

Ruolo dell'anagrelide nella terapia della trombocitemia essenziale

The role of anagrelide in the treatment of essential thrombocytaemia

Giuseppe Civardi *, Luca Zanlari, Emanuele Bassi, Roberta Bonassi, Maurizio Marvisi

UOC Medicina Interna (Direttore: Dr Giuseppe Civardi), PO della Val d'Arda, Fiorenzuola d'Arda (PC)

KEY WORDS

Anagrelide
Essential
thrombocytaemia
Therapy
Hydroxyurea

Summary **BACKGROUND** Essential thrombocytaemia is a myeloproliferative disease, characterized by an increased number of platelets in the peripheral blood, due to an increased production of such particles by the bone marrow. The primary event is the abnormal proliferation of megacariocytes. The objectives of treatment are the reduction of thrombohaemorrhagic events that occur in the course of the disease in high risk patients, because life expectancy is not affected. Nowadays hydroxyurea is the drug of choice to this purpose, but its use was related to a leukemogenic effect, although clinical data are still controversial. **MECHANISMS OF ACTION** Anagrelide is an oral agent that is able to significantly reduce the platelets count in these patients without effects on cell replication and nucleic acid synthesis. The mechanisms of action of this drug affect maturation, differentiation and growth of megacariocytes, by reducing intracellular cyclic AMP. Because the drug acts by inhibiting the phosphodiesterase enzyme, there are some important cardiovascular side effects, like vasodilatation, tachycardia, increase in cardiac output and hypotension. **THERAPEUTIC EFFICACY AND STRATEGY** Like hydroxyurea, anagrelide reduces the occurrence of thrombohaemorrhagic events in these patients, but venous thrombosis is more reduced than arterial, especially when compared with hydroxyurea. To date, the role of anagrelide in the treatment of essential thrombocytaemia is the therapy of patients intolerant or refractory to the hydroxyurea: in perspective, its use could be proposed in younger patients (especially women with child bearing potential) for long term treatment, or as second choice (after interferon) in pregnant women.

Introduzione

La trombocitemia essenziale (TE) viene classificata tra i disordini mieloproliferativi (insieme a leucemia mieloide cronica, policitemia vera, mielofibrosi idiopatica) ed è caratterizzata da importante aumento del numero di piastrine nel sangue periferico, associato a iperproduzione midollare da parte dei megacariociti.

Benché il 50-70% dei pazienti siano asintomatici al momento della diagnosi, nel decorso della malattia possono svilupparsi sintomi di tipo sia trombotico (legati alla spontanea attivazione e aggregazione dei trombociti patologici all'interno del microcircolo) sia emorragico. Si possono avere, da un lato, manifestazioni cliniche a tipo parestesie, cefalea, prurito, eritromelalgia, ischemie cerebrali transito-

rie e, dall'altro, sanguinamenti in sede cutanea, gastrointestinale o cerebrale.

I criteri diagnostici sono stati sistematizzati a livello internazionale dal Polycythemia Vera Study Group (PVSG) [1] e sono fondamentalmente incentrati sulla presenza di una conta piastrinica $> 600.000/\text{mm}^3$ per 2 mesi in assenza di altre malattie mieloproliferative, trombocitosi reattiva, anemia sideropenica. Recentemente [2], è stato dimostrato come nella maggioranza dei pazienti con sindromi mieloproliferative croniche sia presente una mutazione del gene Janus Kinasi 2 (Jak2V617F), che costituisce quindi un marcatore da ricercare in questi pazienti al momento della diagnosi.

