

## ÜBERSICHT

## Primäre Thrombozythämie: Diagnose und Therapie

Petro E. Petrides<sup>1</sup>

## ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund:** Die primäre Thrombozythämie (PT) ist eine seltene, erworbene chronische Erkrankung des Knochenmarks, die in jedem Lebensalter auftreten kann. Die Diagnose beruht auf erhöhten Thrombozytenwerten, morphologisch und funktionell veränderten Thrombozyten und charakteristischen Knochenmarkveränderungen sowie dem Ausschluss verwandter myeloproliferativer Erkrankungen, die ebenfalls mit erhöhten Thrombozytenzahlen einhergehen können. Mögliche Komplikationen der Erkrankung sind Thromboembolien und Hämorrhagien sowie der Übergang in eine Fibrose des Knochenmarks (Myelofibrose) oder eine akute Leukämie. Die Hemmung der Thrombozytenaggregation mit Aspirin zur Prävention thromboembolischer Komplikationen stellt die Basistherapie dar; eine Senkung der erhöhten Thrombozytenwerte (zytoreduktive Therapie mit Hydroxyharnstoff oder Interferon- $\alpha$  bzw. thromboreduktive Therapie mit Anagrelid) ist bei bereits bei Diagnose eingetretenen thromboembolischen Komplikationen (Sekundärprävention) bzw. bei steigenden Thrombozytenwerten und dem gleichzeitigen Vorliegen verschiedener Risikofaktoren angezeigt (Primärprävention). Aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen der verschiedenen Therapien bei Langzeitanwendung ist eine strenge Nutzen-Risiko-Analyse vor ihrer Einleitung erforderlich. Bei bis zu 50% der Patienten ist die kürzlich entdeckte V617F-Mutation im Gen der Januskinase 2 (JAK2) nachweisbar, die an der Pathogenese der PT beteiligt ist.

□ **Klinische Studien:** Wegen der Seltenheit der Erkrankung existieren bisher nur zwei prospektiv randomisierte klinische Studien zum Vergleich zyto- und thromboreduktiver Therapien. In der britischen PT1-Studie wurde die obligate Kombination von Anagrelid und Aspirin mit der von Hydroxyharnstoff und Aspirin verglichen, in der europäischen ANAHYDRET-Studie die Monotherapie mit Hydroxyharnstoff und Anagrelid. Dieses unterschiedliche Design ist der Grund für eine kontrovers geführte Diskussion über die bisherigen Studienergebnisse.

□ **Schlussfolgerung:** Die Durchführung klinischer Therapiestudien lässt für die Zukunft erwarten, dass Expertenmeinungen zunehmend durch evidenzbasierte Konzepte ersetzt werden. Die verbesserte Kenntnis der molekularen Grundlagen der Erkrankung durch die Entdeckung der V617F-Mutation im JAK2-Gen hat die molekulare Diagnostik verbessert und den Weg zu molekular orientierten Therapien eröffnet.

**Schlüsselwörter:** Primäre Thrombozythämie · Aspirin · Hydroxyharnstoff · Anagrelid · Interferon- $\alpha$  · PT1 · ANAHYDRET · JAK2-V617F-Mutation

*Med Klin* 2006;101:624–34.  
DOI 10.1007/s00063-006-1092-y

E<sup>p</sup>stein & Kretz beschrieben 1930 im deutschsprachigen Raum erstmalig eine „exorbitante Blutplättchenvermehrung auf das Zehnfache der Normalwerte (d.h. auf 1,8 bis 2,2 Millionen/ $\mu$ l)“ und sahen sich veranlasst, „trotz einer gewissen Verwandtschaft zur Erythämie an eine bisher unbekannte Systemaffektion des Knochenmarks zu denken, die sie vielleicht nicht unpassend als ‚Thrombocythämie‘ bezeichnen möchten“ [1]. Sie versuchten, den Patienten durch die Verabreichung von Milzextrakten zu behandeln, was jedoch ohne Erfolg blieb. Die Bezeichnung Thrombozythämie hat sich zwischenzeitlich durchgesetzt. Geht die Erkrankung vom Knochenmark aus, so liegt eine myeloproliferative Erkrankung vor, die als primäre (PT) oder essentielle Thrombozythämie (ET) bezeichnet wird. Sind andere Ursachen verantwortlich, die das Knochenmark zu einer vermehrten Produktion von Thrombozyten anregen, so spricht man von einer sekundären Thrombozythämie oder Thrombozytose.

Von der Philadelphia-(Ph-) Chromosom-positiven chronisch-myeloischen Leukämie (CML) werden die Ph-Chromosom negativen PTs, Polycythaemia vera (PV) und idiopathische Myelofibrose (IMF) abgegrenzt. Die PT gilt nach der CML als die häufigste chronisch-myeloproliferative Erkrankung. In den USA beträgt die jährliche Inzidenz der PT 2,4 pro 100 000 Einwohner, was etwa 2 000 neu diagnostizierten Patienten pro Jahr in Deutschland entsprechen würde [2]. Die Erkrankung ist bei Frauen häufiger und zeigt eine zweigipfelige Altersverteilung (zwischen 20 und 40 bzw. 60 und 70 Jahren). Bis zu 25% der Patienten sind jünger als 40 Jahre, wobei es oft einige Jahre dauert, bis die Diagnose gestellt wird.

