 TE betegen. A TE események száma nőtt, de a súlyosságuk jelentősen csökkent. A legveszélyesebb A maj események aránya szignifikánsan csökkent ( $p = 0,001477$ )



Amin: 49 eset a TE események 39%-a  
 Amaj: 8 eset a TE események 6%-a  
 Vmin: 47 eset a TE események 37%-a  
 Vmaj: 22 eset a TE események 18%-a

A diagnózist megelőzően Amaj TE eseményt elszenvedett 28 ET betegből mindössze 2 beteg relabált, a további 6 esemény korábban vaszkulárisan érintetlen betegeken lépett fel.

A Vmaj TE események gyakorisága alapvetően nem változott. A férfi/nő arány 15/7 volt.

139 ET beteg kezelése anagreliddel történt, míg 141 beteg hydroxiurea + aspirin kezelést kapott. 1. táblázat

1. táblázat Az Anagrelid / HU+ASA kezelt betegek jellemzői

	Anagrelid N= 139	HU+ASA N= 141	Összesen N= 280	P
<b>Nem</b>				
Férfi, n (%)	41 (29,5)	48 (34,0)	89 (31,8)	0,443
Nő, n (%)	98 (70,5)	93 (66,0)	191 (68,2)	
<b>Életkor a diagnóziskor, év, átlag (minimum-maximum)</b>	59,8 (25,1-91,1)	64,3 (28,6-89,3)	61,9 (25,1-91,1)	0,004
Átlagéletkor $\pm$ eltérés	58,1 $\pm$ 14,4	62,6 $\pm$ 11,1	60,4 $\pm$ 13,0	
<b>Életkor a diagnóziskor, korcsoport</b>				
< 60 év, n (%)	71 (51,1)	57 (40,4)	128 (45,7)	0,093
$\geq$ 60 év, n (%)	68 (48,9)	84 (59,6)	152 (54,3)	
JAK 2 pozitív, n (%)	79 (57,2) <sup>1</sup>	94 (66,7)	173 (62,0)	0,111 <sup>1</sup>
<b>Utánkövetés hossza években, medián (minimum-maximum)</b>	7 (0-25)	5 (0-25)	6 (0-25)	0,035
Átlag $\pm$ eltérés	8,0 $\pm$ 5,5	6,6 $\pm$ 5,3	7,3 $\pm$ 5,5	
<b>Landolfi rizikó faktor, pontszám, medián (minimum-maximum)</b>	4,5 (2,0-10,5)	4,5 (1,5-10,0)	4,5 (1,5-10,5)	0,790
Átlag $\pm$ eltérés	5,1 (1,7)	5,1 (1,8)	5,1 (1,7)	
TE esemény a diagnózis előtt n (%)	24 (17,3)	31 (22,0)	55 (19,6)	0,368
TE esemény a diagnózis után n (%)				
összesen	21 (15,1)	70 (49,6)	91 (32,5)	< 0,001 <sup>1</sup>
artériás minor esemény	6 (4,3)	31 (22,1) <sup>2</sup>	37 (13,3)	< 0,001 <sup>1</sup>
artériás major esemény	2 (1,4)	3 (2,1)	5 (1,8)	0,999 <sup>1</sup>
venás minor esemény	5 (3,6)	30 (21,3)	35 (12,5)	< 0,001 <sup>1</sup>
venás major esemény	12 (8,6)	8 (5,7)	20 (7,1)	0,363 <sup>1</sup>
Vérzéses esemény, n (%)	4 (2,9)	2 (1,4)	6 (2,1)	0,446 <sup>2</sup>

ET essentialis thrombocythaemia

TE tromboembóliás esemény

HU+ASA: Hydroxyurea + aspirin

<sup>1</sup> Betegszám képezi az összehasonlítás alapját

<sup>2</sup> hiányzó adat egy beteg esetében

## A betegek jellemzői:

Mindkét csoportban a férfi, nő arány közel 1:2 volt, a JAK, V617F pozitívak aránya a HU + ASA csoportban nem szignifikánsan magasabb volt. A követés ideje szignifikánsan hosszabb volt az anagrelid csoportban. Az életkorban, nemben, és a Landolfi rizikó összesítésben nem volt szignifikáns különbség. A diagnózist évekkkel megelőzően mindkét csoportban hasonló arányban és megoszlásban fordultak elő thromboticus események. A diagnózist követően az anagrelid csoportban 7 év után követés alatt 15,1%-ban fordult elő thromboticus esemény, míg a HU + ASA csoport 5 éves után követése során 49,6%-ban. 2. táblázat