Poiché dagli studi effettuati non sembra che la TE abbia un impatto sostanziale sulla speranza di vita dei pazienti che ne sono affetti [3], il trattamento ha come obiettivo la riduzione del numero di piastrine allo scopo di impedire il verificarsi degli eventi trombotici o emorragici già elencati sopra, specialmente nei pazienti a rischio dal punto di vista cardiovascolare. I pazienti più anziani che hanno già

* Corrispondenza:

Giuseppe Civardi, UOC Medicina Interna, Presidio Ospedaliero della Val d'Arda, via Roma 8, 29017 Fiorenzuola d'Arda (PC), e mail: g.civardi@ausl.pc.it giuciv@alice.it

presentato fenomeni patologici di tipo trombotico sarebbero i soggetti a rischio più elevato. Vi sono, inoltre, dati di letteratura che sembrano suggerire una tendenza della TE a evolvere nel tempo verso patologie proliferative di tipo clonale quali la sindrome mielodisplastica, la mielofibrosi con metaplasia mieloide o la leucemia acuta mieloide [4], ma l'entità, la tempistica e l'incidenza medesima del fenomeno non sono ancora chiarite.

Il trattamento si basa a tutt'oggi su farmaci antineoplastici che agiscono sulla sintesi del DNA come l'idrossiurea (HU) o composti di tipo alchilante (busulfano o pipobromano): questi ultimi sono ormai caduti in disuso a causa della loro importante mielotossicità e dell'aumento del rischio di blastizzazione a essi correlato. Anche la HU è stata correlata a un possibile aumentato rischio di evoluzione verso patologie midollari di tipo clonale, ma anche questo dato non mostra sufficienti evidenze in letteratura.

L'anagrelide, una imidazolchinazolina ad attività antifosfodiesterasica e inibitrice dell'AMP-ciclico megacariocitario, è stata recentemente introdotta nell'uso clinico: ha dimostrato ottima capacità dose-dipendente di riduzione della conta piastrinica nei pazienti con TE, in assenza di effetti sulla sintesi del DNA cellulare [5]: si tratta, quindi, di un farmaco non antiblastico che non interferisce con la replicazione cellulare e con la produzione delle altre linee cellulari midollari. Il suo utilizzo appare pertanto, in base ai dati di farmacodinamica, molto interessante nella terapia delle piastrinosi correlate a tutte le sindromi mieloproliferative croniche.

Meccanismo d'azione e farmacocinetica

L'anagrelide, e più ancora il suo metabolita attivo 3-idrossi-anagrelide, hanno dimostrato *in vitro* una serie di importanti attività sulla maturazione, differenziazione e crescita dei megacariociti. Questi composti rallentano la differenziazione e la crescita dei megacariociti con un meccanismo tuttora non chiarito: la maturazione dei megacariociti viene rallentata e il numero dei precursori immaturi aumenta in modo significativo sia *in vitro* sia a livello midollare; anche il turnover piastrinico viene rallentato [4].

A fronte di tale attività farmacologica, l'anagrelide non esplica alcuna attività sulla sintesi del DNA, pertanto non influisce sulla duplicazione cellulare né influenza la replicazione e la differenziazione delle cellule staminali midollari.

Studi compiuti sull'assetto citochinico del microambiente midollare hanno documentato come l'anagrelide sia in grado di riportare verso la normalità l'aumento del contenuto in fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) e fattore piastrinico-4 a livello midollare [6], non incrementando, a differenza della HU, l'attività angiogenetica. Similmente, l'anagrelide non avrebbe effetti sul *Tumor Necrosis Factor-β* (TNF-β) e sulle altre citochine coinvolte nella progressione della fibrogenesi midollare [7]. Rispetto alla funzione piastrinica, alcuni studi hanno documentato un miglioramento delle alterazioni funzionali presenti in corso di

TE. È stato invece dimostrato un incremento degli eventi emorragici quando l'anagrelide viene associata all'acido acetilsalicilico (ASA) in confronto alla monoterapia.

A causa dell'attività di inibizione della fosfodiesterasi, l'anagrelide ha alcuni importanti effetti collaterali a livello cardiovascolare: è documentata un'azione inotropica positiva [8] con incremento della gittata cardiaca e riduzione delle resistenze periferiche, vasodilatazione e tachicardia riflessa. Come vedremo in seguito, tali effetti si riflettono sull'utilizzo clinico del farmaco con peculiari eventi avversi. Gran parte degli effetti collaterali cardiovascolari è legata al metabolita attivo 3-idrossi-anagrelide, che ha un'importante attività inibitoria sulla fosfodiesterasi-III, causando vasodilatazione. È intuitivo che l'associazione con inotropi inibitori delle fosfodiesterasi, quali milrinone, enoximone ecc., determina un aggravamento degli effetti collaterali ed è pertanto da evitare.

