ANAGRELID U LIJEČENJU BOLESNIKA S ESENCIJALNOM TROMBOCITEMIJOM

ANAGRELIDE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHAEMIA

ANA BOBAN, DUBRAVKA SERTIĆ, IVO RADMAN, SILVA ZUPANČIĆ-ŠALEK, RENATA ZADRO, BORIS LABAR*

Deskriptori: Esencijalna trombocitopenija – farmakoterapija; Kinazolini – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Inhibitori trombocitne agregacije – terapijska upotreba, primjena i doziranje

Sažetak. Anagrelid je derivat imidazokinazolina, a smanjuje broj trombocita djelujući inhibitorno na proliferaciju i sazrijevanje megakariocita. Budući da ne djeluje citostatski, već selektivno pogađa trombocitnu lozu, hematološke nuspojave poput anemije i leukopenije viđaju se vrlo rijetko. Zbog ovih je obilježja pogodan u liječenju kroničnih mijeloproliferativnih bolesti u kojima dominira trombocitemija. U ovom smo radu pokazali djelotvornost anagrelida kao druge linije liječenja u 14 bolesnika s postavljenom dijagnozom esencijalne trombocitemije. Dobar odgovor na terapiju postiglo je 11 bolesnika (78%). Kriterij odgovora bio je broj trombocita manji od 450×10^9/l odnosno 700×10^9/l uz odsutnost trombohemoragijskih događaja. Terapija je prekinuta u 6 bolesnika; jedan bolesnik zbog razvoja ozbiljne nuspojave, troje zbog refrakternosti na terapiju, jedna bolesnica na vlastiti zahtjev te jedna bolesnica zbog planiranja trudnoće. Zaključili smo da je anagrelid učinkovit i siguran lijek u drugoj liniji liječenja bolesnika s esencijalnom trombocitemijom.

Descriptors: Thrombocythemia, hemorrhagic – drug therapy; Quinazolines – therapeutic use, administration and dosage; Platelet aggregation inhibitors – therapeutic use, administration and dosage

Summary. Anagrelide is an imidazokinazoline derivate that reduces platelet production by interfering with megakaryocyte proliferation and maturation. As a non-cytostatic drug it selectively affects megakaryocyte lineage and therefore anemia and leukocytopenia are not likely to occur. This makes anagrelide adequate for the treatment of chronic myeloproliferative disorders characterized by marked thrombocytemia. In this study we have evaluated efficacy of anagrelide in 14 pretreated patients with essential thrombocytemia. The response was achieved in 11 patients (78%) and was defined as a platelet count lower than 450×10^9/l or 700×10^9/l without thrombohemorrhagic incidents. The therapy was stopped in 6 patients; three patients did not respond to treatment; one had a serious side effect; pregnancy was the reason for discontinuation of therapy in one patient, and in one patient therapy was changed by his own request. We can conclude that anagrelide is an effective and safe drug for pretreated patients with essential thrombocythemia.

