

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

ESSENTIELLE THROMBOZYTHÄMIE

Eine retrospektive Analyse von 189 Patienten, die in drei
Schwerpunktpraxen in Koblenz, Saarbrücken und Köln
behandelt wurden.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von Uwe Müller-Bülow
aus Köln

Mainz, 2005

Dekan:
1. Gutachter:
2. Gutachter:
Tag der Promotion:

1. Einleitung und Grundlagen	1
1.1. Myeloproliferatives Syndrom	1
1.2. Primäre oder Essentielle Thrombozythämie	3
1.2.1. Definition und Grundlagen	3
1.2.2. Klinik	4
1.2.2.1. <i>Thrombembolische Komplikationen</i>	5
1.2.2.2. <i>Mikrozirkulatorische und neurologische Komplikationen</i>	5
1.2.2.3. <i>Hämorrhagische Komplikationen</i>	6
1.2.3. Diagnose	7
1.2.3.1. <i>Hämatologische Kriterien</i>	7
1.2.3.2. <i>Morphologische Kriterien</i>	7
1.2.3.3. <i>Molekulargenetische Kriterien</i>	8
1.2.3.4. <i>Weitere diagnostische Kriterien</i>	9
1.2.3.5. <i>WHO-Kriterien</i>	10
1.2.4. Differentialdiagnosen	11
1.2.4.1. <i>Chronisch Myeloische Leukämie (CML)</i>	11
1.2.4.2. <i>Polyzythämia Vera (P.Vera)</i>	11
1.2.4.3. <i>Chronisch Idiopatische Myelofibrose (IMF)</i>	12
1.2.4.4. <i>Myelodysplastisches Syndrom (MDS)</i>	12
1.2.4.5. <i>Reaktive Thrombozytose (RT)</i>	13
1.2.5. Risikofaktoren und Risikogruppen	14
1.2.6. Therapie	15
1.2.6.1. <i>Radiophosphor</i>	16
1.2.6.2. <i>Alkylantien</i>	17
1.2.6.3. <i>Hydroxyharnstoff (HU)</i>	17
1.2.6.4. <i>Interferon Alpha (INF-α)</i>	18
1.2.6.5. <i>Anagrelide</i>	19
1.2.6.6. <i>Acetylsalicylsäure (ASS)</i>	21
1.2.6.7. <i>Thrombozytapherese</i>	22
1.2.6.8. <i>Beobachtung</i>	22
1.2.6.9. <i>Risiko-adaptiertes Behandlungsschema</i>	22
1.2.7. Essentielle Thrombozythämie und Schwangerschaft	23
1.2.8. Prognose	24
2. Material und Methoden	25
2.1. Patientengut	25
2.2. Auswertung	26
3. Ergebnisse	28
3.1. Patientendaten	28
3.2. Erstdiagnose (ED)	29

Inhaltsverzeichnis

3.2.1. Alter	29
3.2.2. Thrombozytose	30
3.2.3. Diagnosesicherung	30
3.2.3.1. <i>Knochenmarkbiopsie und -aspirat</i>	30
3.2.3.2. <i>Chromosomenanalyse</i>	30
3.2.3.3. <i>Fremddiagnosen</i>	31
3.2.4. Blutbild bei Diagnose	31
3.2.4.1. <i>Thrombozyten</i>	31
3.2.4.2. <i>Leukozyten</i>	32
3.2.4.3. <i>ANC</i>	32
3.2.4.2. <i>Hämoglobin (Hb)</i>	33
3.3. Therapie	33
3.3.1. Therapieoptionen	33
3.3.2. Dosierungen	35
3.3.3. Behandlungsdauer	35
3.3.4. Thrombozyten unter Therapie	35
3.3.5. Nebenwirkungen der Therapie	36
3.3.5.1. <i>Hydroxyurea</i>	36
3.3.5.2. <i>Anagrelide</i>	36
3.3.5.3. <i>Interferon Alpha</i>	37
3.3.5.4. <i>ASS</i>	37
3.4. Thrombembolische oder hämorrhagische Komplikationen	37
3.4.1. Komplikationen vor Diagnose	39
3.4.2. Komplikationen nach Diagnose und vor Therapiebeginn	40
3.4.3. Komplikationen unter Therapie	40
3.4.4. Komplikationen vor und nach Diagnose	41
3.4.5. Komplikationen bei Schwangeren	41
3.4.6. Bluttransfusionen	42
3.5. Überleben	42
3.5.1. Beobachtungszeitraum und Überleben	42
3.5.2. Hospitalisierungen	43
3.5.3. Transformationen	43
4. Kurze Zusammenfassung der Studienergebnisse	44
5. Diskussion	45
5.1. Erstdiagnose	45
5.1.1. Alter und Geschlecht	45
5.1.2. Blutbild bei Erstdiagnose	45

Inhaltsverzeichnis

5.1.3. Chromosomenanalyse	46
5.2. Therapie	47
5.2.1. Therapieoptionen	47
5.2.1.1. <i>Radiophosphor</i>	48
5.2.1.2. <i>Alkylantien</i>	48
5.2.1.3. <i>Hydroxyurea</i>	48
5.2.1.4. <i>Interferon-Alpha</i>	48
5.2.1.5. <i>Anagrelide</i>	48
5.2.1.6. <i>ASS</i>	49
5.2.1.7. <i>Thrombozytapherese</i>	49
5.2.1.8. <i>Beobachtung</i>	49
5.2.2. Dosierungen	49
5.2.3. Nebenwirkungen	50
5.2.3.1. <i>Anagrelide</i>	50
5.2.4. Kostenfrage der Therapien	51
5.3. Thrombembolische oder hämorrhagische Komplikationen	51
5.3.1. Komplikationen vor Diagnose	51
5.3.2. Komplikationen nach Diagnose	52
5.3.3. Thrombozytenwerte bei Komplikationen	52
5.3.4. Komplikationen bei Schwangeren	53
5.4. Überleben	54
5.4.1. Beobachtungszeitraum und Überleben	54
5.4.2. Transformation	54
6. Zusammenfassung	56
7. Tabellen	58
8. Anlagen	67
8.1. Einteilungen der chronisch myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE)	67
8.1.1. Hannover-Klassifikation [Georgii et al., 1990]	67
8.1.2. WHO-Klassifikation der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen [Thiele und Kvasnicka, 2001; Vardiman et al., 2001]	67
8.2. Diagnoseschemata für die Essentielle Thrombozythämie	68
8.2.1. PVSG-Kriterien nach Lazlo (1975)	68
8.2.2. PVSG-Kriterien nach Murphy et al. (1982)	68
8.2.3. PVSG-Kriterien nach Murphy et al. (1986)	69
8.2.4. PVSG-Kriterien nach Murphy et al. (1997)	69
8.2.5. Diagnose-Kriterien nach Zankovich (1989)	70

Inhaltsverzeichnis

8.2.6. Positiv-Score nach Dudley et al. (1989)	71
8.2.7. Diagnosekriterien für die ET nach Kutti and Wadenvik (1996)	71
8.2.8. Diagnosekriterien nach Hoffman (2002)	72
8.2.9. Rotterdam Diagnose- und Ausschluss-Kriterien für die ET [Michiels et al., 1993; Kutti and Wadenvik, 1996]	73
8.2.10. WHO-Kriterien zur Diagnose der essentiellen Thrombozythämie (ET) [Thiele und Kvasnicka, 2001; Vardiman et al., 2001]	74
8.3. Erhebungsbogen	75
9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	77
9.1. Abbildungsverzeichnis	77
9.2. Tabellenverzeichnis	77
10. Abkürzungen	78
11. Literaturverzeichnis	79

1. Einleitung und Grundlagen

1.1. Myeloproliferatives Syndrom

Dameshek fasste 1951 unter dem Begriff des Myeloproliferativen Syndroms (MPS) verschiedene chronische proliferative Erkrankungen des menschlichen Knochenmarkes zusammen [Dameshek, 1951]. Dabei unterschied er nach klinischen und hämatologischen Gesichtspunkten folgende Erkrankungen: Chronisch Myeloische Leukämie (CML), Polyzythämia Vera (P.Vera), Primäre oder Essentielle Thrombozythämie (ET) und Agnogenische Myeloische Metaplasie (AMM) / Chronisch Idiopathische Myelofibrose (IMF). Das gemeinsame Merkmal dieser Erkrankungen ist die Entartung einer pluripotenten Knochenmarksstammzelle. Eine Einteilung, in der besonders die Zytomorphologie der Megakaryozyten berücksichtigt wird, ist die Hannover-Klassifikation [Georgii et al., 1990]. Dabei werden die chronisch myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) in primäre und fortgeschrittene Stadien, sowie in einen unklassifizierbaren Subtyp unterteilt (siehe auch Anlage 8.1. Einteilungen der chronisch myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE), Seite 67). In der Einteilung der Weltgesundheitsorganisation WHO werden folgende sieben Subtypen unterschieden [Thiele und Kvasnicka, 2001; Vardiman et al., 2001]:

WHO-Klassifikation der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) (2001)

1. Chronische myeloische Leukämie
2. Chronische Neutrophilenleukämie
3. Chronische Eosinophilenleukämie
4. Polycythaemia Vera
5. Chronische idiopathische Myelofibrose
6. Essentielle Thrombozythämie
7. Chronische myeloproliferative Erkrankung, unklassifizierbar

Neu eingeflossen in die Diagnosekriterien für die CMPE nach der WHO sind auch histopathologische Faktoren des Knochenmarkes, die von der Polycythaemia Vera Study Group (PVSG) bis dahin für die Polyzythämia Vera und die essentielle Thrombozythämie entweder überhaupt nicht oder nur ganz marginal berücksichtigt

wurden [Pearson, 1998; Murphy, 1999]. Die Unterscheidung bei der Diagnose einer CMPE in die verschiedenen Subklassen ist vor allem für die Prognose und Therapie wichtig.

Die Inzidenz der CMPE und ihrer Subtypen schwankt weltweit. So existiert eine umfangreiche Studie in England und Wales, die eine Inzidenz der CMPE von 3,23 je 100.000 Einwohnern pro Jahr beschreibt. Weltweit wird eine Inzidenz von 6-9 je 100.000 Einwohnern jährlich angegeben. Die weltweite Inzidenz der CML wird mit 1-1,5 je 100.000 Einwohnern pro Jahr angegeben. Für England und Wales ist eine Inzidenz von 0,96 je 100.000 Einwohnern jährlich beschrieben. Auch die Inzidenz der Polyzythämia Vera schwankt regional sehr stark. Sie reicht von 0,2/100.000 in Japan, 0,8-1/100.000 in Europa und USA, 1,14/100.000 in Nord-Israel bis zu 1,3/100.000 Einwohnern pro Jahr in Australien. Die IMF hat vermutlich eine weltweite Inzidenz von 0,5 – 1,5/100.000 Einwohnern pro Jahr, weitere Studien zeigen Werte von 1,46/100.000 Einwohnern jährlich in Teilen der USA und 0,65/100.000 Einwohnern jährlich in Nord-Israel. Die Inzidenz der Essentiellen Thrombozythämie liegt weltweit bei 1-2,5/100.000 Einwohnern pro Jahr. Weitere Studien zeigen Werte von 2,53/100.000 (Teile der USA) und 0,21/100.000 Einwohnern (Nord-Israel) pro Jahr [Chaiter et al., 1992; McNally et al., 1997; Mesa et al., 1999; Vardiman et al., 2001].

Im Folgenden soll vor allem auf die Primäre oder Essentielle Thrombozythämie mit ihren Komplikationen, der Diagnostik, den Differentialdiagnosen und den verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten, hier insbesondere auf Anagrelide, eingegangen werden. Im Anschluss erfolgt die Auswertung von Daten von 189 Patientinnen und Patienten, die an einer Essentiellen Thrombozythämie erkrankt sind und in einer von 3 hämatonkologischen Schwerpunktpraxen in Koblenz, Saarbrücken und Köln behandelt wurden bzw. werden. Im Weiteren wird die Bezeichnung Patient sowohl für weibliche wie auch männliche Patienten genutzt, wenn nicht speziell auf das Geschlecht hingewiesen wird.

1.2. Primäre oder Essentielle Thrombozythämie

1.2.1. Definition und Grundlagen

Die Essentielle Thrombozythämie wurde erstmals 1934 von Epstein und Goedel als „Hämorrhagische Thrombozythämie bei vasculärer Schrumpfmilz“ beschrieben [Epstein und Goedel, 1934]. Ihr liegt ein Zelldefekt einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle zu Grunde [Fialkow et al., 1981; Singal et al., 1983; El-Kassar et al., 1997], wobei primär die quantitative und qualitative Störung der Megakaryopoese im Vordergrund steht. Die quantitative Störung zeigt sich durch mehr oder weniger stark erhöhte Thrombozytenwerte im peripheren Blut, häufig Werte von über 1.000 G/l (Normbereich 150 – 450 G/l). Nach Literaturangaben schwankt der Anteil der Patienten mit peripheren Thrombozytenwerten >1.000 G/l bei Erstdiagnose. So ist ein Blutwert von >1.000 G/l Thrombozyten bei 64% von 50 Patienten [Thiele und Kvasnicka, 2000], 37% von 170 Patienten [Jantunen et al., 1998] oder 44,6% von 56 Patienten [Regev et al., 1997] zu finden. Diese Veränderungen und Unterschiede mögen sicherlich auf die immer weiter zunehmende Verwendung von automatischen Blutanalysegeräten und damit frühzeitigere Erkennung der ET auch schon bei niedrigeren Thrombozytenwerten, sowie auf unterschiedliche Patientenkollektive zurückzuführen sein.

Eine verminderte Aggregation mit einhergehender verlängerter Blutungszeit und eine leicht verminderte Überlebenszeit der Thrombozyten im Sinne von Thrombozytenfunktionsstörungen sind Ausdruck der qualitativen Störung [Griesshammer et al., 1993]. Mittels ⁵¹Cr markierter autologer Blutplättchen untersuchten van Genderen und Kollegen die Überlebenszeit von Thrombozyten bei 10 ET-Patienten mit Erythromelalgie, 10 asymptomatischen ET-Patienten und 6 Patienten mit Reaktiver Thrombozytose. Die mittlere Plättchenüberlebenszeit lag bei Patienten mit Reaktiver Thrombose bei 8,0 Tagen, wohingegen die Blutplättchen bei asymptomatischen ET-Patienten im Mittel 6,6 Tage, bei ET-Patienten mit Erythromelalgie sogar nur 4,2 Tage im Mittel überlebten. [Genderen et al., 1995]

Die Anzahl der diagnostizierten Patienten mit einer ET nimmt seit der Verwendung automatischer Blutanalysegeräte immer mehr zu. Vor allem asymptotische Patienten werden deshalb früher erkannt. Die Inzidenz der ET ist schwer

abzuschätzen. In verschiedenen Literaturangaben schwanken die Zahlen von 0,1-2,5/100.000 Personen jährlich [Tefferi et al., 1995; Vardiman et al., 2001].

Der Anteil der betroffenen Frauen ist höher als der der Männer. Literaturangaben schwanken dabei zwischen (F:M) 1,10:1 bis 1,86:1 [Hehlmann et al., 1988; Fenaux et al., 1990; Cortelazzo et al., 1990; Chistolini et al., 1990; Gugliotta et al., 1997; Regev et al., 1997; Jantunen et al., 1998; Bazzan et al., 1999; Mesa et al., 1999; Thiele und Kvasnicka, 2000]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt dabei zwischen 48,5 und 72 Lebensjahren [o.g. Autoren]. Einige wenige Autoren beschreiben eine zweigipfelige Altersverteilung mit einem Maximum zwischen 20 und 40 Jahren sowie zwischen 60 und 70 Jahren [Bellucci et al., 1986; Zahner et al., 1995; Beykirch et al., 1997; Vardiman et al., 2001], welche in anderen Studien nicht beobachtet werden konnte.

Als Risikofaktoren konnten in einer regional begrenzten italienischen Studie mit 39 Patienten und 156 Kontrollfällen unter anderem die Nutzung von dunklen Haarfärbemitteln länger als 10 Jahre, Leben in einem Tuffsteinhaus und die damit bestehende Belastung durch Radon und Gamma-Strahlen für mehr als 9 Jahre, sowie die Berufe eines Schuhmachers und eines Elektrikers identifiziert werden [Mele et al., 1996].

1.2.2. Klinik

Die meisten Patienten sind bei Erstdiagnose der ET asymptomatisch. 10-28% der Patienten haben thrombembolische, ungefähr ein Drittel haben mikrozirkulatorische und 5-23% haben hämorrhagische Komplikationen, die zur Diagnosefindung beitragen oder nachträglich als vermutlich erste Symptome einer ET dargestellt werden können. Die verschiedenen Komplikationen können auch gleichzeitig auftreten [Griesshammer et al., 1993; Tefferi et al., 1995; Gugliotta et al., 1997; Jantunen et al., 1998]. Die ET wird bei Männern anteilmäßig häufiger mit oder durch Komplikationen diagnostiziert, Frauen werden dagegen prozentual häufiger durch einen Zufallsbefund diagnostiziert [Jantunen et al., 1998]. Weitere 10% der bis dahin asymptomatischen Patienten entwickeln im Laufe der Erkrankung thrombembolische oder hämorrhagische Komplikationen [Tefferi et al., 1995]. Ein Zusammenhang von Thrombosen mit der Höhe der Thrombozytenzahlen im peripheren Blut konnte nicht

nachgewiesen werden [Jantunen et al., 1998]. Allerdings ist das Risiko größerer Blutungen bei Thrombozytenwerten >1.500 G/L erhöht, vor allem wenn ein erworbener von-Willebrand-Defekt hinzukommt [Genderen et al., 1994; Barbui et al., 1996]. Risikofaktoren für das Auftreten von Thrombosen im Verlauf der Erkrankung sind zum einen das Alter (>60 Jahre) und zum anderen schon statt gefundene Thrombosen [Barbui et al., 1996]. Solche Patienten werden daher zur Hoch-Risiko-Gruppe gezählt.

1.2.2.1. Thrombembolische Komplikationen

Arterielle Thrombembolien treten etwa 6-mal häufiger auf als venöse [Cortelazzo et al., 1990; Jantunen et al., 1998]. Vor allem können Schlaganfälle oder Transitorische Ischämische Attacken (TIA) und Myokardinfarkte auftreten. Aber auch distale periphere arterielle Gefäße können durch Thromben bis hin zu einer Gangrän z.B. eines Zehs verschlossen werden. Bei Schwangeren kann es durch Plazentainfarkte zu Spontanaborten, intrauterinem Tod des Fetus, vor allem im ersten Trimester der Schwangerschaft, oder zu Frühgeburten kommen [Zahner et al., 1995; Grieshammer et al., 1996].

Als venöse thrombembolische Komplikation kann es zu Lungenembolien, tiefen, oberflächlichen, mesenterialen oder cerebralen Venenthrombosen oder auch Portalvenenverschlüssen kommen.

1.2.2.2. Mikrozirkulatorische und neurologische Komplikationen

Mikrothromben in den Endstrombahnen mit Mikrozirkulationsstörungen sind die häufigste Komplikation vor der Diagnose einer ET. Das Hauptsymptom ist die Erythromelalgie mit roten, geschwellenen und brennend oder kribbelnd nadelstichartigen, schmerzhaften Extremitäten, am häufigsten an der Fußsohle oder den Handflächen und einem oder mehreren Zehen oder Fingern [Michiels et al., 1985; Genderen und Michiels, 1997]. Sie kann über eine Akrozyanose bis hin zur Gangrän und damit dem Verlust einzelner Zehen oder Finger führen. Schon bei leicht erhöhten Thrombozytenwerten können die Symptome auftreten und somit als ein früher Hinweis auf eine myeloproliferative Erkrankung dienen [Michiels et al., 1985]. Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind Erkrankungen mit ähnlichen Krankheitszeichen oder histologischen Veränderungen, wie rheumatoide Arthritis, Gicht, Systemischer Lupus Erythematodes, Arteriosklerose oder Vaskulitiden. Die Reaktion

auf die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) kann diagnostisch genutzt werden, da sich die Symptome der Erythromelalgie bereits auf die einmalige Einnahme von ASS hin bessern. Dieses liegt an der Ursache der Erythromelalgie mit einer Störung der Thrombozytenfunktion und der vorübergehenden Bildung von Mikrothromben, die die Ursache der Mikrozirkulationsstörung ist. Die Besserung hielt bei einer einmaligen Dosis von 500 mg ASS 4 Tage an [Michiels et al., 1985; Genderen und Michiels, 1997]. Die mittlere Überlebenszeit der Blutplättchen, die bei Patienten mit ET und Erythromelalgie 4,2 Tage im Mittel betrug (s.a. Kap. 1.2.1., Seite 3), verlängerte sich unter der Einnahme von ASS auf 6,9 Tage, ein Wert vergleichbar mit dem von ET-Patienten ohne Erythromelalgie (6,6 Tage). Auch der Anstieg der Thrombozytenwerte nach der Gabe von ASS, im Mittel um 216 G/l, zeigt die Verbindung der Erythromelalgie mit Mikrothromben durch Blutplättchen, da der Plättchenkonsum für die Bildung von Mikrothromben nun unterbrochen ist [Genderen et al., 1995].

Weitere, vor allem neurologische, Symptome können Ausdruck von Mikrozirkulationsstörungen sein. Diese treten sowohl peripher als auch zentral im ZNS auf. Neben der schon erwähnten Erythromelalgie können auch Kopfschmerzen, Parästhesien, Muskelparesen und Schwindelattacken auftreten. Auch visuelle Symptome wie Skotome, Doppelbilder, Amaurosis fugax oder Hemianopia und Sprachstörungen wie Aphasie oder Dysarthrie sind beschrieben [Jabaily et al., 1983; Michiels et al., 1993; Koudstaal und Koudstaal, 1997]. Sie dauern meistens nur Sekunden bis Minuten, können aber auch Stunden bis Tage andauern. Unter einer Behandlung mit verschiedenen cyto-reduktiven Medikamenten oder ASS besserten sich die neurologischen Symptome. Unter Cumarin oder Heparin zeigte sich dagegen keine Besserung [Michiels et al., 1993; Genderen et al., 1995].

1.2.2.3. Hämorrhagische Komplikationen

Hauthämatome, Zahnfleischbluten, Nasenbluten, aber auch Blutungen im zerebralen, gastroenterologischen oder urogenitalen Bereich können Ausdruck einer hämorrhagischen Komplikation sein. Auch postoperativ kann es zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen [Griesshammer et al., 1993]. Ein erhöhtes Risiko größerer Blutungen stellte sich im Zusammenhang von Thrombozytenwerten >1.500 G/l, verbunden mit einem erworbenen von-Willebrand-Defekt dar [Genderen et al., 1994].

1.2.3. Diagnose

Die Diagnosekriterien der Essentiellen Thrombozythämie werden immer weiter modifiziert und verfeinert. 1967 etablierte sich die PVSG, die seit 1975 auch die ET als weitere myeloproliferative Erkrankung untersucht, Diagnosekriterien festlegt und die optimale Behandlungsstrategie sucht [Murphy, 1999]. Diese Richtlinien wurden seitdem mehrfach dem aktuellen Forschungsstand angepasst [Lazlo, 1975; Murphy et al., 1982; Murphy et al., 1986; Murphy et al., 1997; Murphy, 1999].

1.2.3.1. Hämatologische Kriterien

Hämatologisch ist, mit Ausnahme der erhöhten Thrombozytenwerte (Normbereich 150 – 450 G/l) bei mindestens 2 Bestimmungen, das übrige Blutbild unauffällig. Es kann jedoch auch eine Anämie, vor allem nach hämorrhagischen Komplikationen, oder eine leichte Leukozytose mit Werten zwischen 10-20 G/l vorliegen. Der von der PVSG vorgeschlagene Thrombozytengrenzwert lag anfangs bei ≥ 1.000 G/l [Murphy et al., 1982]. Er wurde für die meisten Studienprotokolle in dieser Zeit und auch später verwendet, um eine milde ET nicht überzubehandeln und Reaktive Thrombozytosen, die meistens den Thrombozytenwert von 1.000 G/l nicht überschreiten, definitiv auszuschließen [Murphy et al., 1997]. Nach vielen Diskussionen und Veröffentlichungen von Erfahrungsberichten wurden dann auch die rigiden Diagnosekriterien der PVSG auf ≥ 600 G/l gesenkt [Zankovich, 1989; Pearson, 1998; Lahuerta-Palacios et al., 1988]. In einer 1998 veröffentlichten retrospektiven Studie wird sogar gezeigt, dass auch Patienten mit Thrombozytenwerten < 600 G/l klinisch auffällig waren (79% waren symptomatisch) und dass die Untersuchung der Megakaryopoese durch Knochenmarkshistologie und -zytologie bei 95% dieser Patienten gesteigert war [Lengfelder et al., 1998]. Daher wurden auch histopathologische Kriterien, die sicherer sind als die alleinige mehrfache Bestimmung der Thrombozytenwerte, mit in die WHO-Klassifikation aufgenommen [Thiele und Kvasnicka, 2001].

1.2.3.2. Morphologische Kriterien

In der normalzelligen bis moderat hyperzellularen Knochenmarks-Biopsie findet sich vor allem eine auffällige Proliferation polymorpher, großer bis riesiger reifer Megakaryozyten. Auch kleine Formen („Mikromegakaryozyten“) können vorkommen.

Sie liegen in Clustern oder auch diffus verteilt vor. Die Kern-Zytoplasma-Relation ist regelhaft. Die Zellkerne können stark lobuliert vorliegen. Das retikuline Fasernetz ist nicht oder nur minimal verdichtet. Die Erythropoese ist nicht vermehrt, Die Granulopoese ist ebenfalls nicht vermehrt, kann jedoch leicht gesteigert sein. Neben der Diagnosefindung dient die Knochenmarksbiopsie vor allem auch dem Ausschluss zahlreicher Differentialdiagnosen wie CML, P.VERA, IMF oder einer Reaktiven Thrombozytose [Georgii et al., 1990; Bartl et al., 1993; Griesshammer et al., 1993; Lengfelder et al., 1996a; Thiele und Kvasnicka, 2000; Thiele und Kvasnicka, 2001; Vardiman et al., 2001].

Im Ausstrich des Knochenmark-Aspirates ist eine Vermehrung von großen Megakaryozyten sowie von Thrombozyten sichtbar. Speichereisen ist im Knochenmark nachweisbar [Lengfelder et al., 1996a; Thiele und Kvasnicka, 2001; Vardiman et al., 2001].