Farmacocinetica

Il farmaco possiede una cinetica di tipo lineare. Presenta una buona biodisponibilità dopo somministrazione orale (> 50%) e raggiunge il picco di concentrazione dopo dose singola in 2 ore. Il metabolismo è quasi esclusivamente epatico e, a opera del citocromo P450, il farmaco viene convertito in un metabolita attivo (3-idrossi-anagrelide) e uno inattivo. Nei pazienti affetti da TE, l'anagrelide ha una cinetica leggermente più prolungata, con un'emivita lievemente più lunga.

Il cibo ne influenza l'assorbimento in modo complesso: vi è un effetto facilitatorio per il farmaco nativo, mentre per il metabolita attivo vi è una lieve riduzione della biodisponibilità. L'eliminazione è quasi esclusivamente epatica, per cui l'influenza di un'eventuale insufficienza renale è marginale. Al contrario, il farmaco tende ad accumularsi in presenza di insufficienza epatica moderata o severa. Come per altri farmaci che per il proprio metabolismo dipendono dal citocromo P450, la fluvoxamina e il succo di pompelmo ne rallentano il metabolismo; a sua volta, il farmaco rallenta l'eliminazione della teofillina e di altri composti similari. Nessuna interazione è descritta con warfarina, digossina o HU.

Efficacia terapeutica

L'efficacia terapeutica dell'anagrelide è stata documentata da numerosi studi. Alcuni (di fase II) ne hanno valutato l'effetto nel ridurre la conta piastrinica sia in pazienti con TE sia in soggetti affetti da sindromi mieloproliferative croniche con piastrinosi, in modo non comparativo (prospettico e retrospettivo) e in confronto con HU. Negli studi clinici successivi, invece, sono stati presi in esame end-point più complessi e significativi, come il numero e l'entità delle complicanze trombotico-emorragiche, l'effetto sull'evoluzione della fibrosi midollare e sulla trasformazione in leucosi acuta, sulla mortalità e sulla qualità di vita.

In una serie di studi di fase I e II l'anagrelide ha dimostrato un tasso di risposta, valutato in base al numero di piastrine per millimetro cubo, compreso tra l'82 e il 98%, con una percentuale di risposte complete variabile dal 33 all'88%. In due piccoli studi [9,10] sono stati presi in esame pazienti resistenti alla HU, nei quali si è ottenuto un tasso di risposte globali rispettivamente dell'88 e 98%, con un tasso di risposte complete del 44 e 55% [11].

Il tempo per ottenere una risposta variava da 6 giorni a 12 mesi, con una media di 2-8 settimane. Nella maggioranza dei pazienti la risposta si evidenziava nelle prime 2 settimane.

In studi di confronto con HU, si ottenevano tassi di risposta simili, anche se, a 3 e 6 mesi, il numero di piastrine per millimetro cubo era significativamente inferiore nel gruppo trattato con HU. Nello studio di Wagstaff *et al.* [12], si associava al trattamento attivo (HU o anagrelide) ASA come antiaggregante.

Riduzione delle complicanze trombotico-emorragiche

In alcuni studi [13,14] condotti in pazienti con TE e storia pregressa di complicanze di tipo sia trombotico che emorragico, si dimostrava che il trattamento con anagrelide era in grado di ridurre significativamente i sintomi associati alle suddette complicanze, nonché il numero degli eventi trombotico-emorragici attesi di oltre il 50%. La correlazione con la riduzione della conta piastrinica, tuttavia, non appariva sempre chiara, dato che alcune complicanze trombotiche si verificavano anche con un numero di piastrine < 400.000/mm³.