Liječ Vjesn 2008;130:141–145

Esencijalna trombocitemija (ET) klonska je mijeloproliferativna bolest. Zloćudna preobrazba nastaje na razini multipotentne hematopoetske matične stanice.[1] Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) ET je određena trajnom trombocitozom > 600×10^9/L i hiperplazijom megakariocita u koštanoj srži. Ubraja se u skupinu Philadelphia-negativnih (Ph-neg.) mijeloproliferativnih bolesti, zajedno s policitemijom verom i idiopatskom mijelofibrozom te sistemnom mastocitozom, kroničnom eozinofilnom leukemijom i kroničnom mijelomonocitnom leukemijom. Sve ove bolesti pokazuju slične kliničke i laboratorijske značajke kao što su povećana staničnost koštane srži, sklonost krvarenjima i trombozama, uz povećani rizik od transformacije u akutnu leukemiju. Do sada nisu opisani citogenetski i morfološki biljezi specifični za ET pa se dijagnoza postavlja isključivanjem ostalih uzroka trombocitoze, tj. ostalih Ph-neg. mijeloproliferativnih bolesti i reaktivne trombocitoze.[2,3] Dijagnostičke kriterije ET predložila je istraživačka grupa za policitemiju veru (*Polycytemia Vera Study Group*, PVSG) 1999. godine.[4,5] Prema toj podjeli za dijagnozu ET potrebni su sljedeći pokazatelji: 1. trajno povećan broj trombocita > 600×10^9/L; 2. hiperplazija megakariocita u koštanoj srži; 3. normalna vrijednost koncentracije hemoglobina i ukupne mase eritrocita; 4. negativan citogenetski nalaz Philadelphia kromosoma odnosno BCR/ABL fuzijskog proteina; 5. u biopsiji koštane srži nalaz fibroze manji od 1/3 staničnosti; 6. nepostojanje drugih uzroka za reaktivnu trombocitozu i 7. nepostojanje citogenetskih promjena karakterističnih za sindrom mijelodisplazije ili agnogenu mijeloidnu metaplaziju. U Ph-negativnih kroničnih mijeloproliferativnih bolesti nedavno je nađena točkasta mutacija Janus kinaze 2 (JAK2). Ova je promjena pozitivna u više od 90% bolesnika s policitemijom verom i u oko polovice bolesnika s ET i mijelofibrozom.[6] Točkasta mutacija gena za

* **Zavod za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (Ana Boban, dr. med.; Dubravka Sertić, dr. med.; prim. Ivo Radman, dr. med.; doc. dr. sc. Silva Zupančić-Šalek, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Renata Zadro, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. A. Boban, Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: ana.boban@zg.t-com.hr

Primljeno 16. listopada 2007., prihvaćeno 1. travnja 2008.

JAK-2 (gena na kratkom kraku kromosoma 9) ima za posljedicu zamjenu aminokiseline fenilalanina valinom u bjelančevini enzima JAK2 tirozin kinaze te se ova mutacijska promjena obilježava kao V617F JAK2. Zbog mutacije je enzim stalno aktivan, tj. preosjetljiv na djelovanje faktora rasta i citokine. U tijeku su klinička ispitivanja dijagnostičke i prognostičke vrijednosti V617F JAK-2 u Ph-neg. kroničnih mijeloproliferativnih bolesti.[7]

Cilj liječenja ET je smanjenje rizika od nastanka komplikacija bolesti, tromboza i krvarenja. Zato je potrebno smanjiti broj trombocita. Broj trombocita se dobro kontrolira liječenjem hidroksiurejom ili interferonom alfa, uz primjenu antiagregacijske terapije (najčešće acetil-salicilna kiselina). Hidroksiureja (HU) nealkilirajući je citostatik koji djeluje mijelosupresivno i rabi se kao prva linija liječenja ET, osobito u bolesnika starijih od 60 godina.[8,9] U liječenju bolesnika mlađih od 60 godina liječenje hidroksiurejom je dvojbeno zbog mogućega leukemogenog potencijala HU,[8,9] što međutim nije sa sigurnošću dokazano.[10] To je razlog zašto u mlađih bolesnika koji zahtijevaju dugotrajnu terapiju prednost u liječenju ima interferon alfa.[11] Interferon alfa (INF-α) također je prvi izbor u liječenju trudnica i žena generativne dobi koje planiraju trudnoću.[12] Acetil-salicilnu kiselinu valja primjenjivati s oprezom jer povećava rizik od nastanka krvarenja.[11]

Lijek koji također smanjuje broj trombocita je anagrelid, oralni imidazokinazolin koji selektivno djeluje na trombocitnu lozu. Mehanizam djelovanja anagrelida nije potpuno razjašnjen, ali je poznato da djeluje na trombocitni cAMP inhibirajući diferencijaciju i proliferaciju megakariocitnih kolonija u koštanoj srži.[13] Anagrelid ne dovodi do mijelodisplastičnih promjena megakariocitne loze,[14] i ne djeluje na eritropoezu i mijelopoezu,[15] što mu daje prednost u odnosu na HU. Do sada je anagrelid primijenjen u velikog broja bolesnika i pokazao se djelotvornim u redukciji broja trombocita i smanjenju pojavnosti arterijskih i venskih tromboembolijskih komplikacija.[16] Ne postoji jasan stav o primjeni anagrelida u ET. U europskim centrima se uglavnom rabi kao druga odnosno treća linija liječenja, dok je u SAD-u registriran kao prva linija liječenja ET.