Im Blutausstrich ist vor allem die Thrombozytose auffällig. Die Thrombozyten können anisocor von klein bis riesig vorliegen. Auch Fragmente von Megakaryozyten können auftreten. Die Erythrozyten sind normozytär und normochrom. Bei stattgefundenen Hämorrhagien kann es jedoch als Folge des Eisenverlustes zu microzytären hypochromen Erythrozyten kommen [Bartl et al., 1993; Griesshammer et al., 1993; Vardiman et al., 2001].

1.2.3.3. Molekulargenetische Kriterien

Ein Gendefekt als Ursache der ET ist nicht bekannt. Dennoch kann eine molekulargenetische Untersuchung hilfreich bei der Diagnose- bzw. Differentialdiagnosefindung sein. Gesucht wird nach dem Philadelphia-Chromosom (Ph) [del (22q)] beziehungsweise nach dem BCR/ABL-Fusionsgen, denen eine Translokation t(9;21)(q34;q11) zugrunde liegt. Dieses Merkmal liegt nicht bei einer ET, sondern in >95% der Patienten mit einer CML vor und kann somit als Ausschlusskriterium einer ET dienen [Vardiman et al., 2001]. Einzelne Ph-positive Fälle sind allerdings mit einer sehr viel schlechteren Prognose beschrieben [Verherst und Monsieur, 1983; Stoll et al., 1988; Morris et al., 1988; Michiels et al., 1987] und sollten daher eventuell eher als CML eingestuft werden [Lengfelder et al., 1996a]. Des Weiteren sollten Gendefekte, die auf ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder eine Akute Myeloische Leukämie (AML) hinweisen, ausgeschlossen werden. Dazu zählen Chromosomendefekte wie del(5q), t(3;3)(q21;q26) oder inv(3)(q21q26)

[Vardiman et al., 2001]. Nur ca. 5% der Patienten mit einer ET zeigen weitere chromosomale Auffälligkeiten wie 21q-, 20q- oder 2q+ [Lengfelder et al., 1996a].

1.2.3.4. Weitere diagnostische Kriterien

Nach Literaturangaben gibt es noch viele weitere Möglichkeiten und Faktoren, die zu der Diagnose einer ET beitragen können. So haben ca. 30-50% der ET-Patienten eine leichte Splenomegalie, die gut mittels Ultraschall diagnostiziert werden kann, jedoch auch bei den anderen CMPE vorkommt [Griesshammer et al., 1993; Pearson, 1998; Vardiman et al., 2001]. Dennoch floss das Kriterium der Splenomegalie unter anderem in verschiedene Diagnoseschemata ein: in die Rotterdam Diagnose- und Ausschlusskriterien für die ET von 1993, das Positiv-Scoring-System für die ET nach Dudley et al. (1989), einen Vorschlag von Diagnosekriterien für die ET von Kutti und Wadenvik 1996, sowie in die Diagnosekriterien für die ET nach Hoffman (2002) (s. Kap. 8.2., Seite 68) [Dudley et al., 1989; Michiels et al., 1993; Kutti und Wadenvik, 1996; Hoffman, 2002]. Die PVSG hat dieses Kriterium nicht in ihr Diagnoseschema aufgenommen.

Eine Hepatomegalie ist bei 15-20% der Patienten beschrieben, ebenfalls jedoch ein unspezifisches Diagnosekriterium [Vardiman et al., 2001].

Die Blutungszeit ist bei ca. 7-19% der ET-Patienten verlängert. Verschiedene Defekte in der in vivo und in vitro Funktion und der Oberflächenstruktur der Thrombozyten konnten gefunden werden, eine Bedeutung für die Diagnose, die Behandlung oder das Auftreten von Komplikationen ergab sich jedoch nicht [Fialkow et al., 1981; Finazzi et al., 1996]. Eine Besonderheit war jedoch das Auftreten eines nicht normalen von-Willebrand-Faktors, der bei sehr hohen Thrombozytenwerten vorkam und sowohl die Blutungszeit verlängerte als auch zu hämorrhagischen Komplikationen führte. Nach Normalisierung der Thrombozytenwerte durch cyto-reduktive Substanzen verschwanden diese Symptome [Budde et al., 1993; Genderen et al., 1994].

Auch auf der Ebene der „Colony forming Units“ für Megakaryozyten (CFU-Mk) und Erythrozyten (CFU-E) wurde mit clonalgenetischen Kulturen geforscht. Es zeigte sich bei den meisten Studien eine Spezifität der CFU-Mk für die Essentielle Thrombozythämie gegenüber einer Reaktiven Thrombozytose. Es zeigte sich aber auch die Anfälligkeit der Untersuchung durch die technischen Standards und die

benutzten Methoden, wodurch der routinemäßige Einsatz zur Diagnose stark eingeschränkt ist [Mazur et al., 1988; Westwood und Pearson, 1996].

Zur differentialdiagnostischen Unterscheidung gegenüber Reaktiven Thrombozytosen wurden auch die Plasmawerte für Interleukin-6 (IL-6) und C-reaktives Protein (CRP) bei entsprechenden Patienten bestimmt. Es zeigten sich für Patienten mit ET normale Werte, wohin gegen 81% der Patienten mit einer Reaktiven Thrombose erhöhte Werte aufwiesen [Tefferi et al., 1995].

1.2.3.5. WHO-Kriterien

Die WHO veröffentlichte 2001 folgende Diagnosekriterien der ET und unterschied dabei positive Kriterien und Ausschlusskriterien [Thiele und Kvasnicka, 2001; Vardiman et al., 2001]:

WHO-Kriterien zur Diagnose der Essentiellen Thrombozythämie (ET)

Positive Kriterien:

1. Kontinuierliche Erhöhung der Blutplättchen ≥ 600 G/l
2. Knochenmarksbiopsie mit überwiegender Proliferation der Megakaryopoese sowie einer deutlich erhöhten Anzahl großer und reifer Megakaryozyten

Ausschlusskriterien:

3. Kein Nachweis einer Polycythämia Vera:
 - Normale rote Zellmasse oder Hämoglobin Hb $< 18,5$ g/dl bei Männern, $< 16,5$ g/dl bei Frauen
 - Nachweisbares Eisenpigment im Knochenmark, normales Serumferritin oder normales mittleres Erythrozyteneinzelvolumen MCV
 - Falls oben erwähnte Konditionen nicht zutreffen, Unmöglichkeit, mit einer Eisensubstitution die rote Zellmasse oder den Hämoglobinspiegel signifikant auf ein Niveau wie bei einer P.VERA zu erhöhen
4. Kein Nachweis einer CML
 - Kein Philadelphia-Chromosom und kein BCR/ABL-Fusionsgen
5. Kein Nachweis einer chronischen idiopathischen Myelofibrose
 - Keine kollagene Fibrose
 - Minimale oder fehlende Retikulinfibrose
6. Kein Nachweis eines myelodysplastischen Syndroms
 - Keine del(5q)-, t(3,3)(q21,q26)- oder inv(3)(q21q26)-Anomalie
 - Keine signifikante granulozytäre Dysplasie, wenige, wenn überhaupt vereinzelte Mikromegakaryozyten
7. Kein Nachweis einer Reaktiven Thrombose durch:
 - Entzündung oder Infektion
 - Tumorleiden
 - vorausgegangene Splenektomie

1.2.4. Differentialdiagnosen

Folgende Differentialdiagnosen sollten, wie auch in den Diagnosekriterien für die ET der WHO wiedergegeben, ausgeschlossen werden:

1.2.4.1. *Chronisch Myeloische Leukämie (CML)*

Die CML gehört ebenso wie die ET zum Formenkreis der CMPE und ist darin mit ca. 50-60% die häufigste Erkrankung. Das Mittlere Erkrankungsalter (Median) liegt zwischen 50 und 60 Jahren. Das Geschlechtsverhältnis (F/M) beträgt ca. 0,77:1. Die Erkrankung kann von einer initialen chronischen Phase in eine akzelerierte Phase und/oder einen Blastenschub übergehen. Über 95% der Patienten sind Philadelphia-Chromosom positiv, bzw. positiv für das BCR/ABL-Fusionsgen. Symptome können Gewichtsverlust, Anämie, nächtliches Schwitzen, Leistungsminderung oder eine Splenomegalie sein. In der Knochenmarkshistologie zeigt sich bei erhöhter Zelldichte eine stark verminderte Erythropoese, eine stark gesteigerte, linksverschobene Granulopoese, die Megakaryopoese ist variabel mit atypischen Mikroformen, sowie eine mäßiggradige bis deutliche retikuläre und kollagene Fibrose. Die Therapie erfolgt mit Glivec® (STI571) oder als kurativer Ansatz mittels einer allogenen Stammzelltransplantation [Thiele und Kvasnicka, 2001; Vardiman et al., 2001; Hochhaus et al., 2002a+b].

1.2.4.2. *Polyzythämia Vera (P.Vera)*

Die Polyzythämia Vera ist vor allem durch die erhöhte Anzahl von Erythrozyten im peripheren Blut gekennzeichnet oder durch einen Hämoglobinwert Hb >18,5 g/dl bei Männern bzw. Hb >16,5 g/dl bei Frauen. Aber auch die Granulozyten und Thrombozyten können erhöht sein. Die Ursache liegt, wie bei der ET, in einer multipotenten clonalen Stammzelle [Vardiman et al., 2001]. Frauen sind mit ca. 1,1-1,75:1 (F/M) etwas häufiger betroffen. Das mittlere Alter liegt bei 63-65 Jahren. [Georgii et al., 1996; Thiele und Kvasnicka, 2001]. Komplikationen sind vor allem durch die veränderte Blutviskosität bedingt und ähneln denen der ET. So kommt es gehäuft zu starkem Juckreiz, Herzinfarkt, Schlaganfall, Erythromelalgie, aber auch zu arteriellen und venösen Thrombosen und Blutungen [Michiels, 1996; Hoffman, 2002]. Folgestadien der P.Vera sind die fortschreitende Myelofibrose oder der Übergang in eine Akute Myeloische Leukämie (AML) [Vardiman et al., 2001]. Die Behandlung erfolgt vor allem durch Phlebotomien. Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind

ähnlich der ET mit myelosuppressiven Medikamenten wie Interferon α , Hydroxyurea, Radiophosphor ^{32}P und alkylierenden Substanzen wie Busulfan, aber auch Anagrelide und ASS werden je nach Blutbild und Symptomen empfohlen [Messinezy et al., 1985; Solberg, 2002]. Die mittlere Überlebenszeit unbehandelter Patienten beträgt ca. 18 Monate, behandelter über 10 Jahre [Murphy, 1999; Vardiman et al., 2001].

1.2.4.3. Chronisch Idiopatische Myelofibrose (IMF)

Die IMF, auch Agnogenische Myeloische Metaplasie (AMM) genannt, wird in 2 Stadien, präfibrotisch und fibrotisch, eingeteilt. Sie ist clonalen Ursprungs und zeichnet sich durch eine gesteigerte Megakaryopoese mit schweren Reifungsstörungen und gesteigerte Granulopoese aus. Die Blutbildung verlagert sich extramedullär in Milz und Leber. Die Patienten fallen vor allem durch eine Splenomegalie sowie weitere uncharakteristische Symptome wie Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Thrombosen und Blutungen auf. Im Blutausstrich findet sich eine Leukoerythroblastose so wie eine prominente Poikilozytose der Erythrozyten mit Dakrozytose, den so genannten Tränentropfenzellen. Die Geschlechtsverteilung ist vergleichbar der P.Vera ungefähr 1,1:1 (F/M), das mittlere Erkrankungsalter 67 Jahre. Die Behandlung erfolgt je nach Ausprägung und Symptomen mit Bluttransfusionen, Cortison oder Plättchenaggregationshemmern. Weitere Medikamente sind ähnlich den anderen CMPE Hydroxyurea, Interferon- α oder Busulfan. Ein kurativer Behandlungsansatz, vor allem für jüngere Patienten, ist eine allogene Knochenmarks- und Stammzelltransplantation. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei ungefähr 3-5 Jahren [Georgii et al., 1996; Guardiola et al., 1997; Thiele und Kvasnicka, 2001; Thiele et al., 2001; Vardiman et al., 2001].

1.2.4.4. Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

Zur Gruppe der Myelodysplastischen Syndrome gehören unter anderem folgende Erkrankungen: Refraktäre Anämie (RA), RA mit Ringsideroblasten oder Blastenexzess, Refraktäre Cytopenien, MDS assoziiert mit einem isolierten del(5q) Chromosomendefekt und die unklassifizierbare MDS. Das MDS gehört zur Gruppe clonaler hämatopoetischer Stammzell-Erkrankungen und ist durch eine Dysplasie und Ineffektivität der Hämatopoese in einer oder mehreren Zellreihen gekennzeichnet. Es kann mit Erhöhung von Myeloblasten bis maximal 20%

einhergehen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Die meisten Symptome entstehen durch eine oder mehrere Zytopenien, vor allem Anämie, aber auch Neutropenie oder Thrombopenie. Auch eine Organomegalie wird unregelmäßig beobachtet. Das MDS kann primär, ohne erkennbare Ursache, oder sekundär, auf eine bekannte Exposition von Chemotherapeutika oder Bestrahlung zurückzuführen, auftreten. Die Prognose richtet sich sowohl nach dem Subtyp der Erkrankung, aber auch nach Faktoren wie Höhe der Blasten, Anzahl der verschiedenen karyotypischen Defekte und Anzahl der von der Zytopenie betroffenen Zellreihen. Das MDS kann in eine Akute Myeloische Leukämie übergehen [Brunning et al., 2001].

1.2.4.5. Reaktive Thrombozytose (RT)

Reaktive oder sekundäre Thrombozytosen können Folge verschiedener Ursachen sein. Dazu zählen akute oder chronische Infektionen oder Entzündungen wie Vaskulitiden, Arthritiden, Tuberkulose, Sarkoidose, Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, oder allergische Reaktionen, Chirurgische Eingriffe und Gewebedefekte, Tumorleiden und Neoplasien, Anämie und Blutverluste, Splenektomie, Rebound nach einer chemotherapeutischen Thrombopenie, renale Grunderkrankungen oder auch physiologisch nach starker körperlicher Belastung [Griesshammer et al., 1993; Tefferi et al., 1995; Pearson, 1998; Murphy, 1999]. Sie treten sehr viel häufiger als Primäre Thrombozythämien oder als Folge einer CMPE auf. Von 372 untersuchten Patienten mit erhöhten Thrombozytenwerten >500 G/l waren nur 6 (1,6%) Patienten mit einer CMPE, davon 3 mit P.VERA, 2 mit CML und 1 mit einer ET. 23,9% der Thrombozytosen waren auf eine Infektion, 18,5% auf eine chirurgische Intervention und 9,1 % auf eine nicht-hämatologische Neoplasie zurückzuführen. Nur 9 von 366 (2,5%) Patienten mit einer RT hatten Thrombozytenwerte >1.000 G/l [Robbins und Barnard, 1983]. In einer Studie mit 280 Patienten, die eine extreme Thrombozytose >1.000 G/L hatten, war bei 14% der Patienten die Ursache eine CMPE, davon 29% durch eine ET bedingt. 82% der Thrombozytosen waren reaktiver Genese, bei 4% konnte keine Ätiologie festgestellt werden. Je höher die Thrombozytenwerte waren, desto höher war die Wahrscheinlichkeit einer myeloproliferativen Ursache (mittlere Thrombozytenwerte bei RT 1.195 G/L gegenüber 1.808 G/L bei CMPE) [Buss et al., 1994]. Eine RT ist also auch bei extremer Thrombozytose ungefähr 6-mal häufiger als die ET. Die Thrombozytose ist bei Behandlung der Grunderkrankung vollständig reversibel, nur bei chronischen Entzündungen oder nach einer Splenektomie

kommen längerfristig erhöhte Thrombozytenwerte vor [Griesshammer et al., 1993]. Entzündungsparameter wie IL-6 oder CRP sind im Gegensatz zur ET häufig erhöht. So hatten 81% der Patienten mit einer RT mindestens entweder IL-6 oder CRP im Blut erhöht, wohingegen keiner der Patienten mit einer clonalen Thrombozythämie erhöhte Werte zeigte [Tefferi et al., 1994]. Auch morphologisch kann die RT von der ET unterschieden werden. Hier liegen diffus verteilte Populationen mittelgroßer Megakaryozyten ohne wesentliche zytologische Atypien im Markraum vor [Thiele und Kvasnicka, 2000]. Symptome wie Thrombosen oder Hämorrhagien aufgrund der Thrombozytose, die bei der ET regelmäßig auffallen, treten in der Regel nicht auf, da hier kein Plättchendefekt vorliegt. Die RT sollte vor der Diagnosestellung einer ET ausgeschlossen werden, da hier die vorliegende Ursache und Grunderkrankung und nicht die Thrombozytose selbst behandelt werden muss.

1.2.5. Risikofaktoren und Risikogruppen

Um eine effektivere Behandlungsstrategie zu entwickeln, wurden die Patienten in verschiedene Risikogruppen aufgeteilt. Diese richteten sich vor allem nach den zu erwartenden Komplikationen im weiteren Verlauf der Erkrankung. So fanden sich vor allem folgende Risikofaktoren für das Auftreten thrombhämorrhagischer Komplikationen: Alter >60 Jahre und Patienten, die schon eine Thrombose oder Hämorrhagie hatten. Ebenso zeigte sich ein erhöhtes Risiko für größere Blutungen bei Thrombozytenwerten >1.500 G/l, vor allem bei einer erworbenen von-Willebrand'schen-Erkrankung. Auch der Grenzwert von <1.000 G/l wird diskutiert. Einige wenige Studien finden auch Rauchen, Diabetes oder Übergewicht, also kardiovaskuläre Aspekte, als Risikofaktor, andere können keinen Zusammenhang mit dem erhöhten Auftreten von Thrombosen nachweisen [Cortelazzo et al., 1990; Pearson et al., 1999; Tefferi et al., 2000; Gilbert, 2002; Solberg, 2002]. Das thrombembolische Risiko von bislang asymptomatischen Patienten unter 60 Jahren und einem Thrombozytenwert <1.500 G/l ist gegenüber der Normalbevölkerung nicht wesentlich erhöht (1,91 vs. 1,50 Fälle je 100 Patientenjahre) [Ruggeri et al., 1998].

Zusammengefasst nach Gilbert (2002) ergibt sich folgende Übersicht über die Risikogruppen:

- Niedriges Risiko: - Alter <40 Jahre,
 - Bisher asymptomatisch
 - Thrombozytenwert <1.000 G/l
 - Keine Komorbiditäten
- Mittleres Risiko: - Alter 40 – 60 Jahre
 - Bisher asymptomatisch
 - Keine Komorbiditäten
- Hohes Risiko - Alter >60 Jahre
 - Symptomatisch (z.B. stattgefundene Thrombose)

Diese Einteilung wird als Hilfestellung für Therapieoptionen von Patienten mit ET geboten. Die einzelnen Faktoren werden jedoch, wie schon oben erwähnt, kontrovers diskutiert, ebenso wie die daraus resultierenden Behandlungsstrategien.

Das Risiko einer Transformation in eine Akute Myeloische Leukämie (AML) hängt vor allem von den erhaltenen Therapien ab. So zeigte sich, dass von 15 Patienten, die im Verlauf der ET eine AML entwickelt haben, 14 eine Therapie mit Radiophosphor oder Alkylantien erhalten hatten und nur einer keine Therapie [Sedlacek et al., 1986]. Das Risiko einer Transformation nach einer Therapie mit Hydroxyharnstoff wird in der Literatur unterschiedlich wiedergegeben. Es scheint aber vor allem nach Kombination mit anderen Therapien wie Pipobroman oder Busulfan erhöht zu sein [Sterkers et al., 1998]. Das leukämische Entartungsrisiko ohne Therapie ist dagegen sehr gering.

1.2.6. Therapie

Zur Behandlung der ET stehen verschiedene zytoreduktive und aggregationshemmende Therapien zur Verfügung. Den richtigen Zeitpunkt für den Beginn einer Behandlung zu finden ist schwierig, vor allem für jüngere Patienten. So existiert zwar ein nach verschiedenen Prognosefaktoren aufgestelltes risikoadaptiertes Therapieschema (siehe Kap. 1.2.6.9., Seite 22), jedoch werden gerade der Zeitpunkt und der behandlungsbedürftige Grenzwert der Thrombozytenzahlen weitreichend diskutiert. So werden Werte zwischen 900 G/l und 1.500 G/l als

Grenzwert einer Behandlung von bis dahin asymptomatischen Patienten angegeben oder empfohlen [Beykirch et al., 1997; Solberg, 2002]. Symptomatische Patienten sollten dagegen auch bei niedrigeren Thrombozytenwerten therapiert werden [Griesshammer et al., 1993]. Die strikten Diagnosekriterien in den ersten Studien zur ET der PVSG von >1.000 G/l dienten dazu, eventuelle Reaktive Thrombozytosen auszuschließen und milde Thrombozythämien nicht überzubehandeln [Murphy et al., 1997]. Inzwischen weiß man aber, dass auch Patienten mit nur leicht erhöhten Thrombozytenzahlen Thrombosen entwickeln können und damit auch vorsorglich behandelt werden sollten. Die Wahl der Medikation sollte das Nebenwirkungsspektrum, das Leukämierisiko und das Alter der Patienten einbeziehen. Nachdem die Patienten früher überwiegend mit Radiophosphor (^{32}P) oder Alkylantien therapiert wurden, folgte eine noch andauernde Phase mit Hydroxyharnstoff (HU) oder alternativ $\text{INF-}\alpha$. Seit mehreren Jahren wird ein neuer Wirkstoff, Anagrelide, in verschiedene Studien diskutiert und bei der Behandlung der ET eingesetzt. Das Ziel aller Therapieformen ist ein normaler bis leicht erhöhter Thrombozytenwert zur Verringerung thrombembolischer und hämorrhagischer Risiken.

Da Radiophosphor und Alkylantien in den aktuellen Therapieschemata der ET nur noch eine sehr geringe Rolle spielen, werden Sie im Folgenden im Vergleich zu den übrigen Behandlungsoptionen nur kurz zusammengefasst, während auf die aktuellen Therapien mit HU, $\text{INF-}\alpha$, Anagrelide und ASS ausführlicher eingegangen wird.

1.2.6.1. Radiophosphor

Radiophosphor ^{32}P ist ein β -Strahler, der oral oder intravenös (iv) appliziert wird. Es kommt zu einer raschen Senkung der Thrombozytenzahlen, aber auch der anderen hämatopoetischen Zellen durch die Myelosuppression. Die Wirkung ist allerdings meist zeitlich begrenzt, so dass mehrfache Anwendungen nötig sind.

In verschiedenen Studien konnte keine akute Toxizität beobachtet werden, jedoch entwickelten Patienten, die Radiophosphor oral erhalten hatten, und die länger als 10 Jahre beobachtet wurden, in 10,3% der Fälle eine AML [Brandt und Anderson, 1995; Murphy et al., 1982].

1.2.6.2. Alkylantien

Verschiedene alkylierende Substanzen werden und wurden in der Behandlung der ET, aber auch der P.VERA eingesetzt. Zu Ihnen zählen Melphalan (Alkeran[®]), Chlorambucil (Leukeran[®]), Busulfan (Myleran[®]) oder Thiotepa (Thiotepa[®]).

Die Medikamente werden zunächst für einige Tage hochdosiert als Stoßtherapie gegeben. Danach wird das Medikament noch für wenige Wochen in einer niedrigeren Dosierung weiter gegeben. Die Remissionsraten waren mit denen von ³²P vergleichbar. Akute Toxizität oder Blutungen wurden nicht beobachtet. Allerdings viel wie auch bei ³²P ein erhöhtes Risiko einer leukämischen Entartung auf, insbesondere wenn Busulfan mit HU kombiniert wurde [Berk et al., 1981; Beykirch et al., 1997; Brandt und Anderson, 1995; Murphy et al., 1982; Sterkers et al., 1998]

1.2.6.3. Hydroxyharnstoff (HU)

Hydroxyharnstoff (Syrea[®], Litalir[®]), auch Hydroxyurea oder Hydroxycarbamid genannt, hemmt die Ribonukleosid-di-Phosphat-Reduktase, ein Enzym welches die Konversion von RNA zu DNA katalysiert, und damit in die DNA-Biosynthese eingreift. Die Einsatzmöglichkeiten von HU sind neben den CMPE unter anderem auch bei akuten Leukämien, soliden Tumoren, Psoriasis oder als Radiosensitizer [Donehower, 1992]. Die Initialdosis beträgt je nach Autor ca. 15 – 30 mg / kg Körpergewicht (KG) pro Tag [Murphy et al., 1986; Barbui et al., 1996; Beykirch et al., 1997], somit also ca. 1.000 – 2.000 mg pro Tag, verteilt auf 2 bis 4 Einzeldosen je 500 mg (Tablettengröße). Danach wird die Dosis anhand der bestehenden Thrombozytenwerte angepasst, so dass die Patienten in einem guten und ihnen angepassten, normalen bis leicht erhöhten Bereich bleiben. Die durchschnittliche Erhaltungsdosis liegt bei 1.000 – 1.500 mg pro Tag. Bei 80% der Patienten gehen die Thrombozytenwerte innerhalb von 8 Wochen auf <500 G/l zurück [Löfvenberg und Wahlin, 1988]. Aufgrund eines erhöhten Rebound-Effektes sollte HU kontinuierlich eingenommen werden [Donehower, 1992]. Ebenso sollte es bei einem Wechsel der Medikation übergangsweise parallel gegeben werden. Eine häufige Nebenwirkung ist die dosisabhängige, schnell reversible Leukopenie, die in etwa 15% der Fälle auftritt [Murphy et al., 1986]. Daher sollten besonders in den ersten Wochen der Einstellung regelmäßige Blutbildkontrollen vorgenommen werden. Auch eine megaloblastäre Anämie kann auftreten. Beide haben ihre Ursache in einer Verminderung der Hämatopoese aller drei Zellreihen durch HU. Weitere

Nebenwirkungen sind Haut- und Schleimhautläsionen wie Hyperpigmentierung, Haut- und Nagelatrophie, partielle Alopezie, papulöse Veränderungen oder Ulzera und leichte Magenbeschwerden [Kennedy et al., 1975; Beykirch et al., 1997]. Das Risiko einer Transformation der ET oder P.VERA unter der Therapie mit HU in eine AML wird unterschiedlich angegeben. Einige Autoren beschreiben es mit bis zu 15%, andere verneinen ein erhöhtes Risiko [Weinfeld et al., 1994; Tefferi et al., 1995; Nand et al., 1996]. Eine Studie zeigt ein höheres Risiko, wenn HU mit einer anderen Therapie, vor allem Pipobroman oder Busulfan, kombiniert wird. Ebenso wird eine erhöhte Kombination von AML und der Chromosomenanomalie del-17p oder anderer Anomalien Chromosom 17 betreffend nach der Therapie mit HU gefunden [Sterkers et al., 1998]. Bei etwa 20% der Patienten verursacht HU intolerable Nebenwirkungen oder zeigt keine effektive Verminderung der Blutplättchen [Tefferi et al., 1995].