Nel più importante studio di confronto con HU [12], in cui gli episodi trombotici e/o emorragici erano considerati endpoint primari, il numero di complicanze globali e la mortalità a esse correlata era maggiore nel gruppo trattato con anagrelide. Ovviamente, prima del trattamento di confronto, i due gruppi di pazienti erano stati appaiati per uguale numero di complicanze tromboemorragiche pregresse.

Scorporando poi i dati per singoli eventi, si evidenziava che le complicanze di tipo tromboembolico venoso erano inferiori nel gruppo trattato con anagrelide, mentre quelle di tipo arterioso erano meno frequenti nei pazienti trattati con HU: tale dato tuttavia non è completamente affidabile, non essendo lo studio disegnato per valutare la prevalenza relativa di questo tipo di eventi secondari.

Fibrosi midollare ed evoluzione blastica

Nel medesimo studio [12] si valutavano anche la comparsa o il peggioramento della fibrosi midollare e l'evoluzione verso una forma mieloide acuta: i risultati dimostravano che il gruppo trattato con HU andava incontro a fibrosi midollare con frequenza significativamente inferiore rispetto a quello trattato con anagrelide. Non vi erano invece differenze significative nell'incidenza cumulativa di evoluzione verso forme di blastosi acuta, anche se il follow-up dello

Tabella 1 Effetti collaterali più frequenti del trattamento a lungo termine con anagrelide

Evento avverso	Frequenza (%)
Cefalea	44
Cardiopalmo	26
Diarrea	26
Astenia	25
Edema	21
Nausea	17
Dolori addominali	16
Parestesie	15

studio (39 mesi) appariva del tutto insufficiente per una valutazione definitiva.

Tollerabilità ed effetti collaterali

I dati sul profilo di tollerabilità dell'anagrelide sono stati estrapolati da circa 4.500 pazienti arruolati in vari studi, trattati in media con 2 mg/die per un periodo di 4 anni [15]. I principali e più frequenti effetti collaterali segnalati sono legati all'azione vasodilatatrice e inotropica positiva e sono elencati nella **Tab. 1**.

Gli effetti collaterali segnalati sono per lo più di entità lieve e tendono a ridursi proseguendo il trattamento. Sono anche segnalati eventi avversi gravi, in verità piuttosto rari: scompenso cardiaco, infarto miocardico acuto, comparsa di cardiomiopatia, aritmie ipo e ipercinetiche (in particolare fibrillazione atriale), ipertensione polmonare, infiltrati polmonari e fibrosi.

Tutti gli effetti collaterali riportati sono dose-dipendenti e più frequenti negli anziani.

Nei pazienti trattati con anagrelide è frequente osservare la comparsa di anemia, che va ricondotta ai particolari effetti emodinamici del farmaco. Quando alla terapia si associa ASA (eventualità molto frequente, dato il tipo di patologia) gli effetti collaterali aumentano significativamente in frequenza. Negli studi comparativi con HU, gli effetti collaterali di tipo vasodilatante sono più frequenti con anagrelide, mentre le ulcere orali e agli arti inferiori, la comparsa di diabete mellito e la pancitopenia sono più frequenti nel gruppo trattato con HU.

Posologia e modalità di somministrazione

L'anagrelide è disponibile in Europa in compresse da 0,5 mg: la dose iniziale è di 1 mg/die suddiviso in 2 somministrazioni. Tale dose può essere aumentata settimanalmente di 0,5 mg fino al raggiungimento del valore target di conta piastrinica (< 400.000/mm³) o fino a una dose massima di 2,5 mg/die. La presenza di cardiopatia nota costituisce una controindicazione al trattamento, mentre nei pazienti epatopatici i dosaggi dovrebbero essere adeguatamente ridotti.