U ovom radu prikazana je djelotvornost i podnošljivost anagrelida u prethodno liječenih bolesnika s ET u Zavodu za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb.

Ispitanici i metode

Ispitanici

U razdoblju od rujna 2003. do studenoga 2006. godine u Zavodu za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb 14 bolesnika s dijagnozom ET liječeno je anagrelidom. Dijagnoza ET je postavljena temeljem kriterija PVSG.[6] Medijan praćenja bolesnika bio je 6 mj. (3–33 mj.). Značajke bolesnika prikazuje tablica 1.

Metode

Kriteriji za uključivanje bolesnika u studiju liječenja anagrelidom

U studiju liječenja anagrelidom uključeni su bolesnici s ET koji su prethodno liječeni minimalno jednom linijom terapije. Od 14 bolesnika njih 9 je primalo jednu liniju terapije, a 5 bolesnika dvije ili više linija terapije. Razlog promjene terapije odnosno primjene anagrelida u 11 bolesnika bila je nedjelotvornost liječenja (unatoč liječenju trombociti su trajno bili >700×10^9/L), a u 3 bolesnika toksičnost liječenja HU i/ili INF-α.

Tablica – Table 1. *Značajke bolesnika / Patients' characteristics*

Spol (ž/m) Gender (f/m)	13/1
Dob (medijan / raspon) Age (median / range)	57 (17–70)
Prethodna terapija/broj bolesnika Prior therapies/No of patients	
HU	8
INF-α	1
HU/INF-α	4
Melfalan/HU+melphalan/HU	1
Trajanje terapije (medijan/raspon – mjeseci) Duration of therapy (median/range – months)	9 (3–16)
Trombohemoragijski incidenti Thrombohaemorrhagic events	
arterijske tromboze/arterial thromboses	1
venske tromboze/venous thromboses	1
krvarenja/major bleedings	1
recidivni gubitak trudnoće/recurrent pregnancy loss	1

Legenda: M = muški/male, Ž/F = ženski/female, HU = hidroksiureja/hydroxyurea, INF-α = interferon α/interpheron α

Program liječenja anagrelidom

Terapija anagrelidom započeta je dozom od 1,0 mg/dan tijekom 5–7 dana, nakon čega je doza povišena na 1,5 mg/dan. Liječenje je nastavljeno onom dozom koja je pokazala željenu djelotvornost (trombociti < 600×10^9/L) uz prihvatljivu toksičnost. Maksimalna primijenjena doza bila je 2,0 mg/dan. Četiri su bolesnika zbog slabog odgovora na terapiju uz anagrelid dobivala i hidroksiureju. Bolesnici koji su prije uključivanja anagrelida uzimali acetil-salicilnu kiselinu nastavili su s antiagregacijskom terapijom. Anagrelid je primijenjen u peroralnom obliku, podijeljen u dvije do tri dnevne doze, uz redovite ambulantne kontrole jednom na mjesec tijekom tri mjeseca, a zatim jednom svaka tri mjeseca.