1.2.6.4. Interferon Alpha ($INF-\alpha$)

Interferone sind körpereigene Stoffe. Sie gehören zu den Cytokinen und haben weitreichende Wirkungen im Körper, inklusive antivirale, immun-aktivierende, antiproliferative und zellulär-differenzierende Effekte. Auf die Hämatopoese nimmt $INF-\alpha$ über eine Inhibierung und Reduzierung der Anzahl von CFU-Mk und CFU-GEMM und damit der Vorläuferzellen im Knochenmark Einfluss [Ganser et al., 1987; Lengfelder et al., 1996b; Elliott und Tefferi, 1997]. Als Medikamente stehen Interferon – Alpha 2a (Roferon[®]) und Interferon – Alpha 2b (IntronA[®]) zur subkutanen Injektion zur Verfügung. Sie sind allerdings nicht für die Behandlung der ET zugelassen. Zugelassene Behandlungsindikationen sind unter anderem: Haarzellenleukämie, CML, chronische Hepatitis B und C, Karzinoid, malignes Melanom, Multiples Myelom und folliculäre Lymphome [Rote Liste, 2004]. Die Anfangs-Dosierung liegt bei 1-5 Millionen Einheiten pro Tag. Die Ansprechrate ist ca. 86%, die Patienten erreichen im Mittel nach 12 Wochen normale Thrombozytenwerte [Elliott und Tefferi, 1997]. Die Erhaltungsdosis liegt durchschnittlich bei 3 x 3 Mio. Einheiten je Woche. Bis zu 20% der Patienten vertragen das Medikament aufgrund der Nebenwirkungen nicht und müssen auf andere Medikamente ausweichen. Fast alle Patienten haben bei Therapiebeginn innerhalb einiger Stunden nach Injektion grippeähnliche Symptome mit Fieber, Muskel- und Kopfschmerzen, die gut mit Paracetamol behandelt werden können. Mit wiederholter Injektion entwickelt sich normalerweise eine Toleranz. Auch andere Nebenwirkungen wie Gewichtsverlust, Haarausfall, Abgeschlagenheit,

Transaminasenerhöhung, Übelkeit und Erbrechen, Suppression der Hämatopoese mit Leukopenie und Anämie, Autoimmun-Thyroiditis, Verwirrtheit und Depression, allergisches Exanthem und Juckreiz können auftreten, sind aber alle nach Absetzen des Präparates reversibel. Sie können aber teilweise so stark auftreten, dass sie zu einem Therapieabbruch führen. Ein erhöhtes Leukämierisiko oder ein mutagenes oder teratogenes Entartungspotential wurde nicht festgestellt [Barbui et al., 1996; Lengfelder et al., 1996b; Beykirch et al., 1997; Elliott und Tefferi, 1997; Merup et al., 2002].

1.2.6.5. Anagrelide

Anagrelide (Agylin®/Xagrid®) ist eine relativ neue Substanz, die zur Gruppe der Imidazol(2,1-b)chinazolin-2-one Verbindungen gehört. Sie wird oral eingenommen. Sie wurde ursprünglich als Thrombozytenaggregationshemmer entwickelt, und dieses wurde auch in vitro demonstriert [Flemming und Buyniski, 1979]. Diese Wirkung beruht auf einer Hemmung der Phosphodiesterase [Gillespie, 1988].

Beim Versuch mit 10 gesunden Probanden zeigte sich jedoch eine thrombozytensenkende Wirkung gegenüber einer Placebogruppe. Die Plättchenzahl der Versuchspersonen sank unter der Gabe von 1–2 mg/Tag im Mittel um 35% gegenüber dem Ausgangswert. Einflüsse auf den Hämoglobinwert, Retikulozyten, Leukozyten, Differentialblutbild, PTT, Quickwert oder Blutungszeit wurden nicht beobachtet. Die berechnete Produktionsrate der Thrombozyten war in der Medikamentengruppe signifikant geringer als in der Placebogruppe. Die Autoren schlossen daher auf eine selektive Wirkung von Anagrelide auf die Thrombozytenproduktion [Andes et al., 1984]. Der genaue Wirkmechanismus der Thrombozytenreduzierung ist noch unklar. Eine Wirkung auf die CFU-Mk wurde nur in vitro bei sehr hohen Dosen des Wirkstoffes und nicht in vivo beobachtet. Die Reduzierung der Thrombozytenzahlen resultiert wahrscheinlich aus einer Unterdrückung des Reifungsprozesses der Megakaryozyten, die unter Therapie kleiner werden und ihre Morphologie ändern. Diese Wirkung basiert vermutlich nicht auf der Hemmung der Phosphodiesterase, die der Aggregationshemmung zugrunde liegt [Solberg et al., 1997]. Die benötigte Dosierung zur Senkung der Thrombozytenwerte war viel geringer als die für eine Aggregationshemmung benötigte [Spencer und Brogden, 1994].

In ersten Versuchen an 20 Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen, Diagnosekriterien nach der PVSG, mit Thrombozytenwerten >900 G/l ohne Symptome oder >650 G/l mit Symptomen, zeigte sich unter einer Initialdosis von 4-6 mg pro Tag bei 18 Patienten eine Senkung der Thrombozyten nach 5 Tagen. Thrombozytenwerte auf normalem oder leicht erhöhtem Niveau wurden nach durchschnittlich 12 Tagen erreicht. Die weitere Erhaltungsdosis lag zwischen 1 und 4 mg pro Tag (2x0,5mg – 4x1mg). Die übrigen Blutwerte blieben unter Therapie normal, ebenso wurden keine Veränderungen im Knochenmark (Zelldichte, Zahl und Morphologie der Megakaryozyten) gefunden [Silverstein et al., 1988].

In Fortsetzung dieser ersten Studie wurden unter Leitung der neu gegründeten Anagrelide-Study-Group multizentrisch weitere Patienten mit Anagrelide behandelt. Ein Zwischenbericht der Studie mit 577 Patienten wurde 1992 veröffentlicht [Silverstein et al., 1992]. Die Studie schloss 1997 mit der Zulassung von Anagrelide zur Behandlung der ET in den USA. 942 Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen hatten bis dahin Anagrelide für mindestens 4 Jahre eingenommen [Petitt et al., 1997]. Von diesen 942 Patienten waren 546 (58%) an einer ET erkrankt. 86% aller Patienten waren schon mit anderen Therapien vorbehandelt, darunter 67% mit HU und 21% mit Busulfan. Die Ansprechrate der Therapie mit kompletter oder partieller Remission lag bei 79% für alle CMPE, bei 82% für die ET-Patienten. Andere Autoren berichten über 88% Responder und 12% Therapieversager [Petrides et al., 1997]. Die Hauptnebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Palpitationen, Diarrhöe, Schwäche, Schmerzen, Übelkeit und Ödeme. Die Nebenwirkungen beruhen überwiegend auf einer vasodilatatorischen Wirkung von Anagrelide; Sie waren meist von milder Natur und dauerten normalerweise nicht länger als 2-3 Wochen. Bei einer Tagesdosis >6mg persistierten die Nebenwirkungen [Petitt et al., 1997]. In einer Langzeitstudie (mediane Therapiedauer 10,8 Jahre) mit 35 jungen Patienten (Altersmedian 38 Jahre) zeigte sich, dass innerhalb der ersten 3 Monate 34,2% der Patienten an Kopfschmerzen litten, in der Langzeitbehandlung später nur noch 5,7%. Ebenso gingen Tachykardie (22,8% vs. 8,5%), Ödeme (14,2% vs. 5,7%) und Diarrhöe (8,6% vs. 0%) zurück. Allerdings fiel in dieser Langzeitstudie ein über die Zeit höherer Abfall des Hämoglobinwertes auf, bei 24% der Patienten sogar um mehr als 3 g/dl. Das war deutlich mehr, als mit 1 g/dl nach 2 jähriger Behandlung durch andere Studien erwartet wurde [Silverstein et al., 1992; Storen und Tefferi, 2001].

Einige Patienten mit koronarer Herzerkrankung zeigten Symptome einer Herzbelastung, eine erhöhte Morbidität und Mortalität konnte jedoch nicht beobachtet werden [Petitt et al., 1997]. Latente und bis dahin unauffällige Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung können durch Anagrelide möglicherweise demaskiert werden. Es empfiehlt sich daher, Patienten mit einem entsprechenden Risikoprofil oder solche, die älter als 60 Jahre sind, vor Therapiebeginn speziell zu untersuchen [Petrides et al., 1998; Silverstein und Tefferi, 1999].

Anagrelide scheinen kein leukämisches oder mutagenes Potential zu haben. In den verschiedenen Studien zeigten sich auch nach langer Therapiedauer keine Transformation in eine AML [Spencer und Brogden, 1994; Petitt et al., 1997].

Die aktuelle Empfehlung für die Anfangsdosis zur Behandlung der ET liegt bei 1 – 2 mg pro Tag verteilt auf 2 – 4 Einzeldosen von je 0,5 mg (Tablettengröße) alle 6 Stunden. Je nach Tendenz des Thrombozytenwertes kann die Dosis um 0,5 mg pro Tag pro Woche erhöht oder erniedrigt werden. Die Einzeldosis sollte - je nach Autor - 2 – 3 mg, die Tageshöchstdosis 5 – 10 mg nicht überschreiten. Die Dosierung sollte aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Anagrelide kontinuierlich in regelmäßigen Abständen über den Tag verteilt gegeben werden. Bei Übergang der Therapie von Hydroxyurea zu Anagrelide sollten die Medikamente 1 – 2 Wochen parallel gegeben werden [Spencer und Brogden, 1994; Petrides et al., 1997; Silverstein und Tefferi, 1999; Solberg, 2002]. Die durchschnittliche Erhaltung-Dosierung liegt bei 1,9 – 2,5 mg/Tag [Mills et al., 1999; Storen und Tefferi, 2001; Petrides et al., 1998; Petitt et al., 1997].

Seit März 1997 ist dieser Wirkstoff unter dem Handelsnamen Agrylin[®] in den USA und seit 2001 unter dem Handelsnamen Xagrid[®] in der Schweiz zugelassen. Eine gesonderte Zulassung für Deutschland steht noch aus.

1.2.6.6. Acetylsalicylsäure (ASS)

ASS gehört zur Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR). Es hemmt die Cyclooxygenase. Die Bildung von Thromboxan A₂ in den kernlosen Thrombozyten wird dadurch für deren gesamte Lebensdauer, ca. 7 – 10 Tage, irreversibel gehemmt. Ebenso wird der Gegenspieler in den Epithelzellen, Prostacyclin (PGI₂), gehemmt. Beide, Thromboxan A₂ und Prostacyclin, spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung von Thromben und Mikrothromben. ASS ist daher besonders in der Behandlung der Erythromelalgie wichtig und sogar ein Diagnosekriterium [Michiels et

al., 1985]. Schon die einmalige Gabe von 500 mg besserte die Symptome über 4 Tage, wohin gegen 25 mg Indometacin weniger als 24 Stunden wirkte. Weitere Substanzen wie Dipyridamol, Tiklopidin oder Cumarin zeigten keine Wirkung auf die Symptome der Erythromelalgie [Michiels et al., 1985]. In der Behandlung sollte eine Dosis von 100 mg ASS pro Tag meistens ausreichend sein. Ein Auslassversuch nach Abklingen der Symptome und Normalisierung der Thrombozytenwerte durch zytoreduktive Therapie sollte durchgeführt werden [Beykirch et al., 1997].

Die Nebenwirkungen von ASS sind vor allem Magen- und Darmbeschwerden, sowie eine Erhöhung der Blutungsneigung. Kontraindiziert ist ASS daher bei Patienten mit Magen-Darm-Ulzera und Patienten mit schon erhöhter Blutungsneigung, da hier das Blutungsrisiko noch weiter erhöht würde.

1.2.6.7. Thrombozytapherese

In akuten Situationen mit extrem erhöhten Thrombozytenwerten kann mittels Thrombozytapherese die Blutplättchenzahl rasch und rapide gesenkt werden. Sie dauert ca. 3 – 4 Stunden und hält für einige Tage an.

1.2.6.8. Beobachtung

Die Patienten sollten neben der Beobachtung regelmäßig, ca. alle 3 Monate, für ein komplettes Blutbild in der hämatologischen Praxis vorstellig werden, um Veränderungen möglichst frühzeitig zu erkennen [Solberg, 2002]. Das Blutbild kann auch durch den behandelnden Hausarzt erstellt werden. Dennoch empfiehlt sich dann eine einmal-jährliche Vorstellung beim Hämatonkologen, ebenso beim Auftreten von irgendwelchen Komplikationen.

1.2.6.9. Risiko-adaptiertes Behandlungsschema

In Anlehnung an die Einteilung der Patienten in verschiedene Risikogruppen (siehe Kap. 1.2.5., Seite 14) werden hierfür auch entsprechende Therapieoptionen festgelegt, wobei viel Diskussion stattfindet [Pearson et al., 1999; Solberg, 2002; Gilbert, 2002]. Die Empfehlung nach Gilbert und Solberg sieht zusammengefasst wie folgt aus:

- Niedriges Risiko: - Beobachtung, keine zytoreduktiven Maßnahmen
- Eventuell niedrig dosiert ASS
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren minimieren

- Mittleres Risiko: - Beobachtung, eventuell zytoreduktive Maßnahmen
 - Niedrig dosiert ASS, außer bei Hämorrhagien oder Thrombozytenwerten >1.500 G/l
 - Kardiovaskuläre Risikofaktoren minimieren
- Hohes Risiko - Zytoreduktive Maßnahmen
 - Niedrig dosiert ASS, außer bei Hämorrhagien oder Thrombozytenwerten >1.500 G/l
 - Kardiovaskuläre Risikofaktoren minimieren

Vor allem sollten aber patientenindividuelle Risiken und Konstellationen bei der Therapiefindung und den einzusetzenden Medikamenten (HU, INF- α , Anagrelide oder ASS) integriert werden, ebenso wie die Nebenwirkungen und das Leukämie-Risiko der verschiedenen Medikamente Einfluss auf die Entscheidung haben sollte. Radiophosphor oder Alkylantien sollten nur noch bei älteren Patienten, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind, angewendet werden. INF- α ist wegen des nicht vorhandenen mutagenen und teratogenen Potentials vor allem bei behandlungsbedürftigen schwangeren Patientinnen zu empfehlen (siehe auch 1.2.7.).

1.2.7. Essentielle Thrombozythämie und Schwangerschaft

Generell besteht für schwangere ET-Patientinnen ein erhöhtes Risiko eines Spontanabortes oder intrauterinen Fruchttodes, vor allem im ersten Trimester. In einem zusammenfassenden Bericht von 106 beobachteten und in der Literatur beschriebenen Schwangerschaften verliefen 57% erfolgreich. Die häufigste Komplikationsrate mit 36% war ein Spontanabort im ersten Trimester der Schwangerschaft. Die Ursache liegt vor allem im Auftreten von Plazentainfarkten [Griesshammer et al., 1996]. Ein Zusammenhang mit der Höhe der Thrombozytenwerte vor Konzeption konnte nicht dargestellt werden [Tefferi et al., 1995].

Nur in wenige Studien mit geringen Patientenzahlen wird die Behandlung von Schwangeren untersucht. Insbesondere ASS als Einzelmedikament oder INF- α zeigten hierbei Behandlungserfolge, wobei auch unter diesen Medikamenten Komplikationen auftraten. Vor allem bei ASS waren die mütterlichen Komplikationen wie Thrombosen und Ulzera häufiger als ohne Therapie. Zur Therapie von schwangeren ET-Patientinnen mit Anagrelide sind noch keine ausreichenden Zahlen

publiziert worden. Eine Therapie mit teratogenen Medikamenten wie Radiophosphor, Alkylantien oder Hydroxyurea ist kontraindiziert [Zahner et al., 1995; Griesshammer et al., 1996].

Als Behandlungsoption stehen in Abhängigkeit von der Auffassung der Autoren ASS, aber vor allem INF- α zur Verfügung. ASS scheint auch bei asymptomatischen Patienten therapeutisch hilfreich zu sein, auf Grund der geringen Zahl der bisher behandelten schwangeren Patientinnen kann jedoch keine präzise Empfehlung gegeben werden. Hier sollte individuell im Einzelfall entschieden werden. Für symptomatische Patienten wird INF- α zur Behandlung empfohlen, obwohl auch hier erst einige wenige Erfahrungsberichte vorliegen [Zahner et al., 1995; Tefferi et al., 1995; Griesshammer et al., 1996; Beykirch et al., 1997].

1.2.8. Prognose

Die Prognose der ET ist gut. Die Überlebenszeit ist nahezu identisch mit der der Normalbevölkerung. Die Lebensqualität wird vor allem durch Thrombosen und Blutungen beeinträchtigt, sowie durch eine eventuell lebenslange Medikamenteneinnahme, um diesen Komplikationen vorzubeugen. Das Risiko einer Transformation in eine AML bei unbehandelter ET ist sehr gering [Murphy et al., 1997]. So zeigte eine Untersuchung von 15 solcher Transformationen, dass 14 von diesen Patienten vorher eine Therapie mit ^{32}P erhalten hatten. Auch andere Medikamente, Alkylantien und auch Hydroxyurea, erhöhen das Risiko einer Transformation der ET in eine AML. Die Behandlung sollte daher zwischen dem erwarteten Risiko von Thrombosen oder Blutungen und dem Risiko sekundärer Komplikationen durch die Medikamente abgewogen werden [Finazzi und Barbui, 1999].

2. Material und Methoden

2.1. Patientengut

In die retrospektive Studie wurden Patienten mit der Diagnose einer Essentiellen Thrombozythämie aufgenommen, die in einer der drei hämato-onkologischen Schwerpunktpraxen in Koblenz, Saarbrücken und Köln im Zeitraum von der jeweiligen Praxisgründung (1995/97) bis Ende Juni (KO/SB) bzw. Ende Juli 2002 (K) diagnostiziert oder behandelt wurden. Eingeschlossen wurden weiterhin Patienten mit der Arbeitsdiagnose bzw. einem hochgradigen Verdacht auf eine ET unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufes. Ebenso wurde der klinische Verlauf von Patienten mit diagnostizierter IMF im Früh- oder Vorstadium begutachtet und bei entsprechenden klinischen Aspekten (Blutwertveränderungen / Verlauf) der ET zugeordnet und in die Studie mit aufgenommen (7 von 17 Patienten mit knochenmarks-bioptisch diagnostizierter IMF im Frühstadium (Pat. No. 183-189)). Patienten mit einer RT oder anderen Erkrankungen mit einhergehender Thrombozythose, z.B. P.Vera wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Die Patientenauswahl erfolgte mittels der Suchfunktion der elektronischen Patientenakte mit den Diagnosen einer ET bzw. einer Thrombozythose bzw. nach ICD10 Codierung D47.3 (Essentielle Thrombozythämie) oder D75.2 (Essentielle Thrombozythose) sowie die Klassen D47.1 (CMPE), D47.7, D47.9 (sonstige Erkrankungen des blutbildenden Systems), D75.8, D75.9 nach den oben genannten Kriterien.

Es wurden insgesamt 182 Patienten mit der Diagnose einer ET erfasst, die alle in die Auswertung übernommen wurden. Ebenso wurden 17 Patienten mit der Diagnose einer IMF erfasst, von denen 7 (Nr. 183-189) aufgrund der klinischen Parameter und des klinischen Verlaufes mit in die Auswertung übernommen wurden. Die Gesamtzahl der in diese retrospektive Studie eingegangenen Patienten beträgt somit 189.

Die Daten wurden im Juli und August 2002 mittels eines Erhebungsbogens (s. Kap.8.3., S.75) anhand der schriftlichen und elektronischen Patientenakten erfasst und mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft®Excel an einem Computer sowohl ausgewertet als auch die Graphiken erstellt.

2.2. Auswertung

Alle für den Erhebungsbogen relevanten Daten, soweit bekannt und in der Kartei notiert, werden erfasst. Diejenigen Daten von Patienten, bei denen die Erkrankung nicht in der jetzt behandelnden Praxis diagnostiziert wurde, werden anhand der vorliegenden Notizen und notierten Patientenangaben und eventuell vorhandenen Arztbriefe ausgewertet. Wenn keine Angaben vorlagen, werden diese Aspekte mit „unbekannt / nicht bekannt“ gekennzeichnet. Ebenso werden Labordaten zu bestimmten Komplikationen der Erkrankung erfasst, soweit sie vorlagen bzw. aus Arztbriefen ersichtlich waren.

Folgende Daten werden mittels des Erhebungsbogens (siehe Kap.8.3., S.75) erfasst oder berechnet:

- Patientenkürzel/ID
- Datum der Erstdiagnose, Alter bei Erstdiagnose
- Dauer einer eventuell vor Diagnose bekannten Thrombozythose
- Angaben zur Sicherung der Diagnose (Knochenmarksbiopsie, Knochenmarksaspirat, Chromosomenanalyse)
- Laborwerte bei Diagnosestellung (Leukozyten, ANC, Hb und Thrombozytenwert)
- Thrombembolische bzw. hämorrhagische Komplikationen vor und nach Diagnose, bzw. unter Therapie
- Therapieindikation und Therapien mit Dauer der Behandlung, Erhaltungsdosis und Thrombozytenwert im Steady State
- Therapiebedingte Nebenwirkungen
- Transfusionsbedarf
- Hospitalisierungen
- Transformation
- Überlebensdauer
- Todesursache und Sterbeort

Als Erhaltungsdosis der jeweiligen Behandlung wird die letzte Dosierung, bei der ein einigermaßen gleichbleibender Thrombozytenwert Steady State bestand,

angesehen. Die Berechnung der Behandlungsdauer erfolgt in Kalendermonaten, das heißt, dass jeder angefangene Monat als ganzer Monat gewertet wird.

Nebenwirkungen der verschiedenen Behandlungen werden anhand der notierten Patientenangaben erfasst und aufgelistet. Ebenso werden die vom Patienten erwähnten und in der Patientenakte notierten oder auf Arztbriefen erwähnten Komplikationen der Erkrankung vor und nach Diagnosezeitpunkt sowie Komplikationen unter cytoreduktiver bzw. aggregationshemmender Therapie zahlenmäßig ausgewertet.

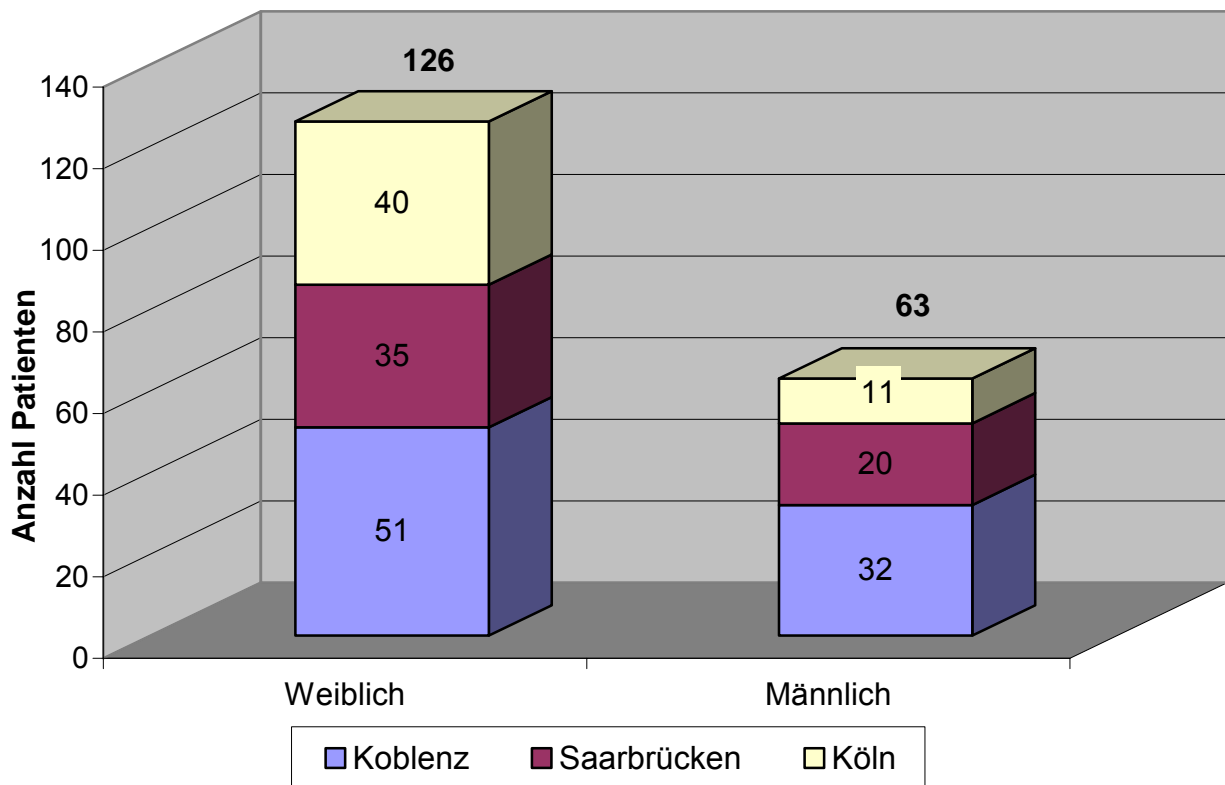
Die Überlebensdauer wird ebenso wie die Behandlungsdauer in Monaten bis zum Auswertungstichtag (6/2002 bzw. 7/2002) berechnet. Als Endpunkt wird stets der Auswertungstichtag zu Grunde gelegt, auch wenn der Patient längere Zeit nicht mehr in der Praxis vorstellig geworden ist, da viele Patienten durch ihren Hausarzt in Kooperation mit dem hämato-onkologischen Facharzt betreut werden und deshalb nur in größeren Zeitabständen bzw. bei Komplikationen oder Blutbildveränderungen vorstellig werden. Ausnahmen sind die verstorbenen Patienten, bei denen der Sterbemonat als Endpunkt zu Grunde gelegt wird.