2. táblázat A ET diagnózist követő TE események

	Anagrelide		HU+ASA		P <sup>1</sup>
	N= 139		N= 141		
Nem	Férfi	Nő	Férfi	Nő	
	n= 41	n= 98	n= 48	n= 93	
TE esemény a diagnózist követően, n (%)					
összesen	5 (12,2) <sup>2</sup>	16 (16,3) <sup>2</sup>	24 (50,0) <sup>3</sup>	46 (49,5) <sup>3</sup>	<0,001
artériás minor esemény	2 (4,9)	4 (4,1) <sup>2</sup>	13 (27,1) <sup>3</sup>	18 (19,6) <sup>4</sup>	<0,001
artériás major esemény	1 (2,4)	1 (1,0)	1 (2,1)	2 (2,2)	0,94
vénás minor esemény	1 (2,4)	4 (4,1) <sup>2</sup>	7 (14,6)	23 (24,7) <sup>3</sup>	<0,001
vénás major esemény	1 (2,4)	11 (11,2)	5 (10,4)	3 (3,2)	0,075
Vérzéses esemény, n (%)	1 (2,4)	3 (3,1)	1 (2,1)	1 (1,1)	0,94
Korcsoport	< 60 év	≥ 60 év	< 60 év	≥ 60 év	
	n=71	n=68	n=57	n=84	
TE esemény a diagnózist követően, n (%)					
összesen	10 (14,1)	11 (16,2) <sup>2</sup>	28 (49,1) <sup>3</sup>	42 (5,0)	<0,001
artériás minor esemény	5 (7,0) <sup>2</sup>	1 (1,5) <sup>2</sup>	11 (19,6) <sup>4</sup>	20 (23,8)	<0,001
artériás major esemény	0 (0)	2 (2,9)	2 (3,5)	1 (1,2)	0,40
vénás minor esemény	2 (2,8) <sup>2</sup>	3 (4,4)	11 (19,3)	19 (22,6) <sup>3</sup>	<0,001
vénás major esemény	5 (7,0)	7 (10,3)	5 (8,8)	3 (3,6)	0,42
Vérzéses esemény, n (%)	2 (2,8) <sup>2</sup>	2 (2,9)	1 (1,8)	1 (1,2)	0,90

ET essentialis thrombocythaemia

TE tromboembóliás esemény

<sup>1</sup> Ki-négyzet próbával végzett analízis

<sup>2</sup>Alacsonyabb, mint az irodalmi adatok szerint elvárható (P<0,05) (!)

<sup>3</sup>Magasabb, mint az irodalmi adatok szerint elvárható (P<0,05) (!)

A különbség erősen szignifikáns P<0,001. A major artériás és vénás események hasonló számban fordultak elő, de a minor artériás és vénás események közel ötször gyakrabban fordultak elő a HU + ASA kezelt betegekben. Természetesen a különbség erősen szignifikáns. A vérzéses események kis számban fordultak elő és nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A két csoport között életkorban és követési időben szignifikáns különbség volt, de a regressziós analízis azt bizonyította, hogy ezek nem befolyásolták a thromboticus eseményeket. A multivariáns analízis szerint a terápia, a Landolfi rizikó összesítés, a diagnózist megelőző thromboticus esemény befolyásolták a későbbi thromboticus eseményeket.

## Megbeszélés:

A Magyarországi ET-s betegek adatai: életkor, nem, lényegesen nem térnek el a nemzetközi adatoktól. Az irodalmi adatokhoz képest magasabb JAK2 V617F mutáció arány magyarázatát rejtett PV betegek okozhatták. A Tefferi féle rizikóbecslés (7), amely a beteg 60 élet meghaladó életkora és megelőző TE eseményen alapul, ma a leginkább elterjedt. Mivel ez a rendszer nem alkalmas a fiatalabb és TE eseményen még át nem esett ET betegek thrombosis rizikójának becslésére, ezért egyre inkább kiegészítik általános érrendszeri rizikófaktorokkal. A Landolfi rendszer (12) (1. ábra) tulajdonképpen ezen két csoportot egyesíti, ezért választottuk regiszterünk alapjául. Adataink szerint értéke szignifikánsan korrelált a diagnózist követő thromboticus eseményekkel. A beteg életkora progresszívan szerepel, de mellette a dohányzás, 2-es típusú diabetes mellitus, hypercholesterinaemia/hyperlipidaemia, valamint vérképadatok (Tcy és fvs szám) is részét képezik. Segítségével 60 év alatti és megelőző TE eseményektől mentes ET betegek trombózisrizikója is becsülhető. Használata egyszerű, a betegek kontroll vizsgálatra való várakozás során egy általunk szerkesztett kérdőív segítségével percek alatt megoldhatják.

A rizikó összesítése után terápiás ajánlást is ad. Közleményünkben a kezelés sokszor nem ennek megfelelően zajlott, a 15 adatszolgáltató centrum meglehetősen szabadon kezelte betegeit.