Kriteriji terapijskog odgovora

Odgovor na liječenje procijenjen je nakon mjesec dana provedene terapije. Pri svakoj kontroli određivana je kompletna krvna slika te u slučaju znakova krvarenja koagulacijski testovi probiranja (PV, APTV, fibrinogen). Kontrola jetrene (bilirubin, aminotransferaze, alkalna fosfataza i gama-glutamil transferaza) i bubrežne funkcije (kreatinin, urin) provodila se jednom u šest mjeseci. Temeljne pretrage za procjenu terapijskog odgovora bile su broj trombocita, tj. smanjenje broja trombocita i trajanje odgovora te pojava trombohemoragijskih komplikacija. Broj trombocita je kontroliran prije početka liječenja, mjesec dana nakon uvedene terapije anagrelidom te kasnije u redovitim tromjesečnim razdobljima. Smanjenje broja trombocita na vrijednosti manje od 450×10^9/L ocijenjeno je kao povoljan odgovor, a smanjenje broja trombocita na vrijednosti manje od 700×10^9/L kao djelomično povoljan odgovor. Broj trombocita veći od 700×10^9/L te svaka pojava tromboze ili epizoda krvarenja shvaćeni su kao nepovoljan odgovor na liječenje.

Procjena neželjenih reakcija (nuspojava)

Neželjene reakcije su procjenjivane prilikom svake kontrole. Hematološka i nehematološka toksičnost određena je temeljem standardnih kriterija NCI CTC 3.0.[17] U slučaju pojave toksičnosti blažeg stupnja (stupanj 1 i 2 prema NCI-CTC podjeli) doza lijeka je snižena za 0,5 mg/dan/tje-

dan do prestanka toksičnosti. U slučaju toksičnosti 3. i 4. stupnja liječenje anagrelidom je prekinuto.

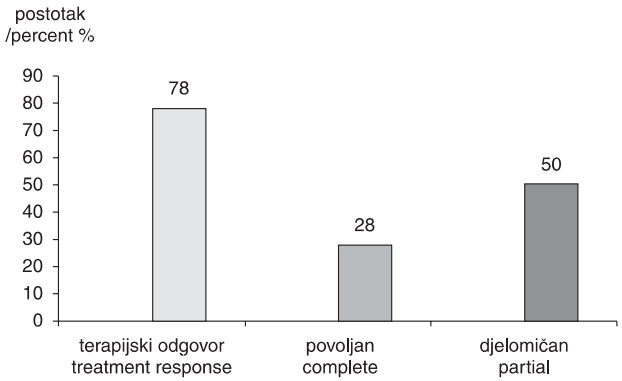
Statistička obrada

Istraživanje je provedeno retrospektivno. S obzirom na malen broj bolesnika rabile su se deskriptivne statističke metode.

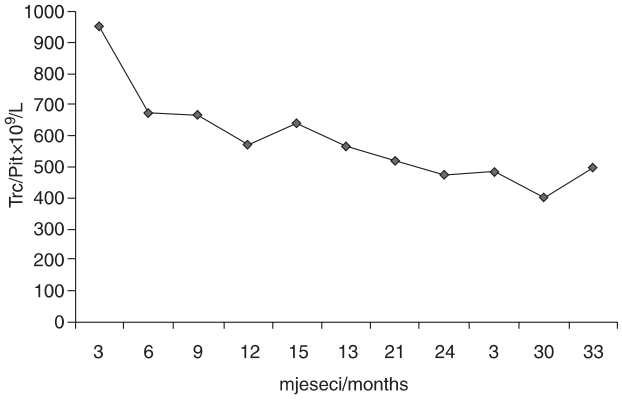
Rezultati

Djelotvornost anagrelida

Jedanaest od 14 bolesnika (78%) odgovorilo je na liječenje (slika 1). Među njima su 4 bolesnika (28%) postigla povoljan odgovor, a 7 bolesnika (50%) djelomično povoljan odgovor. Tri bolesnika (22%) nisu dobro odgovorila na liječenje. Od pet bolesnika s V617F JAK2-pozitivnom mutacijom u njih troje postignut je povoljan odgovor, a u dvoje djelomično povoljan odgovor. Bolji odgovor na liječenje postignut je u onih bolesnika koji su u prvoj liniji liječeni s INF-α. Smanjenje broja trombocita postignuto je u većine bolesnika unutar 3 mjeseca od početka liječenja anagrelidom (raspon od 7 dana do 6 mjeseci). Nakon postignutoga povoljnog odgovora broj trombocita u kontrolama nije znatnije varirao (slika 2. i tabl. 2).