3. Ergebnisse

3.1. Patientendaten

Ausgewertet wurden insgesamt 189 Patienten, 126 Frauen und 63 Männer, mit einer Geschlechtsverteilung von (F:M) 2:1 (Abb. 1). Von diesen 189 Patienten wurden 83 Patienten, 51 Frauen und 32 Männer (F:M 1,59:1) in Koblenz, 55 Patienten, 35 Frauen und 20 Männer (F:M 1,75:1) in Saarbrücken und 51 Patienten, 40 Frauen und 11 Männer (F:M 3,64:1) in Köln behandelt (Abb.1).

Abb. 1: Geschlechtsverteilung (n=189)

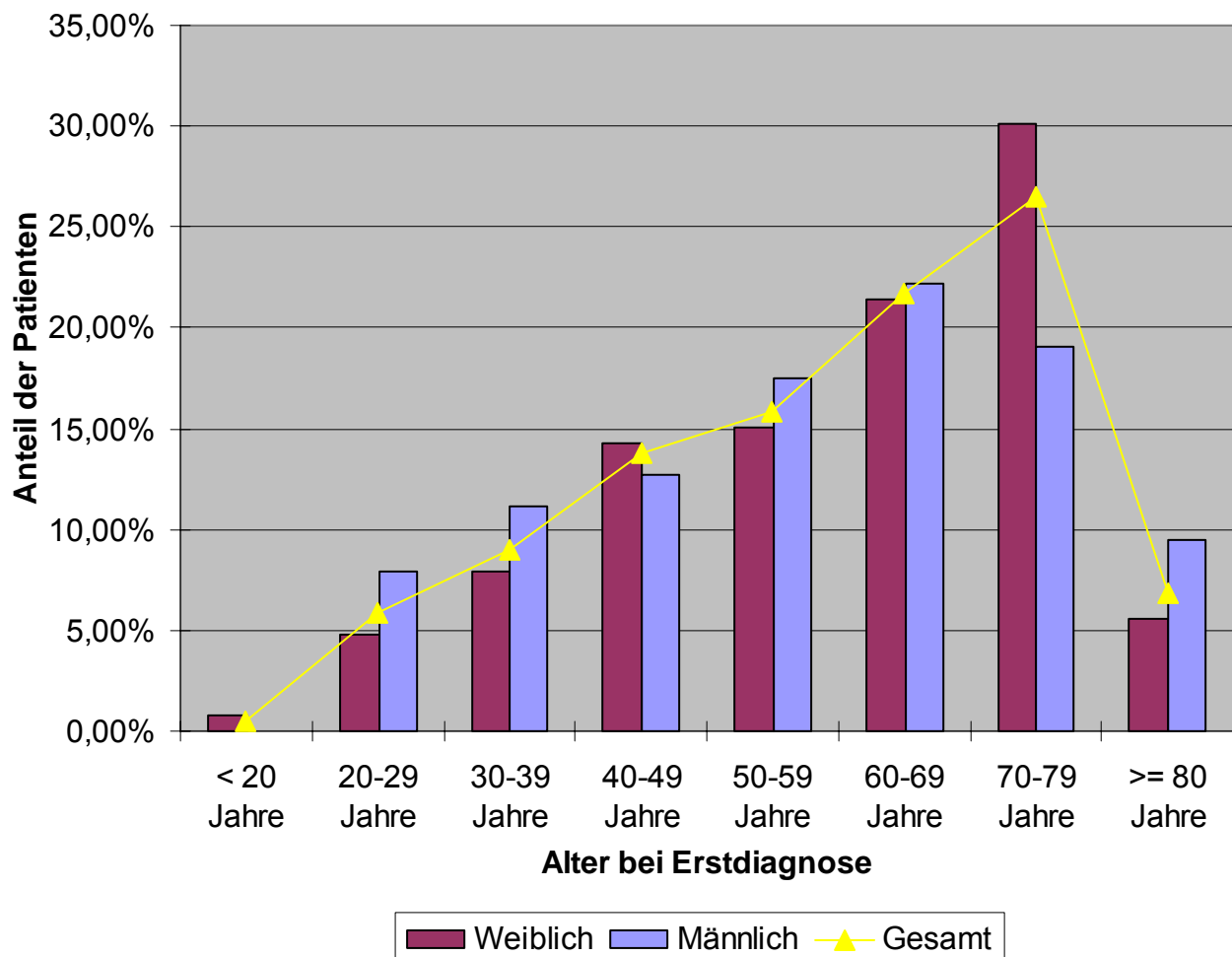


3.2. Erstdiagnose (ED)

3.2.1. Alter

Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose lag im Median bei 61 Jahren und reichte von 18 bis 87 Jahren. Geschlechtsspezifisch lag das Alter der Frauen bei Erstdiagnose im Median bei 63 Jahren (18 bis 87 Jahre) und bei Männern im Median bei 60 Jahren (25 bis 87 Jahre).

Abb. 2: Altersverteilung bei Erstdiagnose geschlechtsspezifisch getrennt (n=189)



3.2.2. Thrombozytose

Bei 126 Patienten war vor Erstdiagnose der ET eine Thrombozytose aufgefallen. Der Zeitraum der Thrombozytose vor der Erstdiagnose betrug im Median 17,5 Monate und reichte von 1 bis 120 Monate. Bei 30 Patienten wurde die Diagnose im gleichen Monat gestellt, in dem die Thrombozytose auffiel. Bei 33 Patienten konnten dazu keine Angaben erhoben werden.

3.2.3. Diagnosesicherung

3.2.3.1. Knochenmarkbiopsie und -aspirat

Zur Sicherung der Diagnose wurde bei 153 Patienten (80,9%) eine Knochenmarksbiopsie mit histopathologischer Aufarbeitung durchgeführt, 25 Patienten (13,2%) erhielten oder wünschten keine Biopsie und bei 11 Patienten (5,8%) konnten hierzu keine Angaben ermittelt werden.

Eine Knochenmarksaspiration mit zytologischer Aufarbeitung wurde bei 143 Patienten (75,7%) durchgeführt, 36 Patienten (19,1%) erhielten oder wünschten keine Knochenmarksaspiration und bei 10 Patienten (5,3%) konnten hierzu keine Angaben ermittelt werden.

15 Patienten (7,9%) erhielten weder eine Knochenmarksbiopsie noch eine Knochenmarksaspiratuntersuchung.

Bei 11 Patienten ist unbekannt, ob sie eine Knochenmarksbiopsie erhielten, ebenso konnte bei 10 Patienten nicht ermittelt werden, ob sie eine Knochenmarksaspiration erhalten hatten.

7 Patienten erhielten im Verlauf Ihrer Erkrankung eine oder mehrere Kontrolluntersuchungen der Knochenmarksbiopsie und des Knochenmarksaspirates. Bei 2 Patienten musste daraufhin die Diagnose in eine Osteomyelofibrose geändert werden.

3.2.3.2. Chromosomenanalyse

Chromosomenanalysen wurden bei 88 Patienten (46,6%) durchgeführt, bei 83 Patienten wurde keine Chromosomenanalyse durchgeführt. Bei 18 Patienten (9,5%) ist nicht bekannt, ob eine Chromosomenanalyse durchgeführt wurde.

80 Analysen (90,9%) waren unauffällig, einmal (1,1%) war die Analyse nicht auswertbar und einmal (1,1%) ist das Ergebnis der Analyse nicht bekannt. Auffällig waren 6 Chromosomenanalysen (6,8%).

Bei einer Analyse fiel in einer einzelnen Zelle eine reziproke Translokation auf, bei einer weiteren Analyse fehlte, vermutlich präparationsbedingt, zweimal das Chromosom 21, ansonsten waren diese Analysen unauffällig. Bei zwei weiteren Chromosomenanalysen war das BCR-Gen nachweisbar, jedoch konnten keine BCR/ABL-Transkripte gefunden werden. Bei zwei weiteren Patienten konnte in 12 von 17 Metaphasen ein „del 3p (p11p21)“ bzw. in 16 von 16 Metaphasen ein am kurzen Arm verlängertes Chromosom 6 (46,XX, add (6) (p25) [16]) diagnostiziert werden.

3.2.3.3. Fremddiagnosen

Bei insgesamt 53 Patienten (28%) wurde die ET nicht in einer der drei evaluierten Praxen diagnostiziert. Die Mit- oder Weiterbehandlung erfolgte in diesen Fällen erst zu einem späteren Zeitpunkt.

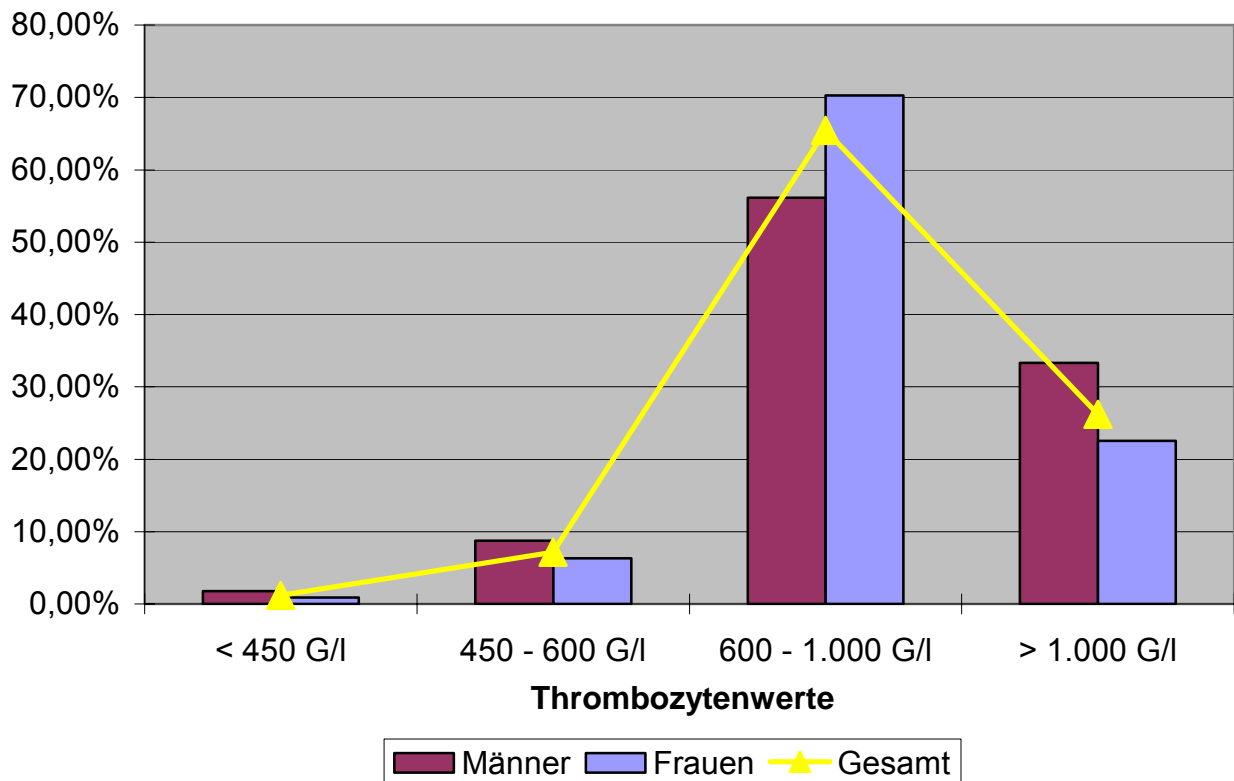
3.2.4. Blutbild bei Diagnose

3.2.4.1. Thrombozyten

Die Thrombozytenwerte bei Erstdiagnose konnten von 168 Patienten, 111 Frauen und 57 Männern, ermittelt werden. Diese lagen im Median bei 870,5 G/l. Sie reichten von 207 G/l bis 2.000 G/l (Standardabweichung 271,16). 44 Patienten (26,2%) hatten Thrombozytenwerte >1.000 G/L bei Erstdiagnose, 110 Patienten (65,5%) hatten Werte zwischen 600 G/l und 1.000 G/L, 12 Patienten (7,1%) lagen zwischen 450 G/l und 600 G/l, und 2 Patienten (1,2%) hatten Werte <450 G/l. Von 21 Patienten konnten die Thrombozytenwerte bei Erstdiagnose nicht eruiert werden.

Im Vergleich der beiden Geschlechter lagen die Frauen mit 856 G/l im Median (Spannweite 256 G/l bis 2.000 G/L; Standardabweichung 261,8) etwas niedriger als die Männer mit 885 G/l (Spannweite 207 G/l bis 1.950 G/l; Standardabweichung 290,4). Der Anteil der Frauen mit Thrombozytenwerten >1.000 G/l war mit 22,5% (25 Frauen) niedriger als der der Männer mit 33,3% (19 Männer). Jeweils eine Frau (0,9%) und ein Mann (1,7%) hatten Thrombozytenwerte <450 G/l.

Abb. 3: Prozentuale Verteilung der Thrombozytenwerte bei Erstdiagnose (n=168)



3.2.4.2. Leukozyten

Die Leukozytenwerte bei Erstdiagnose der ET lagen bei 155 Patienten im Median bei 9,2 G/l mit einer Spannweite von 4,5 G/l bis 35,3 G/l (Standardabweichung 4,1). Der Anteil der Patienten mit Werten > 10 G/l lag bei 37,4% (58 Patienten). Normale Leukozytenwerte hatten 97 Patienten (62,6%). Von 34 Patienten standen keine Angaben zur Datenauswertung zur Verfügung.

3.2.4.3. ANC

Der automatische Neutrophilen Count ANC wurde nur bei insgesamt 70 Patienten in Koblenz und Saarbrücken im Blutbild bestimmt. Der Median betrug 6,4 G/l, die Spannweite reichte von 2,6 G/l bis 14 G/l (Standardabweichung 2,23). 40 Patienten (57,1%) hatten einen Wert <7,25 G/l, 30 Patienten (42,9%) hatten einen erhöhten Wert >7,25 G/l.

3.2.4.2. Hämoglobin (Hb)

Der Hb-Gehalt im Blut betrug bei den Frauen (Daten von 102 von 126 Patientinnen konnten ausgewertet werden) im Median 13,7 g/dl. Die Spannweite reichte von 8,8 g/dl bis 18,2 g/dl (Standardabweichung 1,72). Normwertig (12 – 16 g/dl) waren dabei 78 Patientinnen (76,5%), zu niedrig (<12 g/dl) waren 12 Patientinnen (11,8%), und zu hohe Hb-Werte wurden ebenfalls bei 12 Patientinnen (11,8%) gemessen.

Von 51 auswertbaren männlichen Patienten hatten 39 (76,5%) einen normwertigen (13,5 – 17 g/dl) Hb-Gehalt im Blut und 12 Patienten einen Wert <13,5 g/dl. Kein männlicher Patient hatte einen zu hohen Hb-Gehalt von >17 g/dl im Blut. Der Median lag bei 14,4 g/dl mit einer Spannweite von 9,6 g/dl bis 17 g/dl (Standardabweichung 1,9). Bei 12 Männern konnte kein Hb-Wert bei Erstdiagnose ausgewertet werden.

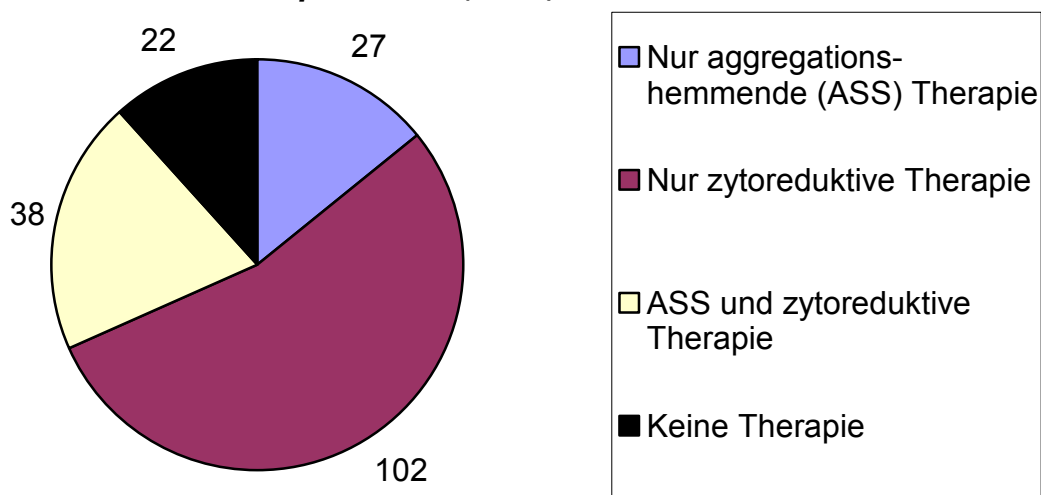
3.3. Therapie

3.3.1. Therapieoptionen

22 Patienten (11,6%) benötigten im Auswertungszeitraum noch keine Therapie der ET. 167 Patienten (88,4%) erhielten mindestens eine Therapieform im Verlauf ihrer Erkrankung, wobei Mehrfachtherapien möglich waren.

Eine alleinige aggregationshemmende Therapie mit ASS erhielten 27 Patienten (14,3%), eine alleinige zytoreduktive Therapie bekamen 102 Patienten (54%), und 38 Patienten (20,1%) erhielten sowohl eine aggregationshemmende als auch eine zytoreduktive Therapie.

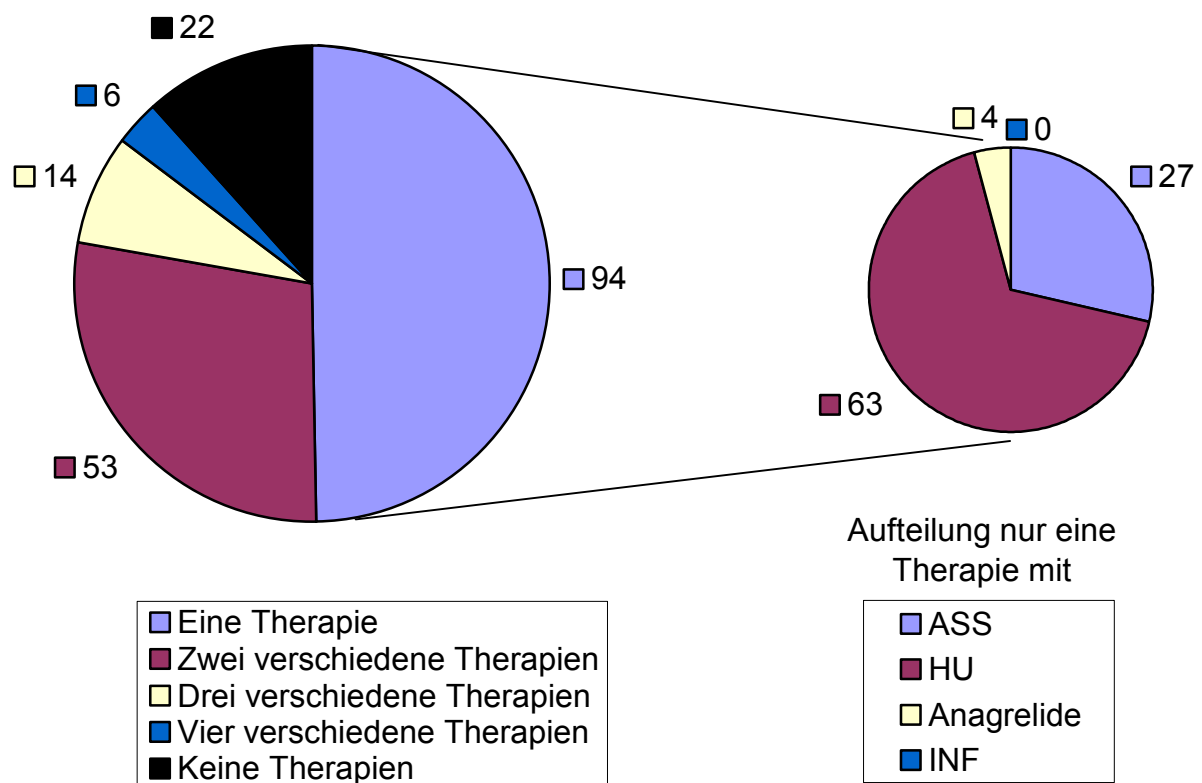
Abb. 4: Anzahl der Therapieformen (n=189)



133 Patienten (70,4%) wurden mit Hydroxyharnstoff (HU) behandelt, Anagrelide erhielten 42 Patienten (22,2%), Interferon-Alpha erhielten 15 Patienten (7,9%), ASS bekamen 65 Patienten (34,4%), Radiophosphor (³²P) bekamen 5 Patienten (2,6%), Alkylantien (Myeleran, Melphalon oder Mitoxantrone) bekamen 4 Patienten (2,1%), und 2 Patienten (1,1%) erhielten im Verlauf ihrer Erkrankung eine Aderlass-Therapie. Thrombozytapheresen wurden nicht durchgeführt.

Genau eine Therapie erhielten 94 Patienten (56,3%), davon bekamen 27 Patienten (28,7%) nur ASS, 63 Patienten (67%) nur HU und 4 Patienten (4,3%) nur Anagrelide. Eine alleinige Therapie mit INF, Alkylantien oder Radiophosphor bekam kein Patient. 2 verschiedene Therapien bekamen 53 Patienten (31,7%), 3 verschiedene Therapien erhielten 14 Patienten (8,4%) und 4 verschiedene Therapien erhielten 6 Patienten (3,6%).

Abb. 5: Anzahl der Therapien der einzelnen Patienten (n=189)



3.3.2. Dosierungen

Hydroxyharnstoff (HU) wurde im Median in einer Dosierung von 6,75 g/Wo verabreicht. Das Minimum lag bei 1,17 g/Wo, das Maximum bei 24,5 g/Wo.

Anagrelide wurde mit 10,5 mg/Wo im Median verabreicht. Die Spannweite reichte dabei von 3,5 mg/Wo bis 21,0 g/Wo.

Patienten mit Interferon als Therapieform erhielten im Median 12,75 Mio Einheiten/Wo. Die Spannweite reichte von 4,5 Mio bis 35 Mio Einheiten/Wo.

ASS wurde im Median mit 700 mg/Wo dosiert, die Spannweite reichte von 233,33 mg/Wo bis 2.100 mg/Wo. 54 (83%) der 65 Patienten, die ASS erhielten, bekamen 700 mg/Wo.

3.3.3. Behandlungsdauer

Auswertbar bezüglich der Behandlungsdauer waren 155 Patienten. Die mediane Behandlungsdauer betrug 34 Monate. Das Minimum war 1 Monat, das Maximum waren 142 Monate (Standardabweichung 31,8). Insgesamt erhielten zum Zeitpunkt der Erhebung 49 Patienten (31,6%) eine Behandlung über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten, 54 Patienten (34,8%) wurden bereits 25 bis 48 Monate behandelt und 52 Patienten (33,5%) waren schon seit mehr als 48 Monaten in Behandlung mit einer Therapie.

3.3.4. Thrombozyten unter Therapie

Bei 145 Patienten waren die Thrombozytenwerte bei Therapiebeginn auswertbar. Der Median bei Therapiebeginn lag bei 934 G/l mit einem Minimum von 256 G/l und einem Maximum von 2.000 G/l (Standardabweichung 314,8). 7 Patienten (4,8%) begannen schon bei Thrombozytenwerten < 600 G/l mit einer Therapie, 86 Patienten (59,3%) hatten Thrombozytenwerte zwischen 600 G/l und 1.000 G/l, 38 Patienten (26,2%) lagen zwischen 1.000 G/l und 1.500 G/l, und 14 Patienten begannen ihre Therapie mit Thrombozytenwerten > 1.500 G/l.

Bei 125 Patienten konnten die Thrombozytenwerte in einem Steady State unter der Behandlung ausgewertet werden. Bei 42 Patienten standen entweder keine Werte zur Verfügung, oder die Patienten waren noch in der Einstellung auf ein Medikament und hatten noch keinen Steady State erreicht. Der Median lag bei 444 G/l, das Minimum war 150 G/l, das Maximum 780 G/l (Standardabweichung 133,5).

63 Patienten (50,4%) waren auf normale Thrombozytenwerte <450 G/l eingestellt, 52 Patienten (41,6%) hatten ihren Thrombozytenwert unter Therapie im Bereich von 450 G/l bis 650 G/l, und 10 Patienten (8,0%) hatten unter Therapie Werte >650 G/l.

3.3.5. Nebenwirkungen der Therapie

3.3.5.1. *Hydroxyurea*

67 Patienten (50,4%), die im Verlauf Ihrer Erkrankung mit HU behandelt wurden, zeigten Nebenwirkungen. So bekamen 25 Patienten (37,3%) eine Anämie und 4 Patienten (6%) eine Leukopenie. Unter Nebenwirkungen, die Haut, Schleimhaut und Haar betreffen, z.B. Erytheme, Aphten oder Haarausfall, litten 15 Patienten (22,4%). Ein Hauttumor (hier ein Basaliom) bekam 1 Patient (1,5%). An weiteren Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Inappetenz, Juckreiz oder Durchfall litten im Verlauf 42 Patienten (62,7%), teilweise allerdings nur bei Therapiebeginn. Im weiteren Verlauf der Behandlung ließen die Nebenwirkungen meist nach.

Ohne Nebenwirkungen vertrugen 66 der 133 Patienten (49,6%) die Gabe von Hydroxyharnstoff.

3.3.5.2. *Anagrelide*

21 Patienten (50%) der Patienten, die zu einem Zeitpunkt der Erkrankung Anagrelide bekommen haben, litten im Verlauf dieser Therapie an Nebenwirkungen. Diese Nebenwirkungen waren neben Kopfschmerzen (9) und Abgeschlagenheit/Unkonzentriertheit (3) auch Herzrasen oder Herz-Rhythmusstörungen (8). Des Weiteren traten vereinzelt Ödemneigung (2), Juckreiz (1), Schlafstörungen (1), vermehrte Müdigkeit (3) und Magenbeschwerden (2) auf. Bei einem Patienten trat eine Leberwerterhöhung auf. Ebenso hatten 21 Patienten (50%) keine Nebenwirkungen unter Anagrelide. Bei 7 Patienten war die Anagrelide-Therapie ineffektiv oder unwirksam.

3.3.5.3. Interferon Alpha

Die meisten Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie traten bei den Patienten mit einer Interferon-Alpha-Therapie auf. Hier hatten 13 von 15 Patienten (86,7%) Beschwerden in Form von Kopfschmerzen (2), Depressionen (4), Müdigkeit (2), Nervosität und Aggressivität (2), Haarausfall (2), Juckreiz (2), Myalgien (3), Schüttelfrost und Fieber (2), Potenzstörung (1) oder Durchfall (2). In einem Fall kam es zu einer Transaminasenerhöhung, in einem weiteren Fall zu einer INF-induzierten Hepatitis. Nur 2 Patienten tolerierten die Gabe von Interferon ohne Nebenwirkungen.