Tabella 2 Definizione di resistenza e intolleranza al trattamento con idrossiurea nei pazienti affetti da trombocitemia essenziale

Criteria concettuali
<ul style="list-style-type: none"> • Mancato raggiungimento della desiderata riduzione della conta piastrinica dopo un periodo di tempo critico alla massima dose consentita del farmaco • Mancato raggiungimento della desiderata riduzione della conta piastrinica con una diminuzione critica farmaco-indotta della conta leucocitaria • Mancato raggiungimento della desiderata riduzione della conta piastrinica con una diminuzione critica farmaco-indotta dell'emoglobina • Comparsa di effetti clinici indesiderati e non accettabili
Criteria operativi
<p><i>Definizione di resistenza a idrossiurea in pazienti con trombocitemia essenziale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Conta piastrinica > 400.000/mm³ dopo 3 mesi di terapia con almeno 2 g al giorno di idrossiurea (2,5 g nei pazienti con peso > 80 kg) • Conta piastrinica > 400.000/mm³ e conta leucocitaria < 2.000/mm³ con qualsiasi dosaggio di idrossiurea • Conta piastrinica > 400.000/mm³ e valore di emoglobina < 10 g/dL con qualsiasi dosaggio di idrossiurea <p><i>Definizione di intolleranza a idrossiurea in pazienti con trombocitemia essenziale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparsa di ulcere agli arti inferiori o di altre manifestazioni muco-cutanee non accettabili con qualsiasi dosaggio di idrossiurea • Febbre correlata a idrossiurea
Fonte: Barosi G, et al. <i>Leukemia</i> 2007;21(2):277-80.

Attualmente in Europa il farmaco è registrato per la terapia della piastrinosi nella TE in pazienti a rischio, refrattari o intolleranti alle usuali terapie (HU). Questa valutazione di tipo restrittivo ha portato un autorevole consesso di esperti del settore a una conferenza di consenso, che ha stabilito in modo univoco i criteri di resistenza/intolleranza clinica alla HU nei pazienti con TE [16]. Tali criteri sono riportati nella **Tab. 2**.

Strategia terapeutica della trombocitemia essenziale: quale il ruolo di anagrelide?

Gli obiettivi della strategia terapeutica nella TE sono fondamentalmente legati alla riduzione della morbilità dovuta agli eventi trombotici o emorragici, all'evoluzione della fibrosi midollare e alla conseguente pancitopenia e all'evoluzione in leucemia acuta mieloide [17]. Tutto ciò con la speranza di incidere sulla mortalità globale correlata alla malattia, quantomeno nel lungo o lunghissimo periodo. Tenendo conto dei suddetti obiettivi e degli effetti collaterali a lungo termine associati all'utilizzo dei farmaci citoriduttori, il trattamento dei pazienti a basso rischio di complicanze è considerato molto controverso.

Il concetto del trattamento basato sul profilo di rischio del paziente [18] è ampiamente sottolineato da tutte le linee guida sulla terapia della TE, in particolare da quelle italiane, considerate tra le più autorevoli e complete. Esse tracciano con precisione il profilo dei pazienti da sottoporre a trattamento (**Tab. 3**).

Riguardo alla tipologia del trattamento, nella **Tab. 4** riassumiamo le raccomandazioni di un board di esperti italiano [19] redatte sulla base di evidenze scientifiche ancora insufficienti. Pertanto, il trattamento della TE deve essere tuttora considerato in fase di evoluzione e suscettibile di modifiche anche rilevanti.

Il trattamento dovrebbe sempre comprendere un antiaggregante piastrinico (ASA o una tienopiridina: ticlopidina o clopidogrel), ovviamente in assenza di importanti complicanze emorragiche.