Slika 1. *Odgovor na liječenje anagrelidom*
Picture 1. *Response to anagrelide therapy*



Slika 2. *Kretanje broja trombocita (medijan vrijednosti) nakon uključivanja anagrelida u terapiju*
Picture 2. *Platelet count dynamics (median) after initiation of anagrelide treatment*

Prosječna dnevna doza anagrelida bila je 1,5 mg. Osam bolesnika je uz anagrelid primalo acetil-salicilnu kiselinu u dozi od 100 mg. Porast broja trombocita 6 mjeseci nakon početka terapije povezuje se s privremeno nižom dozom anagrelida. Četvero bolesnika je uz anagrelid uzimalo i HU u dozi od 500 do 1000 mg na dan. U troje od tih bolesnika unatoč dozi anagrelida od 2 mg nije postignut pad broja trombocita. U četvrtog bolesnika HU je uvedena zbog slabe podnošljivosti anagrelida u dozi višoj od 1 mg na dan. Ni u jednog bolesnika nije zabilježena tromboembolijska komplikacija niti krvarenje. U ovom razdoblju praćenja nalazi nisu upućivali na znakove pojave fibroze koštane srži niti transformacije bolesti u akutnu leukemiju. Liječenje je prekinuto u ukupno 6 bolesnika. Razlog prekida liječenja je bio neuspjeh liječenja (3 bolesnika), pojava akutnog pankreatitisa (1 bolesnik), planiranje trudnoće (1 bolesnica), dok je u jednog bolesnika liječenje prekinuto na njegov zahtjev, a zbog pojave osjećaja boli u trbuhu (tablica 3).

Podnošljivost (toksičnost) anagrelida

Neželjene reakcije na anagrelid zabilježene su u 5 bolesnika (35%) (tablica 3). Reakcije su većinom bile vezane uz gastrointestinalni i kardiovaskularni sustav, u obliku mučnine, boli u epigastriju te palpitacija. U jednog bolesnika se uz mučninu javila i bol u kostima. Ozbiljna nuspojava, IV. stupnja prema NCI-CTC podjeli, opisana je u jednog bolesnika u kojeg se razvio akutni pankreatitis te je kod njega anagrelid bio isključen iz terapije.

Rasprava

Od 1992. godine objavljen je velik broj studija o učinkovitosti i sigurnosti anagrelida. Povoljan odgovor na liječenje postiže se u 75 do 80% bolesnika.[16,18–22] Smanjenje broja trombocita opaža se već nakon 14 dana liječenja. Međutim, za sada postoji tek jedno prospektivno randomizirano kliničko ispitivanje usporedbe djelotvornosti i podnošljivosti anagrelida i HU.[19] Djelotvornost HU je slična onoj anagrelida ali uz manji broj tromboembolijskih komplikacija. Stoga je i nadalje HU prva linija terapije u ET.

I ova studija potvrđuje učinak anagrelida na broj trombocita. Rezultati su podudarni s onima objavljenim u literaturi. Potrebno je ipak upozoriti na trend smanjenog broja povoljnog odgovora u ovom ispitivanju. Treba naglasiti da su kriteriji potpunog povoljnog i/ili djelomično povoljnog odgovora različiti u različitim kliničkim ispitivanjima što otežava njihovu usporedivost. Jedan od važnih razloga manjeg broja postignutih povoljnih odgovora je niža prosječna doza ana-

Tablica – Table 2. *Laboratorijske vrijednosti tijekom terapije / Laboratory features during therapy*