3.3.5.4. ASS

Von den 65 Patienten, die im Verlaufe ihrer Erkrankung ASS einnahmen, zeigten nur 10 (15,4%) Nebenwirkungen. Diese betrafen alle den Magendarmtrakt: GI-Blutungen, Sodbrennen, Ulcus duodeni oder Gastritiden. Bei 55 Patienten (84,6%) waren keinerlei Nebenwirkungen unter ASS eruierbar oder bekannt.

3.4. Thrombembolische oder hämorrhagische Komplikationen

Komplikationen im Verlauf der Erkrankung vor oder nach Diagnose traten bei 72 Patienten (38%) in irgendeiner Form und zu irgendeinem Zeitpunkt vor oder nach Diagnosestellung auf. 117 Patienten (62%) blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum vor und nach Diagnosestellung komplikationsfrei.

Abb. 6: Anzahl der Patienten mit Komplikationen vor und nach Diagnosestellung (n=189)

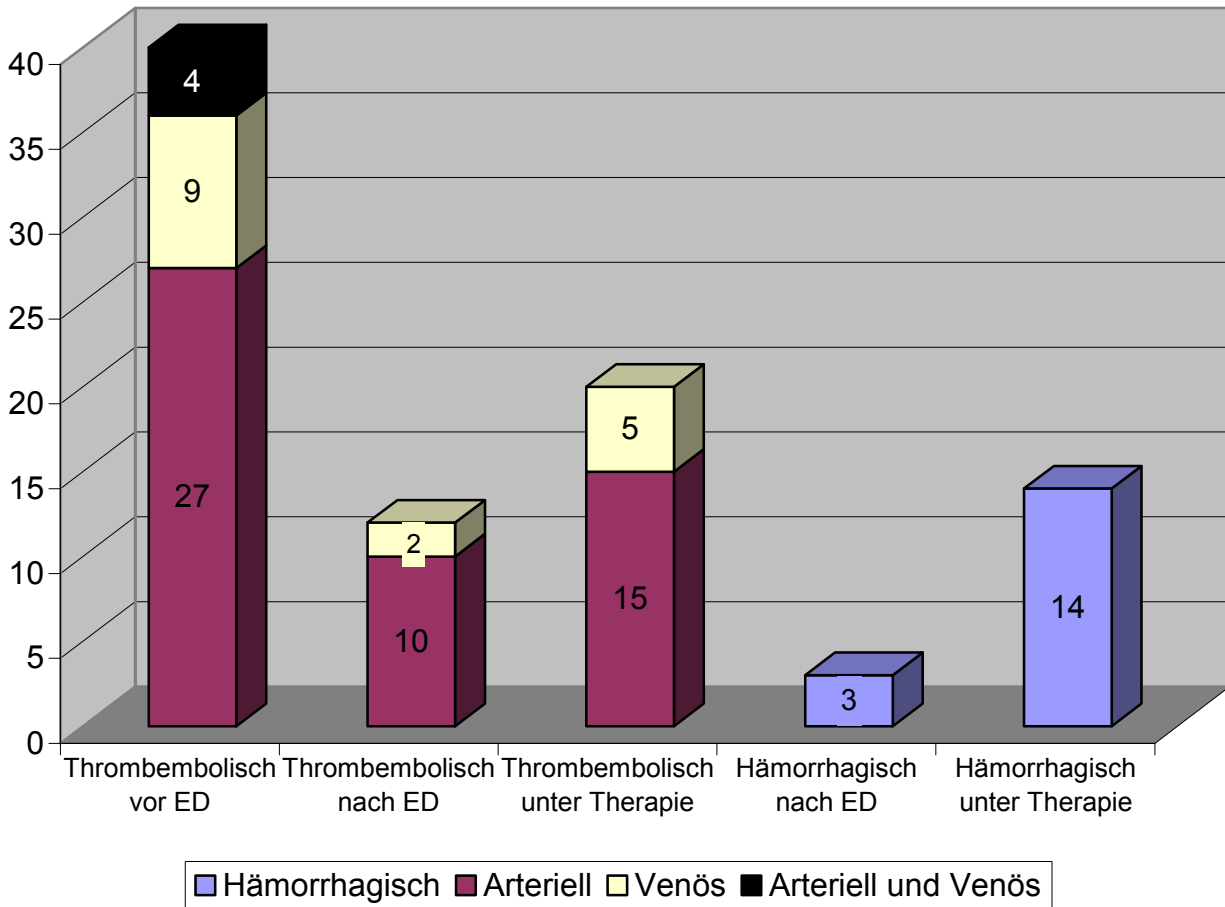


Abb. 7: Anzahl der Patienten mit und ohne Komplikationen (n=189)

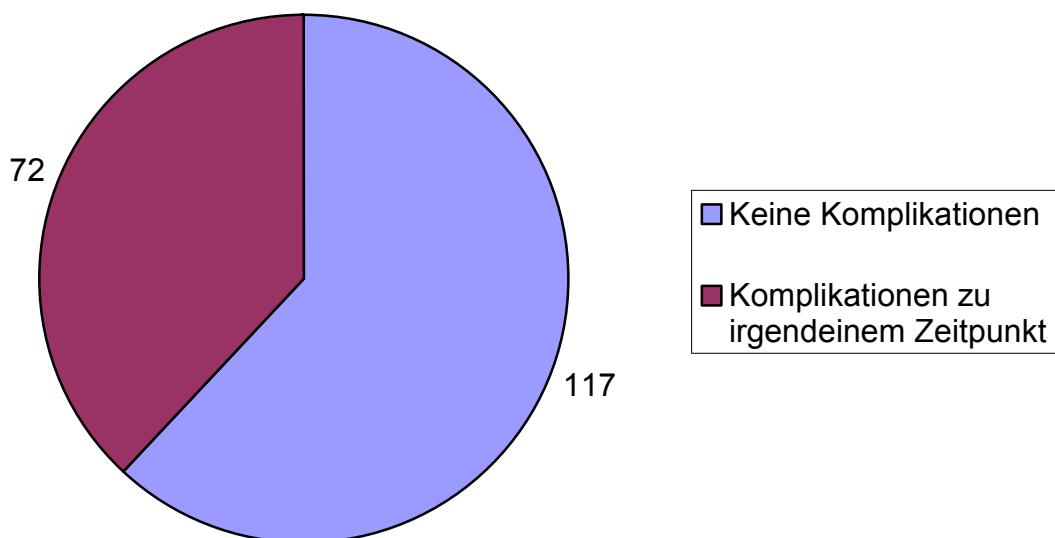
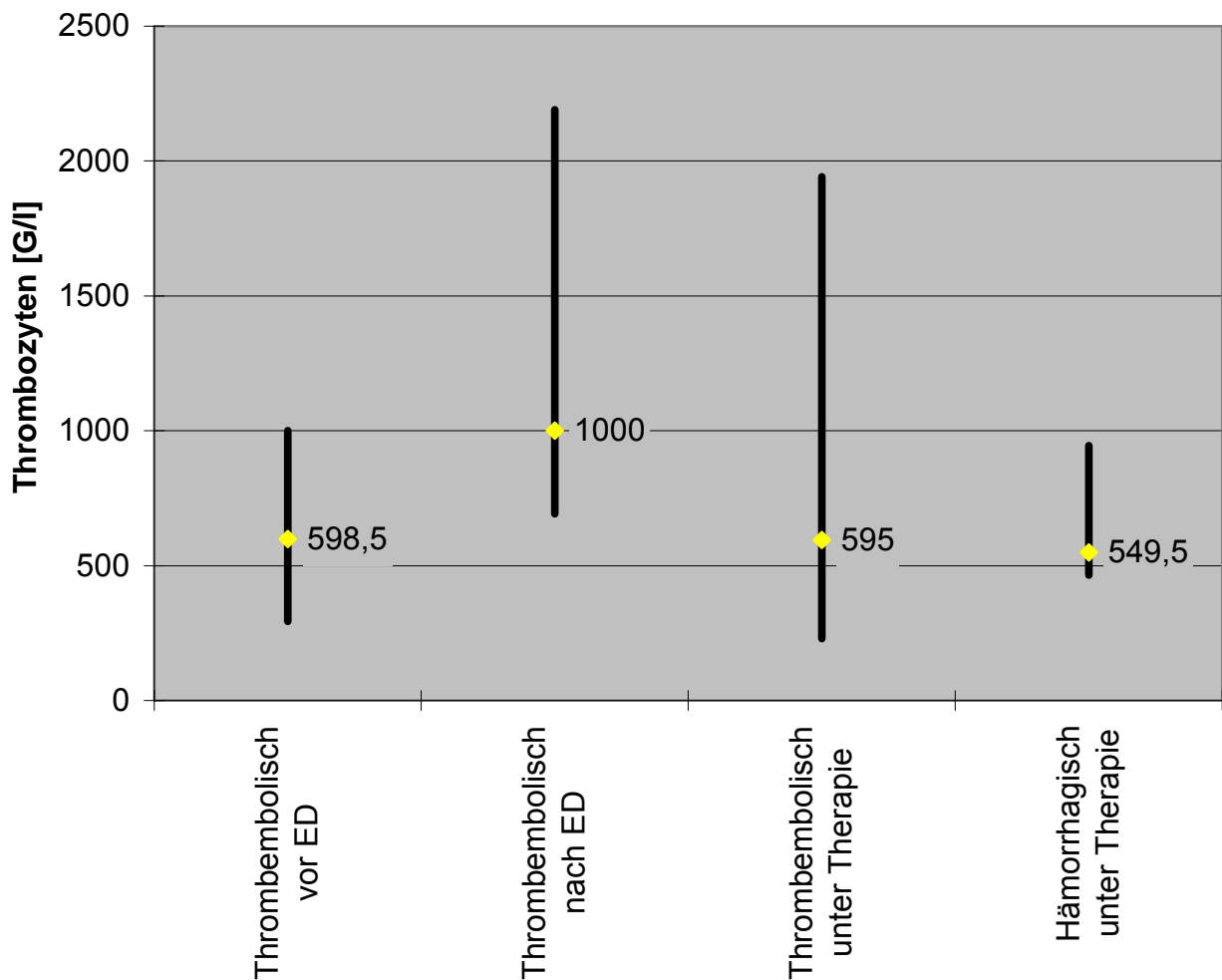


Abb. 8: Thrombozytenwerte bei Auftreten von Komplikationen



3.4.1. Komplikationen vor Diagnose

139 Patienten (73,5%) waren vor Diagnosestellung komplikationsfrei, bei 10 Patienten (5,3%) konnten hier keine Angaben erhoben werden.

Nur 40 Patienten (21,2%) hatten vor der Diagnosestellung einer ET eine thrombembolische Komplikation. Diese war bei 27 Patienten (67,5%) arteriell (z.B. Apoplex, Herzinfarkt oder Fehlgeburten/Plazentainfarkt) und bei 9 Patienten (22,5%) venös (z.B. Lungenembolie oder Beinvenenthrombosen). Weitere 4 Patienten (10%) hatten sowohl arterielle als auch venöse thrombembolische Komplikationen.

Nur bei 7 Patienten konnte der bei Auftreten der Komplikation bestehende Thrombozytenwert eruiert werden. Dieser lag im Median bei 598,5 G/l, das Maximum

war 1.000 G/l, das Minimum 294 G/l. Bei den übrigen 33 Patienten gab es hierzu keine Angaben.

3.4.2. Komplikationen nach Diagnose und vor Therapiebeginn

Nach der Diagnosestellung und vor Therapiebeginn traten bei 12 Patienten (6,3%) thrombembolische und bei 3 Patienten (1,6%) hämorrhagische Komplikationen auf. Ein Patient erlitt sowohl eine thrombembolische als auch eine hämorrhagische Komplikation. 175 Patienten (92,6%) blieben nach Diagnosestellung ohne Komplikationen im Zeitraum ohne Therapie.

Die thrombembolischen Komplikationen waren bei 10 Patienten (83,3%) arterieller und bei 2 Patienten (16,7%) venöser Genese. Bei 7 Patienten konnte der dabei bestehende Thrombozytenwert ermittelt werden. Dieser betrug im Median 1.000 G/l, das Maximum war 2.190 G/l, das Minimum 692 G/l.

Die hämorrhagischen Komplikationen waren bei einem Patienten vermehrtes Nasenbluten und bei 2 Patienten eine GI-Blutung. Zu den Thrombozytenwerten gab es hierbei keine Angaben.

3.4.3. Komplikationen unter Therapie

Unter Therapie erlitten 26 Patienten (13,8%) eine thrombembolische oder hämorrhagische Komplikation und weitere 4 Patienten (2,1%) sowohl eine thrombembolische als auch eine hämorrhagische Komplikation. Komplikationsfrei unter Therapie oder ohne weitere Angabe zu möglichen Komplikationen blieben 159 Patienten (84,1%).

Eine thrombembolische Komplikation unter Therapie erlitten 20 Patienten (12%). 141 Patienten (84,4%) hatten keine Thrombembolie, bei 6 Patienten (3,6%) konnten hierzu keine Daten erhoben werden.

15 Patienten (75%) erlitten eine arterielle Komplikation (TIA, Apoplex), 5 Patienten (25%) eine venöse Komplikation (Lungenembolie, Beinvenenthrombose). Ein Patient ist an einer Lungenembolie verstorben.

Der mediane Thrombozytenwert lag bei diesen Komplikationen bei 595 G/l, das Maximum betrug 1.941 G/l, das Minimum 230 G/l.

14 Patienten (8,4%) erlitten unter Therapie eine hämorrhagische Komplikation. Diese waren vor allem Nasenbluten oder andere GI-Blutungen. In einem Fall kam es zu verlängertem Nachbluten nach einer Hysterektomie, bei einem weiteren Fall zu einer Einblutung in eine Milzzyste. Ein Patient litt an vermehrten Hämatomen, bei einem weiteren Patienten konnte eine Blutungsquelle bei unklarem Hb-Abfall nicht ermittelt werden.

Zu den Thrombozytenwerten gab es nur 4 Angaben. Der Median betrug 549,5 G/l, das Maximum betrug 945 G/l, das Minimum betrug 465 G/l. Bei 10 Patienten lagen keine Angaben über den Thrombozytenwert zum Komplikationszeitpunkt vor.

3.4.4. Komplikationen vor und nach Diagnose

Von den 40 Patienten, die vor der Erstdiagnose eine thrombembolische Komplikation hatten, bekamen 9 (22,5%) noch nach dieser Erstdiagnose eine weitere Komplikation. Hiervon hatte ein Patient nach der Erstdiagnose sowohl eine hämorrhagische als auch thrombembolische Komplikation vor Einleitung einer Therapie, und ein weiterer Patient erlitt eine hämorrhagische und thrombembolische Komplikation nach Einleitung einer Therapie. Im Weiteren hatte ein Patient eine hämorrhagische Komplikation vor Einleitung der Therapie und ein Patient nach Einleitung einer Therapie. Die letzten 5 Patienten hatten eine weitere thrombembolische Komplikation nach der Erstdiagnose unter Therapie.

31 Patienten hatten nur vor, 32 Patienten nur nach der Erstdiagnose eine Komplikation. 117 Patienten (61,9%) hatten zu keinem Zeitpunkt vor oder nach der Diagnosestellung eine thrombembolische oder hämorrhagische Komplikation.

3.4.5. Komplikationen bei Schwangeren

Nur bei zwei Patientinnen ist vor oder nach Diagnosestellung eine Komplikation im Bezug auf eine Schwangerschaft bekannt. Bei einer Patientin waren ca. 5 Jahre vor Diagnosestellung im Alter von 24 Jahren eine Totgeburt bei einem Thrombozyten-

wert von 294 G/l und eine Fehlgeburt bei einem Thrombozytenwert von 630 G/l aufgetreten. Sie erlitt später auch unter Therapie noch eine Thrombembolie. Eine weitere Patientin erlitt ca. 3 Jahre nach Diagnosestellung unter der Therapie mit Litalir im Alter von 36 Jahren einen Spontanabort (Thrombozytenwert 569 G/l). Sie hatte vorher schon vor Diagnosestellung einen Arterienverschluss erlitten. Angaben bezüglich komplikationslos verlaufener Schwangerschaften konnten leider nicht erhoben werden.

3.4.6. Bluttransfusionen

174 Patienten (92,1%) benötigten im Verlauf Ihrer Erkrankung im Beobachtungszeitraum keine Bluttransfusion, bei 4 Patienten lagen hierzu keine Angaben vor.

8 Patienten (4,2%) benötigten einmalig oder mehrfach, aber nicht kontinuierlich bzw. Nicht länger als 2 Monate Bluttransfusionen. Die Gründe waren unter anderem eine Operation, eine Aplasie, eine Panzytopenie, eine Anämie unter der Therapie mit HU bzw. eine Ösophagusvarizenblutung. Von diesen Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum 2 Patienten.

Nur 3 Patienten (1,6%) benötigten über einen längeren Zeitraum regelmäßige Bluttransfusionen. Im Median lag die Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate bei 4 Stück pro Monat. Ein Patient erhielt über 31 Monate kontinuierlich Transfusionen, bei den beiden anderen konnte die genaue Therapiedauer nicht ermittelt werden. Alle drei Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben.

3.5. Überleben

3.5.1. Beobachtungszeitraum und Überleben

Der Beobachtungszeitraum seit Stellung der Diagnose betrug im Median 37 Monate, bei einem Minimum von 1 Monat und einem Maximum von 309 Monaten (Standardabweichung 42,9). Im Beobachtungszeitraum verstarben 7 Patienten (3,7%), davon 1 Patient an einer Lungen-Embolie, 1 Patient an einer Komorbidität

(Miliartuberkulose mit Herz-Kreislauf-Versagen), bei 5 Patienten war die Ursache unbekannt. Ein Patient verstarb im Krankenhaus, 2 Patienten starben zu Hause, bei 4 Patienten konnte der Sterbeort nicht ermittelt werden.

182 Patienten (96,3%) lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes noch.

3.5.2. Hospitalisierungen

Bei 49 Patienten (25,9%) konnte im Verlauf der Erkrankung ein Krankenhausaufenthalt ermittelt werden. Hierbei waren 11 Aufenthalte (19,6%) auf eine Blutung und 10 Aufenthalte (17,9%) auf eine Thrombose zurückzuführen. 31 Aufenthalte (55,4%) waren in einer Komorbidität und 4 Hospitalisierungen (7,1%) in sozialen Problemen begründet.

Bei 135 Patienten (71,4%) war keine Hospitalisierung erfolgt, keine Daten hierzu gab es bei 5 Patienten (2,6%).

3.5.3. Transformationen

Nur 6 Patienten (3,2%) machten im Verlauf Ihrer Erkrankung eine Transformation durch. Ein Patient entwickelte aus der ET fraglich eine P.vera, bei 4 Patienten musste die Diagnose der ET in eine Osteomyelofibrose geändert werden, und die Diagnose einer Osteomyelofibrose wurde bei einem Patienten in eine ET umklassifiziert. Eine Akute Myeloische Leukämie (AML) trat bei keinem Patienten auf.

4. Kurze Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die Auswertung der erhobenen Daten (n=189) hat zu folgenden Ergebnissen geführt:

- Mittleres Alter bei Erstdiagnose 61 Jahre.
- Geschlechtsverhältnis (F:M) 2:1.
- Bei 126 der 189 Patienten war eine Thrombozythämie vor Erstdiagnose seit im Median 17,5 Monaten bekannt.
- Von 88 durchgeführten Chromosomenanalysen waren 6 (6,8%) auffällig.
- Der mediane Thrombozytenwert bei Erstdiagnose lag bei 870,5 G/l. 44 Patienten hatten Werte >1.000 G/l, 110 Patienten 600 – 1.000 G/l, 12 Patient 450 – 650 G/l und 2 Patienten <450 G/l.
- Komplikationen vor oder nach Diagnose traten bei 72 Patienten (38,1%) auf.
- Vor Diagnose erlitten 27 Patienten eine arterielle, 9 Patienten eine venöse und 4 Patienten sowohl eine arterielle als auch venöse thrombembolische Komplikation
- Nach Diagnose, aber ohne Therapie erlitten 10 Patienten eine arterielle und 2 Patienten eine venöse thrombembolische Komplikation.
- Unter Therapie erlitten 15 Patienten eine arterielle und 5 Patienten eine venöse thrombembolische Komplikation. 14 Patienten erlitten eine hämorrhagische Komplikation. Hiervon erlitten 4 Patienten sowohl eine hämorrhagische als auch eine thrombembolische Komplikation.
- Es fand sich keine strenge Korrelation zwischen dem Auftreten von thrombembolischen Komplikationen und der Höhe der Thrombozytenzahlen bei Eintreten der Komplikation.
- Nebenwirkungen der Therapie traten bei 67 von 133 Patienten (50,4%) auf, die mit HU behandelt wurden. Ebenso litten 23 von 42 Patienten (54,8%), die Anagrelide bekamen, an Nebenwirkungen. Bei der Behandlung mit INF-Alpha litten 13 von 15 Patienten (86,7%), und bei der Behandlung mit ASS litten 10 von 55 Patienten (15,4%) an Nebenwirkungen.
- 7 von 189 Patienten sind im Verlauf des Auswertungszeitraumes verstorben.
- Der mediane Überlebenszeitraum der Patienten betrug 37 Monate.

5. Diskussion

Die Essentielle Thrombozythämie ist neben der CML die wohl zunehmend häufigste Form des myeloproliferativen Syndroms. Ihre Inzidenz hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Immer mehr, vor allem auch symptomlose, Patienten werden in Zukunft durch Routineuntersuchungen diagnostiziert werden.

5.1. Erstdiagnose

5.1.1. Alter und Geschlecht

Die aus dieser Studie hervorgegangenen Ergebnisse für das Alter bei Erstdiagnose und die Geschlechterverteilung lassen sich gut in die Ergebnisse aus der Literatur einordnen. Das Alter bei Erstdiagnose dieser Studie liegt mit 61 Jahren im Rahmen der anderen Studien (48,5 – 72 Jahre). Der Anteil an Frauen ist in der vorliegenden Studie höher als in den ausgewählten Studien aus der Literatur. Dieses liegt vor allem an dem überdurchschnittlich hohen Frauenanteil bei den Kölner Patienten (3,64:1), wobei hierfür die Ursache unbekannt ist. Vergleicht man nur die Zahlen der Koblenzer (1,59:1) und Saarbrücker Patienten (1,75:1), so liegen auch diese Zahlen der Geschlechterverteilung im Rahmen der aus der Literatur ausgewählten Vergleichsstudien (s.a. Tab. 3, S.59).

5.1.2. Blutbild bei Erstdiagnose

Der Thrombozytenwert dieser Studie lag im Median bei 870,5 G/l. Dieses ist niedriger als in Vergleichsstudien (s.a. Tab. 3, S.59), wo Werte von 885 bis 1.461 G/l im Mittel angegeben wurde. Dieses mag zum einen an den Einschlusskriterien zu den Studien liegen (Zulassung erst ab einem Thrombozytenwert größer 600 G/l oder 1.000 G/l), zum anderen aber auch an der immer früheren Diagnosestellung schon bei niedrigeren Thrombozytenwerten.

Auch der Medianwert für Hämoglobin von 14,2 g/dl liegt im Bereich von anderen Studien (13,0 – 15,0 g/dl), wobei die meisten Studien Werte im Bereich von 13,0 g/dl

bis 14,0 g/dl zeigten. Nur bei einer Studie gab es einen Hb-Wert von 15,0 g/dl. Der im Vergleich zu den meisten anderen Studien in unserer Studie leicht höhere Hb-Wert liegt vor allem an den Ausschlusskriterien der anderen Studien, die Patienten mit erhöhten Hb-Werten ausschlossen. In der vorliegenden Studie gibt es keine Ausschlusskriterien dieser Art. So wurden auch 5 Frauen (4,9% von 102 Patientinnen mit diesbezüglich auswertbaren Daten) mit Hb-Werten zwischen 16,5 – 18,2 g/dl in die Auswertung aufgenommen wurden, da sie klinisch und morphologisch das Bild der ET zeigten, auch wenn sie nach den derzeitigen Kriterien der WHO nicht in die Gruppe der ET einzuordnen sind, sondern eher als P.Vera zu klassifizieren wären.

Der Anteil der Patienten, die eine Leukozytose bei Erstdiagnose aufwiesen (37,4%), ist mit denen aus der Literatur vergleichbar. So hatten bei der Studie von Jantunen von 170 Patienten 32% eine Leukozytose [Jantunen et al., 1990]. Auch der ermittelte Medianwert von 9,2 G/l entspricht anderen Studienergebnissen z.B. Cortelazzo mit 9,8 G/l [Cortelazzo et al., 1990].

5.1.3. Chromosomenanalyse

Zum Ausschluss einer CML mit Philadelphia-Chromosom oder BCR/ABL-Fusionsgen oder eines myelodysplastischen Syndroms kann eine Chromosomenanalyse gemacht werden. Der ET liegt kein Chromosomendefekt zugrunde. Dennoch können einzelne cytogenetische Anomalien, die weder der CML noch dem MDS zuzuordnen sind, auftreten. So waren in verschiedenen Studien 0 - 11,8% der Analysen auffällig, in einer Studie von Colombi et al. (1991) sogar 25% (n=48). Die größte diesbezüglich ausgewertete Studie mit insgesamt 2.316 Patienten zeigte einen Wert von 6% an cytogenetischen Auffälligkeiten [Gugliotta et al., 1997] (s.a. Tab. 1, S.58). Diese Zahl ist vergleichbar mit der in dieser Studie erhobenen Anzahl von 6,8%. Da bei immer mehr Patienten die Diagnose der ET gestellt wird und damit auch immer häufiger Chromosomenanalysen durchgeführt werden, wird die Anzahl der chromosomalen Auffälligkeiten sicher noch weiter ansteigen.

5.2. Therapie

Noch immer steht Hydroxyurea als Mittel der Wahl zur cyto reduktiven Therapie vorne. Anagrelide wird, obwohl in Deutschland noch nicht zugelassen, immer häufiger eingesetzt. Alkylantien oder Radiophosphor sind nur noch als letzte Möglichkeit bei ansonsten therapierefraktären Patienten einzusetzen. ASS hat als unterstützende aggregationshemmende Therapie ebenso einen festen Platz in den Therapieschemata.