A 141 HU+ASA és a 139 Anagrelid kezelt beteg TE eseményeinek az eddigi közleményekkel (9-10) való összehasonlítása érdekes, azoktól jelentősen eltérő eredményt mutat. (11)

A randomizált 809 ET betegen 39 hónap utánkövetéssel végzett tanulmány a HU+ASA kezelést találta jobbnak az artériás TE események és vérzéses szövödmények tekintetében, az anagrelid csak a vénás thrombemboliák tekintetében volt előnyösebb. (9)

Egy másik, 259 magas thrombosis rizikójú ET betegen végzett prospectív randomizált tanulmány nem talált különbséget a két kezelés TE rizikót csökkentő hatása között. A betegek követése azonban az utóbbi tanulmányban is csak 36 hónap volt. (10)

Bár közleményünk retrospektív elemzés, de az átlag 72 hónapos utánkövetés szignifikánsan hosszabb, mint az idézett közleményeké, és a teljes TE eseményeket tekintve az anagrelid hatását szignifikánsan jobbnak mutatja. A vénás TE események tekintetében az idézett tanulmányokhoz hasonló eredményt találtunk. Az artériás-főként a minor artériás események tekintetében azonban regiszterünk analízise teljesen fordított adatokat mutat. Amíg Harison és mtsai az anagrelid kezelték 9,1%-ában vs a HU+ASA kezelték 4,2%-ában észlelt artériás komplikációkat, addig saját anagrelid kezelt betegeink között 5,7%, a HU+ASA kezelték között 24,1 %-ban fordultak elő minor artériás események. Az idézett tanulmányban a HU+ASA kezelés az artériás eseményeket – elsősorban a TIA-kat jól megelőzte. A mi esetünkben az anagrelid szignifikánsan jobb eredményt mutatott, mint a Harison tanulmány (11)

Sajnos kérdőívünk nem tett különbséget az egyes minor artériás események között, így a TIA-k arányáról, illetve annak változásáról nem tudunk beszámolni.

Természetesen a randomizált prospektív tanulmány 809 betegén nyert tapasztalatok évekig meghatározónak tűntek (9), de már a Gisslinger tanulmány (10) is felvetette, hogy más eredmény is születhet. Mindkét tanulmány rövid követési idővel készült egy olyan kórképben, amelynek lefolyása évtizedekre nyúlik. A mi retrospektív elemzésünk követési ideje a duplája a két tanulmány idejének, ezért eredményeink értékesek. Sajnos 6 éves utánkövetésű prospectív tanulmányt tervezni nehéz és roppant költséges. 3 évvel modellálni egy betegséget, amelynek lefolyása évtizedekig tart szintén megkérdőjelezhető. 3 év múlva tervezzük a betegek újabb kiértékelését, és a 9 éves követés még meggyőzőbb bizonyítékkal szolgálhat.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki Horváth Mónikának, Halász Juditnak, Dr. Jakucs Jánosnak, Dr. Szerafin Lászlónak, Dr. Kiss Miklósnak, Dr. Raposa Tibornak, Dr. Hamvas Józsefnek, Dr. Gasztonyi Zoltánnak, Dr. Bodnár Máriának, Dr. Dömötör Máriának, Dr. Altay Elvirának és Dr. Palaczki Arankának az adatbevitelért és Györiné Korom Viktóriának segítő együttműködéséért.

*Anyagi támogatás:* A közlemény elkészítése anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* D. P., E. M.: A hipotézisek kidolgozása. D. P, I.Á., D.J., H.L., S.Zs., U.M., K.É., K.Á., E.M.: A vizsgálat lefolytatása. HL: Statisztikai elemzések. E. M.,D.P.: A kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalomjegyzék :

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937–51.
2. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14–22.
3. Masszi T. Novel approaches in the diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative illnesses. Újdonságok a krónikus myeloproliferatív betegségek diagnózisában és kezelésében. *Magy Belorv Arch* 2014;67:354–7.
4. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia* 2010;24:1128–38.
5. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia* 2008;22:1299–307.
6. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood* 2011;117:5857–9.
7. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2015;90:62–73.
8. Dombi P, Illés A, Demeter J, Homor L, Simon Z, Udvardy M, Egyed M: Development of the Philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasia registry in Hungary. Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasia regiszter magyarországi létrehozása. *Orv Hetil* 2016;157:98–103.
9. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33–45.



10, Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, Kralovics R, Petrides PE; ANAHYDRET Study Group. Anagrelide compared to hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* 2013;121: 1720–8.

11.Dombi P.Illés Á, Demeter J, Homor L, Simon Z, Karádi É, Udvardy M, Egyed M,: Anagrelide reduces thrombotic risk in essential thrombocythaemia vs.hydroxyurea plus aspirin *Eur J Haematol.*2016 Aug 25 10.1111