Mjeseci terapije/ Time from trial entry (months)	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
L×10^9/l (median) WBC×10^9/l (median)	5,9	8,3	7,6	7	7,8	6,8	6,9	6,9	6,7	6,6	6,7
Hb g/l (medijan) Hb g/l (median)	137	125	120	127	130	132	127	123	124	138	130
Trc×10^9/l (medijan) Plt×10^9/l (median)	951	673	666	572	641	567	519	472	482	400	497

Tablica 3. *Razlog prekida liječenja i toksičnost anagrelida*
Table 3. *Treatment withdrawal and adverse events of anagrelide*

	Broj bolesnika/ Number of patients
Prekid liječenja (ukupno) Treatment withdrawal (overall)	6
Uzok prekida liječenja/reason for withdrawal	
Teška nuspojava/serious adverse event	1
Nepovoljan terapijski odgovor /lack of treatment response	3
Trudnoća/pregnancy	1
Odluka bolesnika/ patient's decision	1
Nuspojave/adverse events	
mučnina/nausea	2 (gr I-II)*
bol u epigastriju/abdominal pain	1 (gr II)
akutni pankreatitis/acute pancreatitis	1 (gr IV)
palpitacije/palpitations	1 (gr I)
bol u kostima/bone pain	1 (gr I)*

* U jednog su bolesnika bile prisutne dvije nuspojave/One patient had two adverse events.

grelida. U ovoj studiji bolesnici su prosječno primali dozu anagrelida od 1,5 mg/dan (raspon 1,0 – 2,0 mg/dan), dok se prosječne doze prema pokazateljima iz literature kreću od 2,0 mg/dan,[18,20] 2,2 mg/dan,[21] pa čak do 9,0 mg/dan.[22] Prolazan porast broja trombocita koji je opažen šest mjeseci od početka liječenja povezuje se sa sniženjem doze anagrelida. U to vrijeme u većine bolesnika bilo je potrebno obnoviti zahtjev HZZO-u za nastavak liječenja. Anagrelid zbog dugotrajnog postupka često nije stizao na vrijeme, pa je u tom razdoblju liječenje anagrelidom prekinuto u kraćem vremenskom razmaku ili je doza lijeka snižena. Opažanje da su ukupno bolji odgovor postigli bolesnici koji su u prvoj liniji liječenja primali INF alfa teško je komentirati zbog malog broja bolesnika.

Mutacija V617F JAK-2 dijeli ET u dvije skupine koje se razlikuju prema laboratorijskim pokazateljima, kliničkim znakovima i prognozi bolesti.[23,24] Zabilježena je također razlika u odgovoru na liječenje HU, tako da brži i potpuniji pad broja trombocita uz nižu dozu lijeka postižu JAK2 V617F-pozitivni bolesnici.[24] Vrijeme do pojave tromboze čini se produljenim u JAK2 V617F-pozitivnih bolesnika liječenih HU u odnosu na one liječene anagrelidom, dok se ova razlika ne primjećuje u bolesnika bez V617F JAK2-mutacije.[24] U ovoj je studiji u 5 bolesnika dokazana V617F JAK-2-mutacija. U svih je bolesnika postignut dobar terapijski odgovor. No broj bolesnika je premalen za donošenje zaključka.