5.2.1. Therapieoptionen

Unter den thrombozytensenkenden Medikamenten ist Hydroxyharnstoff noch immer das am häufigsten verordnete Medikament. Dagegen sind vor allem Therapien mit Alkylantien und Radiophosphor deutlich rückläufig. Auch INF- α wird nicht mehr so häufig zur Therapie genutzt, wie frühere Zahlen zeigen. Dagegen ist Anagrelide als das am kürzesten zugelassene Medikament von zunehmender Bedeutung. Einige zurückliegende Studien hatten noch keine Behandlungen mit diesem Medikament aufgezeigt. Bisher hatte nur die Studie von Mesa [Mesa et al., 1999] einen Anteil von Patienten, die Anagrelide bekamen, aufgeführt (ausgenommen reine Studien zur Anagrelide-Therapie). Solange die Zulassung von Anagrelide in Deutschland noch nicht abgeschlossen ist, werden hier sicher einige Ärzte dieses Medikament auch weiterhin nicht verschreiben. Dennoch zeigt sich jetzt schon ein Anteil von insgesamt 22,2% Patienten in dieser Studie, wobei hier der größte Part von Koblenzer Patienten gebildet wird, von denen 41% bereits Anagrelide bekommen oder bekommen haben. ASS wird im Vergleich zu anderen Studien bei dem untersuchten Patientengut deutlich weniger eingesetzt. Das Hauptbehandlungsziel ist also eindeutig die Thrombozytenreduktion, weniger die Thrombozytenaggregationshemmung. Aber auch hier sind in unserer Studie signifikante Unterschiede in den verschiedenen Praxen deutlich geworden. So differiert der Anteil an Patienten, die ASS erhalten, in dieser Studie zwischen 19% und 65%, während in anderen Studien sogar über 80% der Patienten aggregationshemmend behandelt werden(s.a. Tab. 6, S.62).

Zusammengefasst ergeben sich für die verschiedenen Behandlungsoptionen folgende Schlüsse:

5.2.1.1. Radiophosphor

Aufgrund des leukämischen Risikos der Therapie mit Radiophosphor ist diese heute nur noch bei älteren Patienten, bei denen keine andere Therapie ausreichende Wirkung zeigt, angemessen.

5.2.1.2. Alkylantien

Auch die Therapieoption mit Alkylantien sollte auf Grund des leukämischen Risikos nur älteren Patienten oder Patienten, die refraktär gegenüber den anderen Therapiemöglichkeiten sind, angeboten werden.

5.2.1.3. Hydroxyurea

Aufgrund der schnellen und guten Steuerbarkeit und der relativ niedrigen Kosten ist Hydroxyharnstoff derzeit das häufigste Medikament zur Behandlung der ET. Das Risiko einer leukämischen Transformation muss allerdings in Langzeitstudien noch genauer untersucht werden. Ob und inwieweit Anagrelide, das in Deutschland noch nicht zugelassen ist, HU als First-Line-Therapie ablösen kann, wird sich mit der Zeit zeigen. Auch das HU unselektiv auf alle drei hämatopoetischen Zellreihen wirkt und damit insbesondere bei älteren Patienten eine erhöhte Anämiegefahr besteht, sollte bei der Therapieentscheidung beachtet werden.

5.2.1.4. Interferon-Alpha

Auf Grund der hohen Kosten, der Darreichungsform und der häufigen Nebenwirkungen ist dieses Medikament kein Mittel der Wahl zur Behandlung einer ET. Jedoch ist es eine gute Alternative für Patienten, bei denen HU oder Anagrelide nicht den entsprechenden Erfolg in der Behandlung bringen. Ebenso kann es in der Behandlung von schwangeren Patientinnen oder jüngeren Frauen mit Kinderwunsch eingesetzt werden.

5.2.1.5. Anagrelide

Gerade in der Langzeitbehandlung vor allem jüngerer Patienten, die eine zytoreduktive Therapie benötigen, wird Anagrelide von verschiedenen Autoren

empfohlen [Spencer und Brogden, 1994; Burkhard et al., 1998; Michiels, 1999]. Insbesondere die selektive Wirkung der Anagrelide auf die Thrombozytenproduktion im Vergleich zum unselektiveren HU machen es eigentlich zum Mittel der Wahl in der Behandlung der ET. Bei den noch höheren Kosten des Medikamentes und der noch fehlenden Zulassung in Deutschland, wird sich erst mit der Zeit zeigen, ob Anagrelide HU als First-Line-Therapie der ET ablösen kann.

5.2.1.6. ASS

ASS sollte zur Behandlung von mikrozirkulatorischen Komplikationen, also vor allem der Erythromelalgie, eingesetzt werden. Eventuell sollte es auch niedrig dosiert (z.B. ASS 100) in der niedrigen Risikogruppe gegeben werden. Auch bei schwangeren Patientinnen ist ASS eine Behandlungsoption. Kontraindiziert ist es bei bekannter Blutungsneigung, Magen-Darm-Ulzera, stattgefundenen hämorrhagischen Komplikationen oder bei Thrombozytenwerten >1.500 G/l aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos.

5.2.1.7. Thrombozytapherese

Eine Dauerbehandlung der ET mit Thrombozytapheresen ist aufgrund des hohen Zeitaufwandes und der Praktikabilität nicht sinnvoll.

5.2.1.8. Beobachtung

Die reine Beobachtung von Patienten mit bekannter ET ist nur für bislang asymptomatische Patienten mit nur geringfügig erhöhten Thrombozytenwerten und ohne weitere Risikofaktoren empfehlenswert. Das Blutbild sollte dabei vom Hausarzt oder Hämatonkologen in regelmäßigen kürzeren Abständen (z.B. alle 3 Monate) kontrolliert werden. Eine sofortige Vorstellung beim Hämatonkologen und die Einleitung einer Behandlung sind bei einem starken Anstieg der Thrombozytenwerte oder bei Komplikationen erforderlich.

5.2.2. Dosierungen

Ein Vergleich mit Dosierungen in anderen Studien kann nicht gezogen werden, da die Dosierung individuell auf den Patienten angepasst werden muss. Hierzu sollten

regelmäßige Blutbildkontrollen, vor allem in der Einstellungsphase, als auch die Berücksichtigung der auftretenden und möglichen Nebenwirkungen zur Dosisfindung beitragen. Die ausgewerteten mittleren Dosierungen lagen alle im Bereich der durchschnittlichen Erhaltungsdosierungen aus den entsprechenden Literaturangaben (vgl. Kap. 1.2.6. Seite 15 und Kap. 3.3.2., Seite 35).

5.2.3. Nebenwirkungen

Ein Vergleich der medikamentösen Nebenwirkungen von ASS, INF oder HU ist bei den kleinen Behandlungszahlen in unserer Studie nicht sinnvoll, vor allem, da diese Medikamente schon lange im Einsatz sind und entsprechende Erfahrungen bei sehr vielen Patienten bestehen. Auch bei Radiophosphor oder Alkylantien ist eine Auswertung der aufgetretenen Begleiterscheinungen bei den kleinen Behandlungszahlen nicht angezeigt, zumal im Hinblick darauf, dass diese Medikamente heute nicht mehr in dem Rahmen eingesetzt werden wie vor 30 Jahren. Da Anagrelide noch nicht so lange auf dem Markt ist wie die anderen Medikamente, sind hier künftig sicher noch weitere Auswertungen und Fallzahlen sinnvoll.

5.2.3.1. *Anagrelide*

Im Verlauf der Therapie der ET mit Anagrelide traten bei den von uns beobachteten Patienten keine besonderen Nebenwirkungen auf. Alle beobachteten Nebenwirkungen wie Herzstolpern oder Kopfschmerzen sind in vergleichbarer Häufigkeit auch in anderen Studien, teilweise mit deutlich mehr behandelten Patienten, beobachtet und beschrieben worden (s.a. Tab. 7, S.63). So traten in einer Studie der PVSG mit 577 behandelten Patienten, allerdings nicht nur ET-Erkrankten, bei 36,2% der Patienten Herzstolpern oder Palpitationen, im Vergleich zu 38,1% in unserer Studie auf. Auch die Anzahl der Patienten, die an Nebenwirkungen leiden, 50% der Patienten in unserer Studie, die Anagrelide eingenommen haben oder einnehmen, ist in anderen Studien ähnlich groß, z.B. ca. 50% bei Petrides et al. (1997) mit 551 Patienten. Eine Transformation in eine AML ist in unserer Studie, wie bislang auch in den anderen Studien, nicht aufgefallen. Ob Anagrelide ein

leukämisches Risiko besitzt kann aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer aber noch nicht sicher ausgeschlossen werden.

5.2.4. Kostenfrage der Therapien

Auch die Kosten der zu wählenden Therapieform und insbesondere des Medikamentes müssen in die Wahl der anzuwendenden Therapie einbezogen werden. Eine Übersicht ist in Tab. 10 auf Seite 66 zu finden. Die günstigste Therapie ist die alleinige Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS mit Tageskosten von 0,03 €. Bei den zytoreduktiven Therapien ist Hydroxyurea mit 4,19 € pro Tag die kostengünstigste Therapie. Deutlich teurer sind die Therapien mit INF- α mit 19,00 € und Anagrelide mit Kosten von 23,26 € pro Tag (alle Werte bezogen auf die durchschnittliche Dosierung des jeweiligen Medikamentes). Die inzwischen nur noch selten angewendeten Alkylantien sind keine Standardtherapie mehr und deshalb hier nicht berücksichtigt.

Neben den Kosten dürfen aber auch die Nebenwirkungen und Vorteile der einzelnen Medikamente sowie die Folgekosten, zum Beispiel durch eine mögliche Transformation der ET in eine AML unter Radiophosphor und Alkylantien, aber auch unter HU, nicht außer Acht gelassen werden.

5.3. Thrombembolische oder hämorrhagische Komplikationen

5.3.1. Komplikationen vor Diagnose

Die Komplikationsrate vor oder bei Erstdiagnose wird in der Literatur sehr unterschiedlich wiedergegeben. So reicht die Spannweite bei thrombembolischen Komplikationen in den unterschiedlichen Studien von 11% bis 84%, wobei die meisten im Bereich von 15% bis 28% liegen (s.a. Tab. 4, S.60). Auch in der vorliegenden Arbeit liegt der Wert in diesem Bereich bei 21,2%. Wie auch in anderen Studien ist der Anteil der arteriellen Komplikationen dabei höher als der venösen. In der hier vorgelegten Untersuchung sind 70,4% der Komplikationen arterieller Natur. Andere Studien geben hierfür Werte zwischen 73% und 90% an.

Auch die Anzahl asymptomatischer Patienten bei Erstdiagnose wird in der Literatur sehr unterschiedlich wiedergegeben. So konnten Zahlen von 12% bis 86% gefunden werden. Das hier erarbeitete Material ist mit 73,5% im oberen Anteil angesiedelt. Die große Spannbreite der Zahlen mag vor allem an unterschiedlichem Anamneseverhalten liegen. Des Weiteren werden auch immer mehr Patienten zufällig bei einer routinemäßigen Blutbildkontrolle erstdiagnostiziert, bevor sie Komplikationen entwickeln konnten, so dass die Anzahl der bei Erstdiagnose asymptomatischen Patienten immer weiter steigen wird.

5.3.2. Komplikationen nach Diagnose

Auch die Anzahl der Patienten mit thrombotischen oder hämorrhagischen Komplikationen wird in der Literatur sehr unterschiedlich wiedergegeben. So schwanken die Zahlen für thrombembolische Komplikationen zwischen 10,6% und 43,8%, der Anteil der arteriellen Komplikationen liegt dabei zwischen 62,5% und 86,3% (s.a. Tab. 5, S.61). Die Anzahl der Patienten mit thrombembolischen Komplikationen nach Diagnosestellung in unserer Studie liegt mit 16,9% verglichen mit anderen Studien im unteren Bereich. Der Anteil der arteriellen thrombembolischen Komplikationen ist mit 78,1% vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien. Auch die Häufigkeit von hämorrhagischen Komplikationen in unserer Studie mit 9% liegt im Bereich von anderen Studien mit 0,7% bis 20%. Eine Tendenz der Zu- oder Abnahme der Häufigkeit von Komplikationen im Vergleich mit anderen Studien ist nicht eindeutig zu erkennen.

5.3.3. Thrombozytenwerte bei Komplikationen

Die Thrombozytenwerte bei Auftreten der Komplikationen waren in unserer Studie sehr different. So traten sowohl thrombembolische Komplikationen bei Thrombozytenwerten von mehr als 2.000 G/l aber auch bei Werten von 230 G/l, also im Normbereich, auf. Auch bei den hämorrhagischen Komplikationen waren die Werte im Bereich von 465 bis 945 G/l sehr different. Ähnliche Daten wurden auch in anderen Studien erhoben. So schwankten die Werte in einer Studie von Colombi et

al (1991) beim Auftreten von thrombembolischen Komplikationen von 260 bis 1.000 G/l. Bei den hämorrhagischen Komplikationen lagen die Werte bei 400 bis 1.800 G/l. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen und der Höhe der dabei vorliegenden Thrombozytenwerte konnte nicht gefunden werden. Dennoch sollte das Therapieziel zur Behandlung der ET die Verminderung bzw. Normalisierung der Thrombozytenwerte sein.

5.3.4. Komplikationen bei Schwangeren

In der Literatur finden sich nur wenige Hinweise zur Behandlung schwangerer Patientinnen mit einer ET. Die am häufigsten aufgetretenen Komplikationen waren ein Spontanabort im ersten Trimester der Schwangerschaft. Ein Zusammenhang mit der Höhe der Thrombozytenwerte konnte nicht festgestellt werden. Auch bei den beiden Patientinnen in unserer Studie, die einen Spontanabort bzw. eine Tot- und Fehlgeburt erlitten hatten, waren die Thrombozytenwerte mit 1.000 G/l bzw. 630 G/l und 294 G/l sehr different.

Die Therapie der ET von schwangeren Patientinnen mit teratogenen Medikamenten wie Hydroxyurea, Alkylantien wie Busulfan, Melphalan und Chlorambucil sowie mit Radiophosphor ist kontraindiziert. Über Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder mögliche teratogene Wirkungen bei bekannter Plazentagängigkeit durch Anagrelide bestehen noch keine Erfahrungen. Hier besteht weiterhin Forschungsbedarf, vor allem weil immer mehr jüngere Patientinnen mit einer ET diagnostiziert werden, die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft von ET-Patientinnen damit steigt und Anagrelide eine gute Behandlungsoption für diese Patientinnen sein kann.

Eine Behandlung von schwangeren ET-Patientinnen sollte daher individuell im Einzelfall entschieden werden. Bei asymptomatischen Patientinnen wird aktuell ASS, bei symptomatischen Patientinnen INF- α empfohlen, zu Anagrelide kann noch keine Aussage getroffen werden.

5.4. Überleben

5.4.1. Beobachtungszeitraum und Überleben

Ein Vergleich des Beobachtungszeitraumes mit anderen Studien ist wenig sinnvoll. Die meisten diesbezüglichen vergleichbaren Studien (s.a. Tab. 8, S.64 und Tab. 9, S.65) sind von größeren Krankenhäusern durchgeführt worden, die auch auf Daten zurückgreifen können, die 20 und mehr Jahre zurückliegen. So wurden in der Studie von Fenaux et al. (1990) Patienten mit Erstdiagnose zwischen 1970 und 1987 berücksichtigt. Auch Gugliotta et al. (1997) betrachten retrospektiv einen Zeitraum von über 20 Jahren (1976 – 1996). In unserer Studie sind zwar auch Patienten mit einem Erstdiagnosezeitraum von 10/76 bis 6/02 erfasst, da jedoch die Praxen erst 1995/97 eröffnet haben, wurden die meisten der Patienten erst danach diagnostiziert. So wurden nur 25 der 189 Patienten (13,2%) vor 1996 erstdiagnostiziert. Der mediane Beobachtungszeitraum von 37 Monate ist noch zu kurz, um diesbezüglich Vergleiche mit anderen Studien ziehen zu können.

5.4.2. Transformation

Das Risiko einer Transformation der ET in eine AML wird, wie einige Studien zeigen, vor allem durch die Therapie mit bestimmten Medikamenten begünstigt. Vor allem bei Radiophosphor und Alkylantien besteht dieses Risiko. So kam es bei 17 von 366 Patienten (4,6%), die oral Radiophosphor erhalten hatten nach im Mittel 8,5 Jahren zu einer Transformation in eine AML. Bei längerer Beobachtungsdauer von über 10 Jahren sogar in 10,3% der Fälle. Kombinationen können dieses Risiko deutlich erhöhen. So liegt das Risiko einer Transformation in eine AML unter alleiniger Therapie mit Busulfan bei 3%, steigt aber auf 17% bei zusätzlicher Behandlung durch weitere cyto-reduktive Maßnahmen, hauptsächlich HU [Sterkers et al., 1998]. Auch Hydroxyharnstoff allein steht im Verdacht, das AML-Risiko zu erhöhen. Bei der Therapie mit Anagrelide sind bislang noch keine Transformationen bekannt geworden.

Die Transformationsrate war vor allem in den älteren Studien als erhöht angegeben (3,3 – 5%). Bei den neueren Studien werden dagegen schon niedrigere Raten

ausgewiesen (0,7 – 2%) (s.a. Tab. 2, S.58). Das mag vor allem an der abnehmenden Anzahl von Patienten liegen, die mit Radiophosphor und Alkylantien behandelt werden. In unserer Studie ist bislang noch kein Fall einer Transformation in eine AML aufgefallen. Zum einen wurden nur einige wenige Patienten mit Radiophosphor (5) und Alkylantien (4) behandelt, zum anderen beträgt die mediane Beobachtungsdauer nur 37 Monate. Da die AML aber auch erst nach längerer Zeit auftreten kann, einige Studien zeigen Werte zwischen 8-10 Jahren, wäre eine erneute Überprüfung unseres Patientenkollektives in ca. 5 Jahren sinnvoll, um hier genauere Aussagen treffen zu können.

6. Zusammenfassung

In einer retrospektiven Untersuchung werden Daten von 189 Patienten mit der Diagnose einer Essentiellen Thrombozythämie aus 3 hämato-onkologischen Schwerpunktpraxen in Koblenz, Saarbrücken und Köln untersucht und ausgewertet. Wie schon aus anderen Studien bekannt, ist der Anteil der weiblichen Patienten größer als der der männlichen Patienten. Das mittlere Diagnosealter mit 61 Jahren ist ebenfalls mit anderen Studien vergleichbar.

Der Thrombozytenwert bei Erstdiagnose ist in der vorliegenden Untersuchung mit 870,5 G/l niedriger als in anderen Studien. Dieses liegt zum einen an den Einschlusskriterien dieser und der anderen Studien, zum anderen wird die ET durch den Einsatz von automatischen Blutanalysegeräten deutlich früher diagnostiziert. Da jetzt auch histomorphologische Kriterien zur Diagnosesicherung in den WHO-Kriterien festgelegt sind, kann und wird die ET schon bei deutlich niedrigeren Thrombozytenwerten diagnostiziert werden.

Die Lebenserwartung der ET-Patienten ist im Vergleich zur Bevölkerung nicht wesentlich vermindert. Das gravierendste Problem dieser Erkrankung sind die thrombembolischen oder hämorrhagischen Komplikationen, die vor oder nach der Erstdiagnose auftreten können. Der größte Teil der Patienten ist jedoch vor oder nach der Diagnosestellung beschwerdefrei.

Es kann hingegen keine strenge Korrelation zwischen dem Auftreten von Komplikationen und der Höhe der Thrombozytenwerte beim Auftreten dieser Komplikation festgestellt werden. Diese traten sowohl bei normalen Thrombozytenwerten, als auch bei deutlich erhöhten Werten auf. Hieraus ergibt sich, dass zusätzliche Faktoren wie Alter, Gefäßstatus oder Begleiterkrankungen das Auftreten von thrombembolischen oder hämorrhagischen Komplikationen beeinflussen müssen.

Aussagen zu einer Transformation in eine AML, eine möglicherweise weitere Komplikation, kann in dieser Studie nicht gemacht werden, da die AML in unserer Untersuchung nicht auftrat. In wie weit das Auftreten einer AML auch mit der Medikamenteneinnahme zusammenhängt, muss in größeren Studien mit einer deutlichen längeren Beobachtungszeit geklärt werden.

Ziel der Therapie ist nicht nur die Senkung der Thrombozytenzahlen auf Normalwerte, sondern vor allem die Vermeidung von thrombembolischen oder

hämorrhagischen Komplikationen. Hierfür steht neben Hydroxyurea inzwischen auch Anagrelide zur Verfügung, wobei die Zulassung dieses Medikamentes in Deutschland noch für das Jahr 2004 erwartet wird. Die meisten Nebenwirkungen dieses Medikamentes, Kopfschmerzen oder Herzpalpitationen, sind meist von kurzer Dauer und treten nur bei Beginn der Therapie auf. Der Vorteil der Anagrelide ist die selektive Wirkung nur auf die Thrombozyten, während die anderen beiden hämatopoetischen Zellreihen nicht betroffen sind. Insbesondere die Gefahr einer Anämie ist somit deutlich vermindert. Lediglich wenige Patienten vertragen Anagrelide nicht. Für Hydroxyharnstoff als First-Line-Therapie spricht vor allem die lange Erfahrung mit diesem Medikament, die bislang gewonnen werden konnte. Da es jedoch unselektiv auf alle drei hämatopoetischen Zellreihen wirkt, besteht hier unter anderem eine erhöhte Gefahr einer Anämie. Des Weiteren ist das leukämische Risiko einer Therapie mit HU nicht ausgeschlossen. Radiophosphor oder Alkylantien sollten aufgrund des bekannten erhöhten Leukämierisikos nicht mehr oder nur noch sehr gezielt vor allem bei älteren Patienten eingesetzt werden, bei denen andere Behandlungsmöglichkeiten keine Erfolge mehr versprechen.

7. Tabellen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen verschiedener Studien aus der Literatur tabellarisch aufgelistet:

Tab. 1: Cytogenetische Auffälligkeiten in der Diagnostik der ET in verschiedenen Studien

<u>Studien</u>	<u>Anzahl</u>	<u>in %</u>
Third intern. Workshop 1981	20 von 170 Untersuchungen	11,8%
Bellucci et al., 1986 (n=94)	2 von 51 Untersuchungen	3,9%
Fenaux et al., 1990 (n=147)	4 von 107 Untersuchungen	3,7%
Chistolini et al., 1990 (n=100)	0 von 88 Untersuchungen	0%
Colombi et al., 1991 (n=103)	12 von 48 Untersuchungen	25%
Gugliotta et al., 1997 (n=2316)	-----	6%
Jantunen et al., 1998 (n=170)	4 von 76 Untersuchungen	5,2%
Bazzan et al., 1999 (n=187)	13 von 130 Untersuchungen	10%
Eigene Zahlen, 2002 (n=189)	6 von 88 Untersuchungen	6,8%
<i>Koblenz (n=83)</i>	<i>1 von 50 Untersuchungen</i>	<i>2%</i>
<i>Saarbrücken (n=55)</i>	<i>3 von 16 Untersuchungen</i>	<i>18,7%</i>
<i>Köln (n=51)</i>	<i>2 von 22 Untersuchungen</i>	<i>9,1%</i>

Tab. 2: Transformation in AML in verschiedenen Studien zur ET

<u>Studien</u>	<u>Anzahl</u>	<u>in %</u>
Bellucci et al., 1986 (n=94)	5 von 94 Patienten	5,3%
Hehlmann et al. 1988 /n=61)	2 von 61 Patienten	3,3%
Chistolini et al., 1990 (n=100)	2 von 100 Patienten	2,0%
Fenaux et al., 1990 (n=147)	1 von 147 Patienten	0,7%
Colombi et al., 1991 (n=103)	2 von 103 Patienten	1,9%
Weinfeld et al., 1994 (n=10)	1 von 10 Patienten	1,0%
Gugliotta et al., 1997 (n=2316)	20 von 2316 Patienten	0,9%
Sterkers et al., 1998 (n=357)	6 von 357 Patienten	1,7%
Bazzan et al., 1999 (n=187)	2 von 187 Patienten	1,1%
Eigene Zahlen, 2002 (n=189)	0 von 189 Patienten	0%

Tab. 3: Geschlechtsverhältnis, das mediane Alter, die Thrombozytenwerte, Hb und Leukozyten bei Erstdiagnose der ET in verschiedenen Studien

<u>Studien</u>	<u>Anteil F / M</u>	<u>Altersmedian bei ED</u>	<u>Thrombo- zyten G/l</u>	<u>Hb g/dl</u>	<u>Leukozyten G/l</u>
Bellucci et al., 1986 (n=94)	1,76 : 1	49,5	1.200	-----	-----
Hehlmann et al., 1988 (n=61)	1,10 : 1	58	897	15,0	12,4
Zankovich, 1989 (n=30)	1,5 : 1	57	1.461	13,5	13,2
Cortelazzo et al., 1990 (n=100)	1,56 : 1	50	1.135	13,7	9,8
Fenaux et al., 1990 (n=147)	1,45 : 1	60	1.150	-----	-----
Chistolini et al., 1990 (n=100)	1,27 : 1	48,5	1.140	13,8	12,9
Colombi et al., 1991 (n=103)	1,34 : 1	59	1.200	-----	-----
Regev et al. 1997 (n=56)	1,24 : 1	66	1.125	-----	-----
Gugliotta et al. 1997 (n=2316)	1,62 : 1	60	-----	-----	-----
Jantunen et al 1998 (n=170)	1,3 : 1	52	885	14,0	-----
Löfvenberg u. Wahlin 1988 (n=25)	1,78 : 1	60	1.364	13,0	9,3
Mesa et al., 1999 (n=39)	1,8 : 1	72	915	13,8	-----
Bazzan et al. 1999 (n=187)	1,83 : 1	55	-----	-----	-----
Thiele und Kvasnicki 2001	1,86 : 1	58	-----	-----	-----
Eigene Zahlen 2002 (n=189)	2 : 1	61	870,5	14,2	9,2
<i>Eigene Zahlen Koblenz (n=83)</i>	<i>1,59 : 1</i>	<i>61</i>	<i>883</i>	<i>14,6</i>	<i>9,6</i>
<i>Eigene Zahlen Saarbrücken (n=55)</i>	<i>1,75 : 1</i>	<i>65</i>	<i>917,5</i>	<i>13,4</i>	<i>9,5</i>
<i>Eigene Zahlen Köln (n=51)</i>	<i>3,64 : 1</i>	<i>56</i>	<i>785,5</i>	<i>13,7</i>	<i>8,7</i>

Tab. 4: Anteil der Patienten mit thrombembolischer oder hämorrhagischen Komplikation vor oder bei Erstdiagnose, bzw. asymptotische Patienten in verschiedenen Studien