Oltre alla HU, di cui si è già parlato, altri farmaci possono essere utilizzati per il trattamento della TE: in particolare, buoni risultati si sono ottenuti con l'interferone- α (IFN- α), citochina che nella TE ha effetto inibitorio sulla crescita delle cellule staminali midollari totipotenti e sulle unità formanti megacariociti. L'IFN- α ha, com'è noto, importanti effetti collaterali (sindrome similinfluenzale, leucopenia, sindrome depressiva, alopecia ecc.) e deve essere sommini-

Tabella 3 Raccomandazioni tratte dalle linee guida della Società Italiana di Ematologia sulle categorie di pazienti con trombocitemia essenziale da sottoporre a terapia citoriduttrice

- Età > 60 anni
- Età < 60 anni ma con storia di eventi trombotici o emorragici
- Tutti i soggetti con conta piastrinica > 1.500.000/mm³
- Età compresa fra 40 e 60 anni, con conta piastrinica > 1.000.000/mm³ in presenza di almeno un fattore di rischio cardiovascolare o trombofilia congenita*
- Età < 40 anni con comorbilità protrombotica (omocistinuria, ipercolesterolemia familiare dominante)
- Presenza di sintomatologia importante a carico del microcircolo

* Su questo punto non c'è accordo unanime da parte degli autori.

Tabella 4 Strategia terapeutica della trombocitemia essenziale in vari sottogruppi di pazienti

Pazienti	Terapia di prima scelta	Terapia di seconda scelta	Osservazioni
Età < 60 anni, non a rischio di gravidanza	Interferone- α o anagrelide	Idrossiurea	Idrossiurea non raccomandata nei pazienti molto giovani
Età 40-60 anni, non a rischio di gravidanza, con storia di eventi trombotici maggiori	Idrossiurea		
Età 40-60 anni, non a rischio di gravidanza, senza storia di eventi trombotici maggiori	Interferone- α o anagrelide		Uso di anagrelide riservato ai pazienti inseriti in trial o registri
Donne a rischio di gravidanza	Interferone- α	Anagrelide (2 ^a linea), idrossiurea (3 ^a linea)	Sospensione di anagrelide o idrossiurea in caso di sospetta gravidanza
Gravidanza in atto	Interferone- α		
Pazienti che iniziano la terapia tra i 60 e i 70 anni	Idrossiurea	Busulfano o pipobromano	I pazienti già in trattamento efficace con interferone o anagrelide dovrebbero proseguire la terapia in atto
Età > 70 anni	Idrossiurea, busulfano, pipobromano		I pazienti già in trattamento efficace con interferone o anagrelide dovrebbero proseguire la terapia in atto

strato per via sottocutanea più volte la settimana: tuttavia ha dimostrato un buon profilo di sicurezza durante la gravidanza e attualmente il suo impiego è riservato in questo setting di pazienti, non trattabili con farmaci citotossici e mutageni. Altri farmaci antiblastici, quali il busulfano e il pipobromano, sono stati ampiamente utilizzati in passato, ma la loro importante tossicità midollare e il dimostrato effetto leucemogeno ne hanno indotto l'abbandono almeno in questa indicazione. Il pipobromano, inoltre, è stato ritirato dal commercio proprio a causa dei suoi effetti collaterali.

Allo stato attuale delle conoscenze, il ruolo dell'anagrelide nella strategia terapeutica della TE non è ancora definito con precisione e alcuni importanti studi su questo punto sono ancora in corso. A favore del farmaco depongono taluni fattori importanti: è certamente efficace e non è un antiblastico, e ciò consente di prospettare l'uso nei pazienti più giovani a lungo o lunghissimo termine o nelle donne in età fertile; d'altro canto, dati emersi dagli studi conclusi indicano come vi sia un sinergismo nel determinare effetti collaterali con l'antiaggregante, come gli eventi trombotici non siano meno frequenti rispetto al trattamento con HU e come il farmaco non abbia alcuna azione nel contrastare l'evoluzione della fibrosi midollare. In particolare, con riferimento agli eventi trombotici, quelli arteriosi, potenzialmente più gravi degli eventi venosi, hanno dimostrato di essere più frequenti nel gruppo trattato con anagrelide rispetto al gruppo trattato con HU.

Tali effetti collaterali sarebbero almeno in parte attribuibili all'azione cardiovascolare propria dell'anagrelide.

Lavori più recenti [20] hanno tuttavia criticato lo studio in oggetto, confutandone i criteri di diagnosi dei pazienti perché non conformi alle linee guida internazionali del PVSG. Inoltre, uno studio [21] basato su rigidi criteri di selezione ha dimostrato come i pazienti affetti da TE e portatori della mutazione Jak2 sarebbero più sensibili agli effetti terapeutici della HU anziché dell'anagrelide.