Anagrelid je lijek koji se dobro podnosi i bolesnici ga dobro prihvaćaju. Većina nuspojava je blaga i prolazna, a pripisuje se pozitivnom inotropnom i vazodilatatornom djelovanju anagrelida.[16] Od neželjenih reakcija češće se javljaju blaže gastrointestinalne i kardiovaskilarne tegobe. Ozbiljna nupojava u ovom istraživanju opisana je u jednog bolesnika u kojeg se razvio teški akutni pankreatitis, a jedan je bolesnik na vlastiti zahtjev zbog nepodnošenja boli u trbuhu prekinuo liječenje. U svih ostalih bolesnika nuspojave su bile blage i prolazne, uglavnom vezane za gastrointestinalni sustav. U ispitanika nije zabilježen ni jedan trombohemoragijski incident tijekom liječenja anagrelidom. I drugi su autori opisali značajno smanjenje broja venskih tromboza u bolesnika koji su uzimali anagrelid i postigli dobar odgovor na liječenje. Harrison i suradnici[19] navode veći broj arterijskih tromboza u bolesnika koji su liječeni kombinacijom anagrelida i acetil-salicilne kiseline u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni kombinacijom HU i acetil-salicilne kiseline. Nešto veća učestalost krvarenja u skupini bolesnika liječenih anagrelidom povezuje se s antiagregacijskim učinkom anagrelida. Međutim doze potrebne za antiagregacijski učinak su oko 10 puta više od onih koje se primjenjuju u liječenju ET. Opisan je također veći broj transformacija esencijalne trombocitemije u mijelofibrozu u bolesnika liječenih anagrelidom u odnosu na one liječene HU.[19] U ovom ispitivanju nije opažena transformacija ET u mijelofibrozu ili akutnu leukemiju, što se može objasniti malim brojem bolesnika te kratkim razdobljem liječenja i praćenja. Iz istog razloga nije opažen ni pad koncentracije hemoglobina, komplikacija opisana pri dužem liječenju i praćenju.[22]

Anagrelid se osim u liječenju ET rabi i u liječenju ostalih mijeloproliferativnih bolesti u kojih je prisutna trombocitoza. Njegove su prednosti u usporedbi s citostaticima selektivno djelovanje na tombocitnu lozu, odnosno nepostojanje toksičnosti za druge hematopoetske loze.

U zaključku treba navesti da je anagrelid učinkovit lijek u liječenju ET u bolesnika koji ne reagiraju na HU. Lijek se pokazao sigurnim, uz rijetku pojavu ozbiljnih nuspojava te je dobro prihvaćen od bolesnika. Temeljem navedenih rezultata anagrelid je lijek koji za sada treba primjenjivati u drugoj odnosno trećoj liniji terapije trombocitoza, posebice ET.

LITERATURA

1. *Fialkow PJ, Faguet GB, Jacobson RJ, Vaidya K, Murphy S.* Evidence that essential thrombocythaemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. Blood 1981;58:916–9
2. *Thiele J, Kvasnicka HM.* Clinicopathological criteria for differential diagnosis of thrombocythaemias in various myeloproliferative disorders. Sem Thromb Hemos 2006;32.219–30
3. *Harrison CN, Green AR.* Essential thrombocythaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2006;19:439–53
4. *Murphy S, Iland H, Rosenthal D, Laszlo J.* Essential thrombocythaemia: an interim report from the Polycythaemia Vera Study Group. Semin Hematol 1986; 23:177–82
5. *Murphy S.* Diagnostic criteria and prognosis in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Semin Hematol 1999;36:9–13
6. *James C, Ugo V, Casadevall N, Constantinescu SN, Wainchenker W.* A JAK 2 mutation in myeloproliferative disorders: pathogenesis and therapeutic and scientific prospects. Trends Mol Med 2005;11:546–54
7. *Campbell PJ, Green AR.* The myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2006;355:2452–66
8. *Barbui T, Barosi G, Grossi A i sur.* Practise guidelines for therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group of Bone Marrow Transplantation. Haematologica 2004;89: 215–32.
9. *McMullin MF, Bareford D, Campbell P i sur.* Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. Br J Haematol 2005;130:174–95.
10. *Barbui T.* The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural progression of disease, a secondary sequela of therapy, or a combination of both? Semin Hematol 2004;41:15–17
11. *Gisslinger H.* Update on diagnosis and management of essential thrombocythemia. Semin Thromb Hemost 2006;32:430–436.
12. *Vantroyen B, Vanstraelen D.* Management of essential thrombocythemia during pregnancy with aspirin, interferon alpha-2a and no treatment. A comparative analysis of the literature. Acta Haematol 2002;107 (3):158–69
13. *Gillespie E.* Anagrelide: a potent and selective inhibitor of platelet cyclic AMP phosphodiesterase enzyme activity. Biochem Pharmacol 1988;37:2866–8.
14. *Thiele J, Kvasnicka HM, Ollig S, Schmitt-Graff A.* Anagrelide does not exert a myelodysplastic effect on megakaryopoiesis: a comparative immunohistochemical and morphometric study with hydroxyurea. Histol Histopathol 2005;20:1071–6.
15. *Hong Y, Wang G, Gutierrez del Arroyo A, Hernandez J, Skene C, Erusalimsky J.* Comparison between anagrelide and hydroxycarbamide in their activities against haematopoietic progenitor cell growth and differentiation: Selectivity of anagrelide for the megakaryocytic lineage. Leukemia 2006;20:1117–22