<u>Studien</u>	<u>Anteil Thromb. Komplik. vor ED</u>	<u>davon Arteriell</u>	<u>davon Venös</u>	<u>Ratio art./ven.</u>	<u>Anteil hämorrh. vor ED</u>	<u>Ratio thromb./hämor.</u>	<u>Asymptoma tisch vor ED</u>
Bellucci et al., 1986 (n=94)	22,3%	81,8%	18,2%	4,5 : 1	38,3%	0,6 : 1	-----
Hehlmann et al., 1988 (n=61)	84%	-----	-----	-----	13%	6,5 : 1	12%
Fenau et al., 1990 (n=147)	18%	85%	15%	5,7 : 1	18%	1 : 1	36%
Cortelazzo et al., 1990 (n=100)	11%	90%	9,1%	10 : 1	3%	3,7 : 1	86%
Colombi et al., 1991 (n=103)	20,7%	87%	13%	6,67 : 1	3,6%	5,75 : 1	-----
Gugliotta et al., 1997 (n=2316)	15%	-----	-----	-----	5%	3 : 1	-----
Jantunen et al., 1998 (n=170)	28,2%	86%	14%	6,1 : 1	22,9%	1,2 : 1	43,5%
Lengfelder et al. 1998 (n=143)	42%	73,1%	26,9%	2,7 : 1	14,0%	3 : 1	32,2%
Eigene Zahlen 2002 (n=189)	21,2%	70,4%	29,5%	2,38 : 1	-----	-----	73,5%
<i>Eigene Zahlen Koblenz (n=83)</i>	<i>20,5%</i>	<i>66,7%</i>	<i>33,3%</i>	<i>2 : 1</i>	<i>-----</i>	<i>-----</i>	<i>72,3%</i>
<i>Eigene Zahlen Saarbrücken (n=55)</i>	<i>23,6%</i>	<i>78,6%</i>	<i>21,4%</i>	<i>3,67 : 1</i>	<i>-----</i>	<i>-----</i>	<i>70,9%</i>
<i>Eigene Zahlen Köln (n=51)</i>	<i>19,6%</i>	<i>66,7%</i>	<i>33,3%</i>	<i>2 : 1</i>	<i>-----</i>	<i>-----</i>	<i>78,4%</i>

Tab. 5: Anteil der Patienten mit Komplikation nach Erstdiagnose in verschiedenen Studien

<u>Studien</u>	<u>Thrombo-</u> <u>tisch</u>	<u>Thromb.</u> <u>Arteriell</u>	<u>Thromb.</u> <u>Venös</u>	<u>Ratio</u> <u>art./ven.</u>	<u>Hämor-</u> <u>rhagisch</u>	<u>Ratio</u> <u>thromb./</u> <u>hämor.</u>
Bellucci et al., 1986 (n=94)	17%	62,5%	37,5%	1,67 : 1	13,8%	1,2 : 1
Zankovich, 1989 (n=30)	33,3%	-----	-----	-----	20%	1.67 : 1
Cortelazzo et al., 1990 (n=100)	20%	71,4%	28,6%	2,5 : 1	1%	21 : 1
Fenau et al., 1990 (n=147)	12,2%	86,3%	13,6%	6,3 : 1	0,7%	22 : 1
Colombi et al., 1991 (n=103)	10,6%	-----	-----	-----	8,7%	1,2 : 1
Gugliotta et al., 1997 (n=2316)	11%	-----	-----	-----	5,4%	2 : 1
Bazzan et al., 1999 (n=187)	43,8%	75,6%	24,4%	3.1 : 1	3,7%	11.7 : 1
Eigene Zahlen 2002 (n=189)	16,9%	78,1%	21,9%	3,57 : 1	9,0%	1,88 : 1
<i>Eigene Zahlen Koblenz (n=83)</i>	15,7%	84,6%	15,4%	5,50 : 1	12,1%	1,3 : 1
<i>Eigene Zahlen Saarbrücken (n=55)</i>	18,2%	70,0%	30,0%	2,33 : 1	7,3%	2,5 : 1
<i>Eigene Zahlen Köln (n=51)</i>	17,6%	77,8%	22,2%	3,50 : 1	5,9%	3 : 1

Tab. 6: Therapieformen der ET in verschiedenen veröffentlichten Studien

<u>Studien</u>	<u>Cyto- reduktiv</u>	<u>HU</u>	<u>ANA</u>	<u>INF-a</u>	<u>Alkyl / ³²P</u>	<u>ASS</u>	<u>Keine Thera pie</u>
Hehlmann et al., 1988 (n=61)	-----	7%	-----	2%	38%	75%	23%
Colombi et al., 1991 (n=103)	65,0%	-----	-----	-----	-----	71,8%	13,6%
Regev et al., 1997 (n=56)	92,9%	78,6%	0%	0%	14,3%	83,9%	-----
Sterkers et al., 1998 (n=357)	91,3%	70,3%	0%	0%	34,7%	-----	-----
Bazzan et al., 1999 (n=187)	70%	42,8%	0%	14,4%	12,8%	85,0%	-----
Mesa et al., 1999 (n=39)	-----	48,7%	12,8%	-----	18,0%	-----	30,8%
Eigene Zahlen 2002 (n=189)	74,1%	70,4%	22,2%	7,9%	4,8%	34,4%	11,6%
<i>Eigene Zahlen Koblenz (n=83)</i>	91,6%	85,5%	41%	8,4%	6%	19,3%	8,4%
<i>Eigene Zahlen Saarbrücken (n=55)</i>	87,3%	85,4%	12,7%	9,1%	7,3%	29,1%	7,3%
<i>Eigene Zahlen Köln (n=51)</i>	31,4%	29,4%	2%	5,9%	0%	64,7%	21,6%

Tab. 7: Nebenwirkungen der Therapie mit Anagrelide

<u>Studien</u>	<u>Anzahl Pat die Ana erhalten haben</u>	<u>NW bei Insgesamt der Pat., die Ana. bekommen</u>	<u>Herzstolpern / Palpitationen</u>	<u>Kopfsch merzen</u>	<u>Unkonze ntriertheit</u>	<u>Durchfälle / Bauchsch merzen</u>	<u>Ödeme</u>
Andes et al 1984 (n=15)	10	20%	10%	10%	10%	-----	-----
Silverstein et al., 1992 (n=577*)	577	-----	36,2%	29,4%	8,3%	15,4%	22,8%
Beykirch et al., 1997	-----	-----	20%	Einzelne	-----	10%	-----
Petitt et al., 1997 (n=942 [#])	546	-----	27,8%	44,9%	-----	25,5%	20,9%
Petitt et al., 1997 (n=942 ^{##})	942	-----	26,7%	37,1%	-----	25,6%	21,9%
Petrides et al., 1997 (n=551)	551	ca. 50%	34,5%	44,5%	14,5%	24,3%	7,1%
Burkhard et al., 1998 (n=6)	6	66,6%	33,3%	66,6%	-----	33,3%	-----
Mills et al., 1999 (n=16)	16	68,7%	31,2%	25%	12,5%	6,2%	-----
Storen und Tefferi, 2001 (n=35)	35	-----	22,8%	34,2%	-----	8,5%	14,2%
Eigene Zahlen 2002 (n=189)	42	50%	38,1%	42,9%	14,3%	9,5%	9,5%

* Studie mit insgesamt 577 Patienten (335 ET, 68 P.VERA, 114 CML, 60 andere Erkrankungen)

Studie mit insgesamt 942 Patienten, davon 546 mit ET, Prozentzahlen der Nebenwirkungen nur bei ET-Kranken

Studie mit insgesamt 942 Patienten, davon 546 mit ET, Prozentzahlen der Nebenwirkungen bei allen Patienten

Tab. 8: Überleben / Todesursachen bei verschiedenen Studien zur ET

<u>Studien</u>	<u>Verstorben</u>	<u>Thrombosen</u> (wenn nicht aufgeschlüsselt)	<u>Herzinfarkt</u>	<u>Lungenembolie</u>	<u>Stroke</u>	<u>Sonstige Thrombosen</u>	<u>Leukämie</u>	<u>Sonstiges</u>	<u>Unbekannt</u>
Bellucci et al., 1986 (n=94)	11,7%	-----	-----	-----	-----	-----	36,4%	63,6%	-----
Hehlmann et al., 1988 (n=61)	22,9%	-----	50%	7,1%	7,1%	7,1%	14,2%	7,1%	7,1%
Fenaux et al., 1990 (n=147)	16,3%	25%	-----	-----	-----	-----	4,2%	37,5%	33,3%
Colombi et al., 1991 (n=103)	10,6%	-----	18,2%	-----	9,1%	-----	-----	54,5%	18,2%
Gugliotta et al., 1997 (n=2316)	9,8%	31,6%	----	-----	-----	-----	11,2%	18,4%	38,8%
Lengfelder et al. 1998 (n=143)	22,4%	-----	34,4%	6,2%	9,4%	9,4%	6,2%	3,1%	31,2%
Bazzan et al., 1999 (n=187)	8%	26,7%	-----	-----	-----	-----	13,3%	46,7%	13,3%
Mesa et al., 1999 (n=39)	40%	-----	-----	13,3%	13,3%	-----	6,7%	6,7%	60%
Eigene Zahlen 2002 (n=189)	3,7%	-----	-----	14,3%	-----	-----	0%	14,3%	71,4%
<i>Eigene Zahlen Koblenz (n=83)</i>	4,8%	-----	-----	25%	-----	-----	0%	25%	50%
<i>Eigene Zahlen Saarbrücken (n=55)</i>	5,4%	0%	-----	-----	-----	-----	0%	0%	100%
<i>Eigene Zahlen Köln (n=51)</i>	0%	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Tab. 9: Überlebensraten der ET in verschiedenen ausgewählten Studien

Studien	<u>5-Jahres ÜLR</u>	<u>7-Jahres ÜLR</u>	<u>10-Jahres ÜLR</u>	<u>15-Jahres ÜLR</u>
Hehlmann et al., 1988 (n=61)	80%	-----	64%	51%
Fenaux et al., 1990 (n=147)	81%	73,5%	-----	-----
Lengfelder et al. 1998 (n=143)	ca. 83%	ca. 78%	72%	ca. 60%
Bazzan et al., 1999 (n=187)	-----	-----	85%	-----
Mesa et al., 1999 (n=39)	74,4%	-----	61,3%	-----

Tab. 10: Medikamentenkosten bei der Behandlung der Essentiellen Thrombozythämie

Wirkstoff	Handels- name	Durchschn. Wochen- dosierung	Packungspreis (Anzahl Tabletten oder Spritzen und Inhalt	Tages- kosten	Wochen- kosten
Hydroxyurea	Syrea ®	7 x 1.000 mg	209,43 € (100 x 500 mg)	4,19 €	29,32 €
	Litalir ®	7 x 1.000 mg	211,80 € (100 x 500 mg)	4,24 €	29,65 €
Interferon	Intron A®	3 x 3 Mio. E.	2.128,52 € (8 x 18 Mio. E.)	19,00 €	133,03 €
	Roferon®	3 x 3 Mio. E.	1.321,00 € (30 x 3 Mio. E.)	18,87 €	132,10 €
Busulfan	Myleran®	7 x 2 mg	98,96 € (100 x 2 mg)	0,99 €	6,93 €
Melphalan	Alkeran®	7 x 2 mg	83,65 € (50 x 2 mg)	1,67 €	11,71 €
Anagrelide	Xagrid®	7 x 2 mg	929,60 CHF entspr. 581,62 € (100 x 0,5 mg)	23,26 €	162,85 €
Acetylsalicylsäure	ASS Stada ®	7 x 100 mg	3,06 € (100 x 100 mg)	0,03 €	0,21 €

Preise aus Rote Liste 2004 online / Arzneimittelkompendium der Schweiz 2004 online (Wechselkurs: 1 CHF = 0,6256647 €)

8. Anlagen

8.1. Einteilungen der chronisch myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE)

8.1.1. Hannover-Klassifikation [Georgii et al., 1990]

Primäre / Basis-Erkrankungen:

CML	
.CT	- common type
.MI	- megakaryocytic increase
.MP	- megakaryocytic predominance
.OT	- overlapping type
P.Vera	- Polycythemia Vera
PTH	- Primary Thrombocythemia
CMGM	- Chronic Megakaryocytic Granulocytic Myelosis
CMPD.UC	- CMPD, unclassifiable

Fortgeschrittene Erkrankungen:

Verlust der Differenzierung

.EB	- excess of blasts
.BC	- blast crisis

Faservermehrung

.EMS	- early myelosclerosis by reticulin fibers
.MS/MF	- reticulin plus collagen fibers
.AMF	- advanced myelofibrosis
.AMF.BS	- AMF plus bone sclerosis

Unklassifizierbare Erkrankungen:

CMPD.UC	- CMPD, unclassifiable
---------	------------------------

8.1.2. WHO-Klassifikation der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen [Thiele und Kvasnicka, 2001; Vardiman et al., 2001]

1. Chronische myeloische Leukämie
2. Chronische Neutrophilenleukämie
3. Chronische Eosinophilenleukämie
4. Polycythaemia Vera
5. Chronische idiopathische Myelofibrose
6. Essentielle Thrombozythämie
7. Chronische myeloproliferative Erkrankung, unklassifizierbar

8.2. Diagnoseschemata für die Essentielle Thrombozythämie

8.2.1. PVSG-Kriterien nach Lazlo (1975)

1. Thrombozytenwert ≥ 1.000 G/l bei mindestens 2 verschiedenen Bestimmungen
2. Speichereisen im Knochenmark nachweisbar
3. Keine vorangegangene Splenektomie
4. Keine erhöhte Erythrozytenmasse
5. Knochenmark mit Hyperplasie der Megakaryozyten und reichlich Plättchen-Gruppen
6. Kein Hinweis auf eine sekundären Thrombozytose

8.2.2. PVSG-Kriterien nach Murphy et al. (1982)

1. Thrombozytenwert ≥ 1.000 G/l bei mindestens 2 verschiedenen Bestimmungen
2. Kein Nachweis eines Philadelphia-Chromosoms
3. Normale Erythrozytenmasse (♂ < 36 ml/kg, ♀ < 32 ml/kg) oder Hb < 13 g/dl
4. Speichereisen im Knochenmark nachweisbar
5. Kein Nachweis einer Fibrose in der Knochenmarksbiopsie
6. Kein Hinweis auf eine Reaktive Thrombozytose (akuter Infekt, chronisch entzündliche Erkrankung, Tumor, Splenektomie, etc.)

8.2.3. PVSG-Kriterien nach Murphy et al. (1986)

1. Thrombozytenwert >600 G/l
2. Hb ≤ 13 g/dl oder Normale Erythrozytenmasse (♂ <36 ml/kg, ♀ <32 ml/kg)
3. Speichereisen im Knochenmark nachweisbar oder negativer Eisen-Belastungstest (Hb-Anstieg <1g/dl nach 1 Monat Therapie mit oraler Eisensubstitution)
4. Kein Nachweis eines Philadelphia-Chromosoms
5. Kollagene Fibrose in der Knochenmarksbiopsie
 - Nicht nachweisbar
 - <1/3 der Biopsiefläche ohne Splenomegalie und leukoerythroblastisches Blutbild
6. Kein Hinweis auf eine Reaktive Thrombozytose (akuter Infekt, chronisch entzündliche Erkrankung, Tumor, Splenektomie, etc.)

8.2.4. PVSG-Kriterien nach Murphy et al. (1997)

1. Thrombozytenwert >600 G/l
2. Hämatokrit <40 oder normale Erythrozytenmasse (♂ <36 ml/kg, ♀ <32 ml/kg)
3. Speichereisen im Knochenmark nachweisbar oder normaler Serum-Ferritin-Wert oder normales Erythrozyten-MCV
4. Kein Nachweis eines Philadelphia-Chromosoms oder bcr/abl-Genes
5. Kollagene Fibrose in der Knochenmarksbiopsie
 - Nicht nachweisbar
 - <1/3 der Biopsiefläche ohne Splenomegalie und leukoerythroblastisches Blutbild
6. Keine cytologischen oder morphologischen Hinweise auf ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
7. Kein Hinweis auf eine Reaktive Thrombozytose (akuter Infekt, chronisch entzündliche Erkrankung, Tumor, Splenektomie, etc.)

8.2.5. Diagnose-Kriterien nach Zankovich (1989)

Initiale hämatologische Befunde

1. Thrombozytenwert >600 G/l (mit der Tendenz, in den folgenden 6 Monaten über 1.000 G/l anzusteigen, und ohne Anhalt für einen spontanen Abfall während einiger Jahre Nachbeobachtung)
2. Hämoglobinwert <13 g/dl oder nachweisbares Speichereisen im Knochenmark
3. Fehlender Nachweis des Philadelphia-Chromosoms, wenn die hämatologischen Werte eine thrombozythämische CML nahe legen
4. Fehlender Nachweis einer Linksverschiebung oder von Normoblasten in den Ausstrichen des peripheren Blutes
5. Nur gering erhöhte Werte für den ALP-Index und die LDH
6. Keine Anämie ohne Blutung in der Anamnese
7. Keine ausgeprägte Splenomegalie (über 5 cm unterhalb des Rippenbogens)
8. Kein Anhalt für eine Reaktive Thrombozythose

Histopathologie des Knochenmarkes (in der initialen Knochenmarksbiopsie)

9. Starke Proliferation der Megakaryozyten ohne wesentliche Atypien der Zelldifferenzierung (sogn. chronische megakaryocytaire Myelose)
10. Keine oder nur minimale Vermehrung der Gitterfasern (und keine Kollagenfibrose)
11. Keine Vermehrung oder Unreife der Granulozyto- und Erythropoese
12. Normaler Eisengehalt im Markretikulum (vorausgesetzt keine Blutung in der Vorgeschichte)

8.2.6. Positiv-Score nach Dudley et al. (1989)

Splenomegalie	2 Punkte
Unstimuliertes Wachstum von BFU-Es vorhanden	2 Punkte
Erhöhter ATP:ADP-Quotient >3,25	1 Punkt
Erhöhte Verteilungsbreite der Thrombozyten >17	1 Punkt
Ischämiezeichen klinisch nachweisbar	1 Punkt

Auswertung: ≥ 3 Punkte \rightarrow Essentielle Thrombozythämie
 < 3 Punkte \rightarrow Reaktive Thrombozytose

8.2.7. Diagnosekriterien für die ET nach Kutti and Wadenvik (1996)

Diagnose-Kriterien:

- A1. Thrombozytenwerte > 600 G/l
- A2. Hb $< 25\%$ oberhalb des Normwertes
- A3. Kein Nachweis eines Philadelphia-Chromosomes
- A4. Hyperplasie der Megakaryozyten in der Knochenmarksbiopsie, kein Nachweis einer kollagenen Fibrose

- B1. Splenomegalie
- B2. Unstimuliertes Wachstum von BFU-E und/oder CFU-Megakaryozyten nachweisbar
- B3. normales ESR / Fibrinogen

Auswertung: Diagnose der ET wenn A1 - A4 oder A1 - A3 + 2 B-Kriterien erfüllt sind.

8.2.8. Diagnosekriterien nach Hoffman (2002)

Primäre Kriterien:

- Thrombozytenwerte >600 G/l bei 2 Messungen im Abstand von 1 Monat und Ausschluss einer Reaktiven Thrombozytose
- Hb-Wert kleiner 125% des Normalwertes
- Minimale Fibrose des Knochenmarks
- Kein Nachweis eines Philadelphia-Chromosomes, des bcr/abl-Fusionsgenes und cytogenetischer Veränderungen im Sinne eines Myelodysplastischen Syndromes

Sekundäre Kriterien:

- Splenomegalie
- Hyperzelluläres Knochenmark mit Hyperplasie der Megakaryozyten und Clustern von multilobulären vergrößerten Megakaryozyten
- Kein Eisendefizit (Knochenmark) und/oder normales Serum-Ferritin
- Nachweis von anormalen hämatopoetischen Vorläuferzellen
- Normale Plasmawerte für C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6)
- Nachweis einer clonalen Hämatopoese durch Genetische Analyse der X-Chromosome nur bei weiblichen Patienten

Auswertung: Diagnose der Essentielle Thrombozythämie bei Erfüllen aller primären Kriterien und mindestens 3 der 6 sekundären Kriterien.

8.2.9. Rotterdam Diagnose- und Ausschluss-Kriterien für die ET [Michiels et al., 1993; Kutti and Wadenvik, 1996]

Diagnose-Kriterien:

- A1. Thrombozytenwerte >400 G/l
- A2. Knochenmarkbiopsie mit Vermehrung und Clusterung der der Megakaryozyten
- B1. Erhöhte alkalische Leukozyten-Phosphatase, normales ESR, keine Infektion oder Fieber
- B2. Vermehrt Retikulin-Fasern in der Knochenmarksbiopsie
- B3. Splenomegalie

Ausschlusskriterien:

- 1. Philadelphia-Chromosom oder andere chromosomalen Veränderungen
- 2. kollagene Fibrose des Knochenmarkes
- 3. Osteosklerose des Knochenmarkes
- 4. Hinweise auf Myelodysplasien

Auswertung: Diagnosekriterien A: Absolut, B: Unterstützend.

8.2.10. WHO-Kriterien zur Diagnose der essentiellen Thrombozythämie (ET) [Thiele und Kvasnicka, 2001; Vardiman et al., 2001]

Positive Kriterien:

1. Kontinuierliche Erhöhung der Blutplättchen ≥ 600 G/l
2. Knochenmarkbiopsie mit überwiegender Proliferation der Megakaryopoese sowie einer deutlich erhöhten Anzahl großer und reifer Megakaryozyten

Ausschlusskriterien:

3. Kein Nachweis einer Polycythämia Vera:
 - Normale rote Zellmasse oder Hämoglobin Hb $< 18,5$ g/dl bei Männern, $< 16,5$ g/dl bei Frauen
 - Nachweisbares Eisenpigment im Knochenmark, normales Serumferritin oder normales mittleres Erythrozyteneinzelvolumen MCV
 - Falls oben erwähnte Konditionen nicht zutreffen, Unmöglichkeit mit einer Eisensubstitution die rote Zellmasse oder den Hämoglobinspiegel signifikant auf ein Niveau wie bei einer P.Vera zu erhöhen
4. Kein Nachweis einer CML
 - Kein Philadelphia-Chromosom und kein BCR/ABL-Fusionsgen
5. Kein Nachweis einer chronischen idiopathischen Myelofibrose
 - Keine kollagene Fibrose
 - Minimale oder fehlende Retikulinfibrose
6. Kein Nachweis eines myelodysplastischen Syndroms
 - Keine del(5q)-, t(3,3)(q21,q26)- oder inv(3)(q21q26)-Anomalie
 - Keine signifikante granulozytäre Dysplasie, wenige, wenn überhaupt vereinzelte Mikromegakaryozyten
7. Kein Nachweis einer Reaktiven Thrombose durch:
 - Entzündung oder Infektion
 - Tumorleiden
 - vorausgegangene Splenektomie

8.3. Erhebungsbogen

Erhebungsbogen ETH

Patienten ID-Nr.:

Doktor (Kürzel):

Alter bei Diagnose : _____ J.