In conclusione, allo stato attuale delle evidenze scientifiche, peraltro incomplete, l'anagrelide dovrebbe essere considerata un'efficace terapia di seconda scelta nella maggioranza dei pazienti affetti da TE, in presenza di refrattarietà o intolleranza alla HU: in alcune categorie di pazienti (peraltro numericamente minoritarie), come le donne in età fertile o che desiderino una gravidanza e i pazienti molto giovani che necessitino di trattamento, l'anagrelide può rappresentare una scelta terapeutica assai promettente che richiede, però, ulteriori studi di validazione.

Bibliografia

- [1] Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocytopenia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 1997;34(1):29-39.
- [2] Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al; Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365(9464):1054-61.
- [3] Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocytopenia. *Am J Med* 2004;117(10):755-61.
- [4] Tefferi A, Silverstein MN. Treatment of polycythaemia vera and essential thrombocytopenia. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11(4):769-85.
- [5] Spencer CM, Brogden RN. Anagrelide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the treatment of thrombocytopenia. *Drugs* 1994;47(5):809-22.
- [6] Thiele J, Kvasnicka HM, Fuchs N, Brunnbauer K, Volkwein N, Schmitt-Graeff A. Anagrelide-induced bone marrow changes during therapy of chronic myeloproliferative disorders with thrombocytosis. An immunohistochemical and

- morphometric study of sequential trephine biopsies. *Haematologica* 2003;88(10):1130-8.
- [7] Lev PR, Marta RF, Vassallu P, Molinas FC. Variation of PDGF, TGFbeta, and bFGF levels in essential thrombocythemia patients treated with anagrelide. *Am J Hematol* 2002;70(2):85-91.
- [8] Tefferi A, Silverstein MN, Petitt RM, Mesa RA, Solberg LA Jr. Anagrelide as a new platelet-lowering agent in essential thrombocythemia: mechanism of action, efficacy, toxicity, current indications. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(4):379-83.
- [9] Mazzucconi MG, Redi R, Bernasconi S, et al. A long-term study of young patients with essential thrombocythemia treated with anagrelide. *Haematologica* 2004;89(11):1306-13.
- [10] Petrides PE, Beykirch MK, Trapp OM. Anagrelide, a novel platelet lowering option in essential thrombocythaemia: treatment experience in 48 patients in Germany. *Eur J Haematol* 1998;61(2):71-6.
- [11] Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al; United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353(1):33-45.
- [12] Wagstaff AJ, Keating GM. Anagrelide: a review of its use in the management of essential thrombocythaemia. *Drugs* 2006;66(1):111-31.
- [13] Laguna MS, Kornblihtt LI, Marta RF, Michiels JJ, Molinas FC. Effectiveness of anagrelide in the treatment of symptomatic patients with essential thrombocythemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000;6(3):157-61.
- [14] Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak WW, et al. Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. *Cancer* 2004;101(10):2239-46.
- [15] Shire US Inc. Agrylin® (anagrelide hydrochloride) capsules prescribing information. New York, NY: Shire US Inc, 2004.
- [16] Barosi G, Besses C, Birgegard G, et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia* 2007;21(2):277-80.
- [17] Barbui T, Finazzi G. When and how to treat essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353(1):85-6.
- [18] Finazzi G, Barbui T. Risk-adapted therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood Rev* 2005;19(5):243-52.
- [19] 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 the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2004;89(2):215-32.
- [20] Thiele J, Kvasnicka HM. Chronic myeloproliferative disorders with thrombocythemia: a comparative study of two classification systems (PVSG, WHO) on 839 patients. *Ann Hematol* 2003;82(3):148-52.
- [21] Campbell PJ, Scott LM, Buck G, et al; United Kingdom Myeloproliferative Disorders Study Group; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party; Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005;366(9501):1945-53.