16. *Birgegard G.* Anagrelide treatment in myeloproliferative disorders. Semin Thromb Hemost 2006;32:260–6.
17. CTC v2.0 and Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html. Pristup: 9. 8. 2006.
18. *Mazzucconi MG, Redi R, Bernasconi S i sur.* A long-term study of young patients with essential thrombocythemia treated with anagrelide. Haematologica 2004;89:1306–13
19. *Harrison CN, Campbell PJ, Buck G i sur.* Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med 2005; 353:33–45
20. *Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak WW i sur.* Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. Cancer 2004;101:2239–46
21. *Birgegard G, Bjorkholm M, Kutti J i sur.* Adverse effects and benefits of two years of anagrelide treatment for thrombocythemia in chronic myeloproliferative disorders. Haematologica 2004;89:520–7
22. *Anagrelide Study Group.* Anagrelide, a therapy for thrombocythemic states: experience in 577 patients. Am J Med 1992;92:69–76
23. *Villeval JL, James C, Pisani DF, Casadevall N, Wainchenker W.* New insights into the pathogenesis of JAK2 V617F-positive myeloproliferative disorders and consequenses for the management of patients. Semin Thromb Hemost 2006;32:341–51.
24. *Campbell PJ, Scott LM, Buck G i sur.* Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: prospective study. Lancet 2005;366:1945–53.

* * *

Vijesti
News

Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju HLZ-a
Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest
Hrvatsko društvo za neuroznanost
organiziraju

4. HRVATSKI KONGRES O ALZHEIMEROVOJ BOLESTI
s međunarodnim sudjelovanjem

Otok Sv. Andrije, Hotel Istra, Rovinj
8. — 11. listopada 2008.

Kontakt osoba: Ljubica Grbić; Studio Hrg d.o.o.
tel.: +385 1 6110 449, fax: +385 1 6110 452
e-mail: kongres@studiohrg.hr

PRVI HRVATSKI KONGRES DILEMA U NEUROLOGIJI
s međunarodnim sudjelovanjem

8.—12. listopada 2008.
Opatija, Grand Hotel Adriatic, Hrvatska

Organizatori kongresa:

Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra Zagreb
Hrvatsko društvo za EEG i kliničku neurofiziologiju, HLZ
Hrvatsko neurobiološko društvo, HLZ
Hrvatsko društvo za neuromuskularne bolesti i EMNG, HLZ
Sekcija za intenzivnu neurologiju Hrvatskog neurološkog društva, HLZ
Referentni centar za epilepsije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH
Referentni centar za neuromuskularne bolesti Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH
Referentni centar za demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH

Kontakt osoba: gđa Aleksandra Novosel, Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb; tel. +385 1 2388 310, fax: +385 1 2421 846
e-mail: dileme2008@net.hr

Registracija i prijava sažetaka: www.dileme2008.com

Kotizacija:

Do 1. srpnja 2008.	1500 Kn
Nakon 1. srpnja 2008.	2000 Kn
Za specijalizante	1000 Kn
Za osobe u pratnji	1000 kn
Za jedan dan kongresa	1000 Kn

Rok za slanje sažetaka: 1. srpnja 2008.