Datum ED: _____

Geschlecht: M W

Thrombozytose bekannt vor Diagnosestellung Dauer:

Sicherung der Diagnose: **KM-Biopsie:** => Ergebnis: _____
 KM-Aspirat: => Ergebnis: _____
 Keine KM-Biopsie
 Chromosomenanalyse: => Ergebnis: _____

Blutbild bei Diagnose: Leuko: _____
 ANC: _____
 Hb: _____
 Thrombozyten: _____

Thrombembolische Ereignisse vor Diagnose: arteriell
 venös
 Thrombozytenwert: _____

Thrombembolische Ereignisse nach Diagnose: arteriell
 venös
 Thrombozytenwert: _____

Hämorrhagische Ereignisse nach Diagnose: _____
 Thrombozytenwert: _____

Therapieindikation: prophylaktisch nach Ereignis

Therapie: HU Erhaltungsdosis: _____
 Anagrelide Erhaltungsdosis: _____
 Interferon Erhaltungsdosis: _____
 ASS Erhaltungsdosis: _____
 Andere

Datum Beginn Therapie: _____

Thrombozyten bei Therapiebeginn: _____

Thrombozyten im steady state: _____

Dauer der Behandlung: _____

Thrombembolische Ereignisse unter Therapie: arteriell
venös

Thrombozytenwert: _____

Hämorrhagische Ereignisse unter Therapie: _____

Thrombozytenwert: _____

Nebenwirkungen:

HU-assoziiert: Anaemie Haut
Leukopenie Hauttumor (Spinaliom etc.)
Sonstiges:

Anagrelide assos.:

Interferon assos.:

ASS assos.:

Transfusionsbedarf: Anzahl LEK / Monat : _____

Hospitalisierungen: nein ja
Wenn ja wegen : Blutung Thrombemb.
Komorbidität Sozial

Transformation in andere Myeloproliferative Erkrankung. _____

Überleben seit Diagnose: _____ Monate

Todesursache : Thrombembolie
 Blutung
 Komorbidität
 andere
 unbekannt

Todesort: KKH
 zu Hause

9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

9.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Geschlechtsverteilung (n=189)	28
Abb. 2:	Altersverteilung bei Erstdiagnose geschlechtsspezifisch getrennt (n=189)	29
Abb. 3:	Prozentuale Verteilung der Thrombozytenwerte bei Erstdiagnose (n=168)	32
Abb. 4:	Anzahl der Therapieformen (n=189)	33
Abb. 5:	Anzahl der Therapien der einzelnen Patienten (n=189)	34
Abb. 6:	Anzahl der Patienten mit Komplikationen vor und nach Diagnosestellung (n=189)	38
Abb. 7:	Anzahl der Patienten mit und ohne Komplikationen (n=189)	38
Abb. 8:	Thrombozytenwerte bei Auftreten von Komplikationen	39

9.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Cytogenetische Auffälligkeiten in der Diagnostik der ET in verschiedenen Studien	58
Tab. 2:	Transformation in AML in verschiedenen Studien zur ET	58
Tab. 3:	Geschlechtsverhältnis, das mediane Alter, die Thrombozytenwerte, Hb und Leukozyten bei Erstdiagnose der ET in verschiedenen Studien	59
Tab. 4:	Anteil der Patienten mit thrombembolischer oder hämorrhagischen Komplikation vor oder bei Erstdiagnose, bzw. asymptomatische Patienten in verschiedenen Studien	60
Tab. 5:	Anteil der Patienten mit Komplikation nach Erstdiagnose in verschiedenen Studien	61
Tab. 6:	Therapieformen der ET in verschiedenen veröffentlichten Studien	62
Tab. 7:	Nebenwirkungen der Therapie mit Anagrelide	63
Tab. 8:	Überleben / Todesursachen bei verschiedenen Studien zur ET	64
Tab. 9:	Überlebensraten der ET in verschiedenen ausgewählten Studien	65
Tab. 10:	Medikamentenkosten bei der Behandlung der Essentiellen Thrombozythämie	66

10. Abkürzungen

ALP	alkalische Leukozytenphosphatase
AML	Akute Myeloische Leukämie
AMM	Agnogenische Myeloische Metaplasie
ASS	Acetylsalicylsäure
CFU-GEMM.....	„Colony forming Units“ / koloniebildende Einheiten für Granulozyten, Erythrozyten, Megakaryozyten und Makrophagen
CFU-Mk	koloniebildende Einheiten für Megakaryozyten
CML.....	Chronisch Myeloische Leukämie
CMPE	Chronisch Myeloproliferative Erkrankungen
CRP	C-reaktives Protein
ED	Erstdiagnose
ET	Essentielle Thrombozythämie
Hb	Hämoglobin
HU	Hydroxyurea / Hydroxyharnstoff
IL-6	Interleukin-6
IMF	Chronisch Idiopathische Myelofibrose
INF- α	Interferon - Alpha
iv.....	intravenös
KG	Körpergewicht
KO	Körperoberfläche
LDH	Lactatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MPS.....	Myeloproliferatives Syndrom
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
P.Vera	Polyzythämia Vera
PVSG	Polycythaemia Vera Study Group
RT.....	Reaktive Thrombozytose
TIA.....	Transitorisch Ischämische Attacke
WHO.....	Weltgesundheitsorganisation

11. Literaturverzeichnis

Andes, W.A., Noveck, R.J., Fleming, J.S. (1984) Inhibition of Platelet Production Induced by an Antiplatelet Drug, Anagrelide, in Normal Volunteers. *Thrombosis and Haemostasis* **52**:325-328

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, Internet, <http://www.kompendium.ch>, Stand Januar 2004, Document AG, Basel

Barbui, T., Finazzi, G., Dupuy, E., Kiladjian, J.-J., Briere, J. (1996) Treatment Strategies in Essential Thrombocythemia. A critical appraisal of various experiences in different centers. *Leukemia and Lymphoma* **22**(1):149-160

Bartl, R., Frisch, B., Wilmanns, W. (1993) Potential of bone marrow biopsy in chronic myeloproliferative disorders (MPD). *European Journal of Haematology* **50**:41-52

Bazzan, M., Tamponi, G., Schinco, P., Vaccarino, A., Foli, C., Gallone, G., Pileri, A. (1999) Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential Thrombocythemia. *Annals of Hematology* **78**:539-543

Bellucci S., Janvier, M., Tobelem, G., Flandrin, G., Charpak, Y., Berger, R., Boiron, M. (1986) Essential Thrombocythemias: Clinical Evolutionary and Biological Data. *Cancer* **58**:2440-2447

Berk, P.D., Goldberg, J.D., Silverstein, M.N., Weinfeld, A., Donovan, P.B., Ellis, J.T., Landaw, S.A., Laszlo, J., Najean, Y., Pisciotta, A.V., Wasserman, L.R. (1981) Increased incidence of Acute Leukemia in Polycythemia vera associated with Chlorambucil therapy. *The New England Journal of Medicine* **304**:441-447

Beykirch, M.K., Trapp, O., Petrides, P.E. (1997) Primärer Thrombozythämie, Diagnose und Therapie. *Arzneimitteltherapie* **15**(10):309-311

Brandt, L., Anderson, H. (1995) Survival and risk of leukaemia in polycythemia vera and essential thrombocythaemia treated with oral radiophosphorus: Are safer drugs available? *European Journal of Haematology* **54**:21-26

Brunning, R.D., Bennet, J.M., Flandrin, G., Matutes, E., Head, D., Vardiman, J.W., Harris, N.L. (2001) Chapter 3: Myelodysplastic Syndromes. S. 61 - 73. In: Jaffe, E.S., Harris, N.L., Stein, H., Vardiman, J.W. (Eds) *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, Lyon

Budde, U., Scharf, R.E., Franke, P., Hartmann-Budde, K., Dent, J., Ruggeri, Z.M. (1993) Elevated Platelet Count as a Cause of Abnormal von Willebrand Factor Multimer Distribution in Plasma. *Blood* **82**(6):1749-1757

Burkhard, R., Adam, H., Widmer, L., Honegger, H.P. (1998) Anagrelide zur Kontrolle der myeloproliferativen Thrombozythämie: Langzeiterfahrung bei 6 Patienten. *Schweizer Medizinische Wochenschrift* **128**:1808-1812

Buss, D.H., Cashell, A.W., O'Connor, M.L., Richards II, F., Case, L.D. (1994) Occurrence, Etiology and Clinical Significance of Extreme Thrombocytosis: A Study of 280 Cases. *The American Journal of Medicine* **96**:247-253

Chaiter, Y., Brenner, B., Aghai, E., Tatarsky, I. (1992) High Incidence of Myeloproliferative Disorders in Ashkenazi Jews in Northern Israel. *Leukemia and Lymphoma* **7**:251-255

Chistolini, A., Mazzucconi, M.G., Ferrari, A., La Verde, G., Ferrazza, G., Dragoni, F., Vitale, A., Arcieri, R., Mandelli, F. (1990) Essential Thrombocythemia: A retrospective Study on the clinical course of 100 Patients. *Haematologica* **75**:537-540

Colombi, M. Radaelli, F., Zocchi, L., Maiolo, A.T. (1991) Thrombotic and Hemorrhagic Complications in Essential Thrombocythemia. *Cancer* **67**:2926-2930

Cortelazzo, S., Viero, P., Finazzi, G., D'Emilio, A., Rodeghiero, F., Barbui, T. (1990) Incidence and Risk Factors for Thrombotic Complications in a Historical Cohort of 100 Patients With Essential Thrombocythemia. *Journal of Clinical Oncology* **8**:556-562

Dameshek, W. (1951) Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* **6**:372-375

Donehower, R.C. (1992) An Overview of the clinical Experience With Hydroxyurea. *Seminars in Oncology* **19**(suppl. 9):11-19

Dudley, J.M., Messinezy, M., Eridani, S., Holland, L.J., Lawrie, A., Nunan, T.O., Sawyer, B., Savidge, G.F., Pearson, T.C. (1989) Primary thrombocythaemia: diagnostic criteria and a simple scoring system for positive diagnosis. *British Journal of Haematology* **71**:331-335

El-Kassar, N., Hetet, G., Briere, J., Grandchamp, B. (1997) Clonality analysis of hematopoiesis in essential thrombocythemia: advantages of studying T-lymphocytes and platelets. *Blood* **89**:128-134

Elliott, M.A., Tefferi, A. (1997) Interferon- α Therapy in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* **23**:463-472

Epstein, E., Goedel, A. (1934) Hämorrhagische thrombocythämie bei vasculärer Schrumpfmilz. *Virchow's Archiv A Pathologische Anatomie und Histopathologie* **292**:233-248

Fenaux, P., Simon, M., Caulier, M.T., Lai, J.L., Goudemand, J., Bauters, F. (1990) Clinical Course of Essential Thrombocythemia in 147 Cases. *Cancer* **66**:549-556

Fialkow, P.J., Faguet, G.B., Jacobson, R.J., Vayidya, K., Murphy, S. (1981) Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. *Blood* **58**:916-919

Finazzi, G., Budde, U., Michiels, J.J. (1996) Bleeding Time and Platelet Function in Essential Thrombocythemia and Other Myeloproliferative Syndroms. *Leukemia and Lymphoma* **22**(1):71-78

Finazzi, G., Barbui, T. (1999) Treatment of essential thrombocythemia with special emphasis on leukemogenic risk. *Annals of Hematology* **78**:389-392

Flemming, J.S., Buyniski, J.P. (1979) A potent new inhibitor of platelet aggregation and experimental thrombosis, Anagrelide (BL-4162A). *Thrombosis Research* **15**:373-388

Ganser, A., Carlo-Stella, C., Greher, J., Völkers, B., Hoelzer, D. (1987) Effect of Recombinant Interferons Alpha and Gamma on Human Bone Marrow-Derived Megakaryocytic Progenitor Cells. *Blood* **70**:1173-1179

Genderen, P.J.J. van, Michiels, J.J. (1993) Primary thrombocythemia: diagnosis, clinical manifestations and management. *Annals of Hematology* **67**:57-62

Genderen, P.J.J. van, Michiels, J.J., van der Poel-van de Luytgaarde, S.C.P.A.M., van Vliet, H.H.D.M. (1994) Acquired von Willebrand disease as a cause of recurrent mucocutaneous bleeding in primary thrombocythemia: relationship with platelet count. *Annals of Hematology* **69**:81-84

Genderen, P.J.J. van, Michiels, J.J., van Strik, R., Lindemans, J., van Vliet, H.H.D.M. (1995) Platelet Consumption in Thrombocythemia Complicated by Erythromelalgia: Reversal by Aspirin. *Thrombosis and Haemostasis* **73**(2):210-214

Genderen, P.J.J. van, Michiels, J.J. (1997) Erythromelalgia: A Pathognomic Microvascular Thrombotic Complication in Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* **23**:357-363

Georgii, A., Vykoupil, K.-F., Buhr, T., Choritz, H., Döhler, U., Kaloutsi, V., Werner, M. (1990) Chronic Myeloproliferative Disorders in Bone Marrow Biopsies. *Pathology, Research and Practice* **186**:3-27

Georgii, A., Buhr, T., Buesche, G., Kreft, A., Choritz, H. (1996) Classification and Staging of Ph-negative Myeloproliferative Disorders by Histopathology from Bone Marrow Biopsies. *Leukemia and Lymphoma* **22**(1):15-29

Gilbert, H.S. (2002) Other Secondary Sequelae of Treatments for Myeloproliferative Disorders. *Seminars in Oncology* **29**(10):22-27

Gillespie, E. (1988) Anagrelide: a potent and selective inhibitor of platelet cyclic AMP phosphodiesterase enzyme activity. *Biochemical Pharmacology* **37**:2866-2868

Griesshammer, M., Seifried, E., Heimpel, H. (1993) Essentielle Thrombozythämie. Klinische Bedeutung, Diagnostik und Therapie. *Deutsche medizinische Wochenschrift* **118**:1412-1417

Griesshammer, M., Heimpel, H., Pearson, T.C. (1996) Essential Thrombocythemia and Pregnancy. *Leukemia and Lymphoma* **22**:57-63

Guardiola, P., Esperou, H., Cazals-Hatam, D., Ifrah, N., Jouet, J.-P., Buzyn, A., Sutton, L., GRatecos, N., Tilly, H., Lioure, B., Gluckman, E. (1997) Allogenic bone marrow transplantation for agnogenic myeloid metaplasia. *British Journal of Haematology* **98**:1004-1009

Gugliotta, L., Marchioli, R., Fiacchini, M., Vianelli, N., Baravelli, S., Valdre, L., de Vivo, A., Marfisi, R., Radaelli, F., Gargantini, L., Ambrosetto, A., Mazzucconi, M.G., Russo, D., Bazzan, M., Zaccaria, A., Finazzi, G., Grossi, A., Ruggeri, M., Pogliani, E., Sacchi, S., Martinelli, V., Barbui, T., Lazzarino, M. (1997) Epidemiological, diagnostic, therapeutic and prognostic aspects of essential thrombocythemia in a retrospective study of the GIMMC group in two thousand patients. *Blood* **90**:348a

Hehlmann, R., Jahn, M., Baumann, B., Köpcke, W. (1988) Essential Thrombocythemia, Clinical Characteristics and Course of 61 Cases. *Cancer* **61**:2487-2496

Hochhaus, A., Berger, U., Reiter, A., Lahaye, T., Kreil, S., Hehlmann, R. (2002a) Medikamentöse Therapie der chronischen myeloischen Leukämie. *Medizinische Klinik* **97**(suppl.1):7-15

Hochhaus, A., Müller, M.C., Hehlmann, R. (2002b) Diagnostik und Therapie der chronischen myeloischen Leukämie. *Der Onkologe* **8**:693-707

Hoffman, R. (2002) Quality of Life Issues in Patients With Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. *Seminars in Oncology* **29**(10):3-9

Jabaily, J., Iland, H.J., Laszlo, J., Massey, E.W., Faguet, G.B., Briere, J., Landaw, S.A., Pisciotta, A.V. (1983) Neurologic Manifestations of Essential Thrombocythemia. *Annals of Internal Medicine* **99**:513-518

Jantunen, R., Juvonen, E., Ikkala, E., Oksanen, K., Anttila, P., Hormila, P., Jansson, S.-E., Kekomäki, R., Ruutu, T. (1998) Essential thrombocythemia at diagnosis: causes of diagnostic evaluation and presence of positive diagnostic findings. *Annals of Hematology* **77**:101-106

Kennedy, B.J., Smith, L.R., Goltz, R.W. (1975) Skin Changes Secondary to Hydroxyurea Therapie. *Archives of Dermatology* **111**:183-187

Koudstaal, P.J., Koudstaal, A. (1997) Neurologic and Visual Symptoms in Essential Thrombocythemia: Efficacy of Low-Dose Aspirin. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* **23**(4):365-370

Kutti, J., Wadenvik, H. (1996) Diagnostic and Differential Criteria of Essential Thrombocythemia and Reactive Thrombocytosis. *Leukemia and Lymphoma* **22**(1):41-45

Lahuerta-Palacios, J.J., Bornstein, R., Fernandez-Bebora, F.J., Gutierrez-Rivas, E., Ortiz, M.C., Larregla, S., Calandre, L., Montero-Castillo, J. (1988) Controlled and Uncontrolled Thrombocytosis. *Cancer* **61**:1207-1212

Laszlo, J. (1975) Myeloproliferative Disorders (MDP): Myelofibrosis, Myelosclerosis, Extramedullary Hematopoiesis Undifferentiated MPD, and Hemorrhagic Thrombocythemia. *Seminars in Hematology* **12**(4):409-432

Lengfelder, E., Hochhaus, A., Hehlmann R. (1996a) Essential Thrombocythemia: Current Opinion in Diagnosis, Clinical Course and Treatment. *Onkologie* **19**:44-48

Lengfelder, E., Griesshammer, M., Hehlmann, R. (1996b) Interferon-alpha in the Treatment of Essential Thrombocythemia. *Leukemia and Lymphoma* **22**(1):135-142

Lengfelder, E., Hochhaus, A., Kronawitter, U., Höche, D., Queisser, W., Jahn-Eder, M., Burkhardt, R., Reiter, A., Ansari, H., Hehlmann, R., (1998) Should a platelet limit of $600 \times 10^9/l$ be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *British Journal of Haematology* **100**:15-23

Löfvenberg, E., Wahlin, A. (1988) Management of polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *European Journal of Haematology* **41**:375-381

McNally, R.J.Q., Rowland, D., Roman, E., Cartwright, R.A. (1997) Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematological Oncology* **15**:173-189

Mele, A., Visani, G., Pulsoni, A., Monarca, B., Castelli, G., Stazi, M.A., Gentile, G., Mandelli, F. (1996) Risk factors for essential Thrombocythemia. *Cancer* **77**:2157-2161

Merup, M., Åberg, W., Löfvenberg, E., Svensson, E., Engman, K., Paul, C., Gardulf, A. (2002) Symptoms, Symptom Distress and Health-related Quality of Life in Patients with Polycythaemia Vera or Essential Thrombocythaemia during Treatment with Interferon-alpha. *Acta Oncologica* **41**:50-55

Mesa, R.A., Silverstein, M.N., Jacobsen, S.J., Wollan, P.C., Tefferi, A. (1999) Population-Based Incidence and survival Figures in Essential Thrombocythemia and Agnogenic Myeloid Metaplasia: An Olmsted County Study 1976 – 1995. *American Journal of Hematology* **61**:10-15

Messinezy, M., Pearson, T.C., Prochazka, A., Wetherley-Mein, G. (1985) Treatment of primary proliferative polycythaemia by venesection and low dose busulphan: retrospective study from one centre. *British Journal of Haematology* **61**:657-666

Michiels, J.J., Abels, J., Steketee, J., van Vliet, H.H.D.M., Vuzevski, V.D. (1985) Erythromelalgia Caused by Platelet-Mediated Arteriolar Inflammation and Thrombosis in Thrombocythemia. *Annals of Internal Medicine* **102**:466-471

Michiels, J.J., Prins, E.M., Hagermerijer, A., Brederoo, P., van der Meulen, J., van Vliet, H.H.D.M., Abels, J. (1987) Philadelphia Chromosome-Positive Thrombocythemia and Megakaryoblast Leukemia. *American Journal of Clinical Pathology* **88**:645-652

Michiels, J.J., Koudstaal, P.J., Mulder, A.H., van Vliet, H.H.D.M. (1993) Transient neurologic and ocular manifestations in primary thrombocythemia. *Neurology* **43**:1107-1110

Michiels, J.J. (1996) The Myeloproliferative Disorders. An Historical Appraisal and Personal Experiences. *Leukemia and Lymphoma* **22**(1):1-14

Michiels, J.J. (1999) Aspirin and Platelet-Lowering Agents for the Prevention of Vascular Complications in Essential Thrombocythemia. *Clinical and Applied Thrombosis, Hemostasis* **5**:247-251

Mills, A.K., Taylor, K.M., Wright, S.J., Bunce, I., Eliadis, P., Brigden, M.C., Seeley, G., Bashford, J., Olsen, T., Rentoul, A., Kelly, C. (1999) Efficacy, safety and tolerability of anagrelide in the treatment of essential thrombocythaemia. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* **29**:29-35

Morris, C.M., Fitzgerald, P.H., Hollings, P.E., Archer, S.A., Rosman, I., Beard, M.E.J., Heaton, D.C., Newhook, C.J. (1988) Essential thrombocythaemia and the Philadelphia chromosome. *British Journal of Haematology* **70**:13-19

Murphy, S., Rosenthal, D.S., Weinfeld, A., Briere, J., Faguet, G.B., Knospe, W.H., Landaw, S.A., Laszlo, J., Pisciotta, A.V., Tartaglia, A.P., Goldberg, J.D., Berk, P.D., Donovan, P.B., Wasserman, L.R. (1982) Essential Thrombocythemia: Response During First Year of Therapy With Melphalan and Radioactive Phosphorus: A Polycythemia Vera Study Group Report. *Cancer Treatment Reports* **66**:1495-1500

Murphy, S., Iland, H., Rosenthal, D., Laszlo, J. (1986) Essential Thrombocythemia: An Interim Report From the Polycythemia Vera Study Group. *Seminars in Hematology* **23**:177-182

Murphy, S., Peterson, P., Iland, H., Laszlo, J. (1997) Experience of the Polycythemia Vera Study Group With Essential Thrombocythemia: A Final Report on Diagnostic Criteria, Survival, and Leukemic Transition by Treatment. *Seminars in Hematology* **34**: 29-39

Murphy, S. (1999) Diagnostic Criteria and Prognosis in Polycythemia vera and Essential Thrombocythemia. *Seminars in Hematology* **36**(2):9-13

Nand, S., Stock, W., Godwin, J., Fisher, S.G. (1996) Leukemogenic Risk of Hydroxyurea Therapy in Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Myeloid Metaplasia with Myelofibrosis. *American Journal of Hematology* **52**:42-46

Pearson, T.C. (1998) Diagnosis and classification of erythrocytoses and thrombocytoses. *Baillere's Clinical Haematology* **11**:695-720

Pearson, T.C., Bareford, D., Craig, J., Egan, E.L., Green, A.R., Lucas, G.S., Ludlam, C.A., McMullin, M.F., Messinezy, M., Oscier, D.G., Reilly, J.T. (1999) The management of „low-risk“ and „intermediate-risk“ patients with Primary Thrombocythaemia. *British Journal of Haematology* **106**:833-839

Petitt, R.M., Silverstein, M.N., Petrone, M.E. (1997) Anagrelide for Control of Thrombocythemia in Polycythemia and Other Myeloproliferative Disorders. *Seminars in Hematology* **34**:51-54

Petrides, P.E., Trapp, O., Beykirch, M.K. (1997) Anagrelide (Agrelin) – Pharmakologisches Profil und klinische Anwendung. *Der Onkologe* **3**:298-302

Petrides, P.E., Beykirch, M.K., Trapp, O.M. (1998) Anagrelide, a novel platelet lowering option in essential thrombocythaemia: treatment experience in 48 patients in Germany. *European Journal of Haematology* **61**:71-76

Regev, A., Stark, P., Blickstein, D., Lahav, M. (1997) Thrombotic Complications in Essential Thrombocythemia With Relatively Low Platelet Counts. *American Journal of Hematology* **56**:168-172

Robbins, G., Barnard, D.L. (1983) Thrombocytosis and Microthrombocytosis: A clinical Evaluation of 372 Cases. *Acta Haematologica* **70**:175-182

Rote Liste online, Internet, <http://www.rote-liste.de>, Stand Januar 2004, ECV Editio Cantor Verlag GmbH, Aulendorf

Ruggeri, M., Finazzi, G., Tosi, A., Riva, S., Rodeghiero, F., Barbui, T. (1998) No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. *British Journal of Haematology* **103**:772-777

Sedlacek, S.M., Curtis, J.L., Weintraub, J., Levin, J. (1986) Essential Thrombocythemia and Leukemic Transformation. *Medicine* **65**:353-364

Silverstein, M.N., Petitt, R.M., Solberg Jr., L.A., Fleming, J.S., Knight, R.C., Schacter, L.P. (1988) Anagrelide: A new drug for treating thrombocytosis. *The New England Journal of Medicine* **318**:1292-1294

Silverstein, M.N., Anagrelide Study Group (1992) Anagrelide, a Therapy für Thrombocythemic States: Experience in 577 Patients. *The American Journal of Medicine* **92**:69-76

Silverstein M.N., Tefferi, A. (1999) Treatment of Essential Thrombocythemia With Anagrelide. *Seminars in Hematology* **36**(2):23-25

Singal, U., Prasad, A.S., Halton, D.M., Bishop, C. (1983) Essential thrombocythemia: A clonal disorder of hematopoietic stem cell. *American Journal of Hematology* **14**:193-196

Solberg, L.A. Jr., Tefferi, A., Oles, K.J., Tarach, J.S., Pettitt, R.M., Forstrom, L.A., Silverstein, M.N. (1997) The effects of anagrelide on human megakaryocytopoiesis. *British Journal of Haematology* **99**: 174-180

Solberg, L.A. Jr. (2002) Therapeutic Options for Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. *Seminars in Oncology* **29**(10):10-15

Spencer, C.M., Brogden, R.N. (1994) Anagrelide. A Review of ist Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in the Treatment of Thrombocythaemia. *Drugs* **47**:809-822

Sterkers, Y., Preudhomme, C., Lai, J.-L., Demory, J.-L., Caulier, M.-T., Wattel, E., Bordessoule, D., Bauters, F., Fenaux, P. (1998) Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes Following Essential Thrombocythemia Treated with Hydroxyurea: High Proportion of Cases With 17p Deletion. *Blood* **91**:616-622

Stoll, D.B., Peterson, P., Exten, R., Laszlo, J., Pisciotta, A.V., Ellis, J.T., White, P., Vaidya, K., Bozdech, M., Murphy, S. (1988) Clinical Presentation and Natural History of Patients with Essential Thrombocythemia and the Philadelphia Chromosome. *American Journal of Hematology* **27**:77-83

Storen, E.C., Tefferi, A. (2001) Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood* **97**:863-866

Tefferi, A., Ho, T.C., Ahmann, G.J., Katzmann, J.A., Greipp, P.R. (1994) Plasma Interleukin-6 and C-Reactive Protein Levels in Reactive Versus Clonal Thrombocytosis. *The American Journal of Medicine* **97**:374-378

Tefferi, A., Silverstein, M.N., Hoagland, H.C. (1995) Primary Thrombocythemia. *Seminars in Oncology* **22**:334-340

Tefferi, A., Solberg, L.A., Silverstein, M.N. (2000) A Clinical Update in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *American Journal of Medicine* **109**:141-149

Thiele, J., Kvasnicka, H.M. (2000) Thrombozytose versus Thrombozythämie – zur Differentialdiagnose des erhöhten Plättchenwertes. *Der Pathologe* **21**:31-38

Thiele, J., Kvasnicka, H.M. (2001) Chronische myeloproliferative Systemerkrankungen. *Der Pathologe* **22**:429-443

Thiele, J., Kvasnicka, H.M., Zankovich, R., Diehl, V. (2001) Clinical and morphological criteria for the diagnosis of prefibrotic idiopathic (primary) myelofibrosis. *Annals of Hematology* **80**:160-165

Thiele, J., Mödder, B., Kremer, B., Zankovich, R., Fischer, R. (1987) Chronic myeloproliferative diseases with an elevated platelet count (in excess of 1.000.000/ μ l): A clinicopathological study on 46 patients with special emphasis on primary (essential) thrombocythemia. *Hematologic Pathology* **1**(4):227-237

Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia, 1980 (1981) Report on Essential Thrombocythemia. *Cancer Genet Cytogenet* **4**:138-142

Vardiman, J.W., Brunning, R.D., Harris, N.L., Pierre, R., Thiele, J., Imbert, M., Brunning, R.D., Flandrin, G., Bain, B. (2001) Chapter 1: Chronic Myeloproliferative Diseases. S. 15 - 44. In: Jaffe, E.S., Harris, N.L., Stein, H., Vardiman, J.W. (Eds) *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, Lyon

Verherst, A., Monsieur, R. (1983) Philadelphia Chromosome-Positive Thrombocythemia with leukemic transformation. *The New England Journal of Medicine* **308**:1603

Weinfeld, A., Swolin, B., Westin, J. (1994) Acute leukaemia after hydroxyurea therapy in polycythaemia vera and allied disorders: Prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications. *European Journal of Haematology* **52**:134-139

Westwood, N.B., Pearson, T.C. (1996) Diagnostic Applications of Haemopoetic Progenitor Culture Techniques in Polycythaemias and Thrombocythaemias. *Leukemia and Lymphoma* **22**(1):95-103

Zahner, J., Wehmeier, A., Schneider, W. (1995) Schwangerschaft bei essentieller Thrombozythämie. Manifestationszeitpunkt und Risiken für Mutter und Kind. *Deutsche medizinische Wochenschrift* **120**:1517-1523

Zankovich, R. (1989) Primärer Thrombozythämie: eine vergleichende Betrachtung bei 119 Patienten mit chronisch myeloproliferativen Erkrankungen und Thrombozytose. Schattauer Verlag, Stuttgart und New York