Charakteristisch sind die abnorme Proliferation und Apoptosehemmung eines veränderten Megakaryozytenklons. Dadurch sind die Megakaryo-

<sup>1</sup>Hämatologisch-Onkologische Schwerpunktepraxis, München.

Eingang des Manuskripts: 4. 4. 2005.

Annahme des überarbeiteten Manuskripts: 26. 6. 2006.

zyten im Knochenmark vermehrt, vergrößert und anders angeordnet, d.h., sie liegen locker in Haufen beieinander. Ihre Kerne sind hyperploid sowie in ihrer Struktur (s.u.) verändert. Die aus ihnen vermehrt freigesetzten Thrombozyten führen nicht nur zu einer Thrombozythämie (> 450 000/ $\mu$ l), sondern sind auch morphologisch und funktionell verändert (s.u.).

#### Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache der PT ist unbekannt. Nach epidemiologischen Studien haben Friseur, Bauern und Elektriker – möglicherweise durch den Umgang mit Haarfärbemitteln, Pestiziden bzw. Magnetfeldern – ein erhöhtes Krankheitsrisiko [3].

Die klonale Veränderung einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle betrifft zwar alle drei Zellreihen, die aus ihr entstehen, ist aber (bisher) nur an der Megakaryozytopoese erkennbar. Die PT muss jedoch nicht bei allen Patienten klonal sein, was bedeuten könnte, dass sich aus einer nicht-klonalen eine klonale Krankheit entwickelt oder dass die PT heterogen ist.

Die molekularen Grundlagen der Proliferation und Differenzierung normaler und maligner Megakaryozyten sind bisher nur unzureichend bekannt. Klonalitäts- und Proteomanalysen sowie die Expression molekularer Marker wie des PRV-(Polycythaemia-rubra-vera)-1-Gens sprechen für eine Heterogenität der Erkrankung [4]. Obwohl bereits seit vielen Jahren eine erhöhte Empfindlichkeit hämatopoetischer Vorläuferzellen auf Wachstumsfaktoren wie Erythropoetin (EPO) oder Thrombopoetin (TPO) bei chronisch-myeloproliferativen Erkrankungen bekannt war [5], wurden erst kürzlich systematische Analysen der Signalkaskaden durchgeführt, die sich an die Wachstumsfaktorrezeptoren anschließen. Bei der Untersuchung der zyttoplasmatischen JAK2-Tyrosinkinase fand sich eine Mutation von Valin zu Phenylalanin in Position 617 (Abbildung 1), die erstmals gleichzeitig von fünf verschiedenen Arbeitsgruppen im Frühjahr 2005 beschrieben wurde [6]. Diese JAK2-V617F-Mutation war bei etwa 30–50% (in heterozygoter Form) der Patienten mit PT oder Myelofibro-

#### ABSTRACT

##### Primary Thrombocythemia: Diagnosis and Therapy

**Background:** Primary thrombocythemia is a rare acquired chronic disorder of the bone marrow which can occur at any age. Diagnosis is based upon elevated platelet counts, morphologically and functionally altered platelets and characteristic bone marrow alterations as well as the exclusion of related myeloproliferative disorders which can also be accompanied by increased platelet counts. Possible disease complications are thromboembolic and hemorrhagic events as well as a transformation into myelofibrosis or acute leukemia. Inhibition of platelet aggregation with aspirin for the prevention of thromboembolic complications is first-line therapy; cytoreductive therapy with drugs such as hydroxyurea or interferon- $\alpha$  or thromboreductive therapy with the platelet-reducing agent anagrelide is required when thromboembolic complications are already present at diagnosis (secondary prevention) or when platelet counts are steadily increasing or various additional risk factors are present (primary prevention). Because of the potential adverse effects of the various therapies upon long-term application a strict risk-benefit analysis is mandatory before initiation of therapy. In up to 50% of the patients the recently discovered V617F mutation in the JAK2 gene can be identified which is supposed to be involved in the pathogenesis of this disease.

**Clinical Studies:** Because of the rarity of primary thrombocythemia thus far only two prospectively randomized studies have been carried out to compare cyto- and thromboreductive therapies. In the British PT1 study the mandatory combination of anagrelide with aspirin was compared with the combination of hydroxyurea and aspirin, in the European ANAHYDRET study monotherapy with hydroxyurea was compared with that of anagrelide. This different study design has caused an intense controversy about the results of these studies obtained thus far.

**Conclusion:** Due to the existence of randomized clinical studies expert opinion will, in the future, be increasingly replaced by evidence-based therapy guidelines. The improved knowledge of the molecular basis of the disease because of the discovery of the V617F mutation in the JAK2 gene has improved the molecular diagnosis and opened new avenues to molecular-targeted therapies.

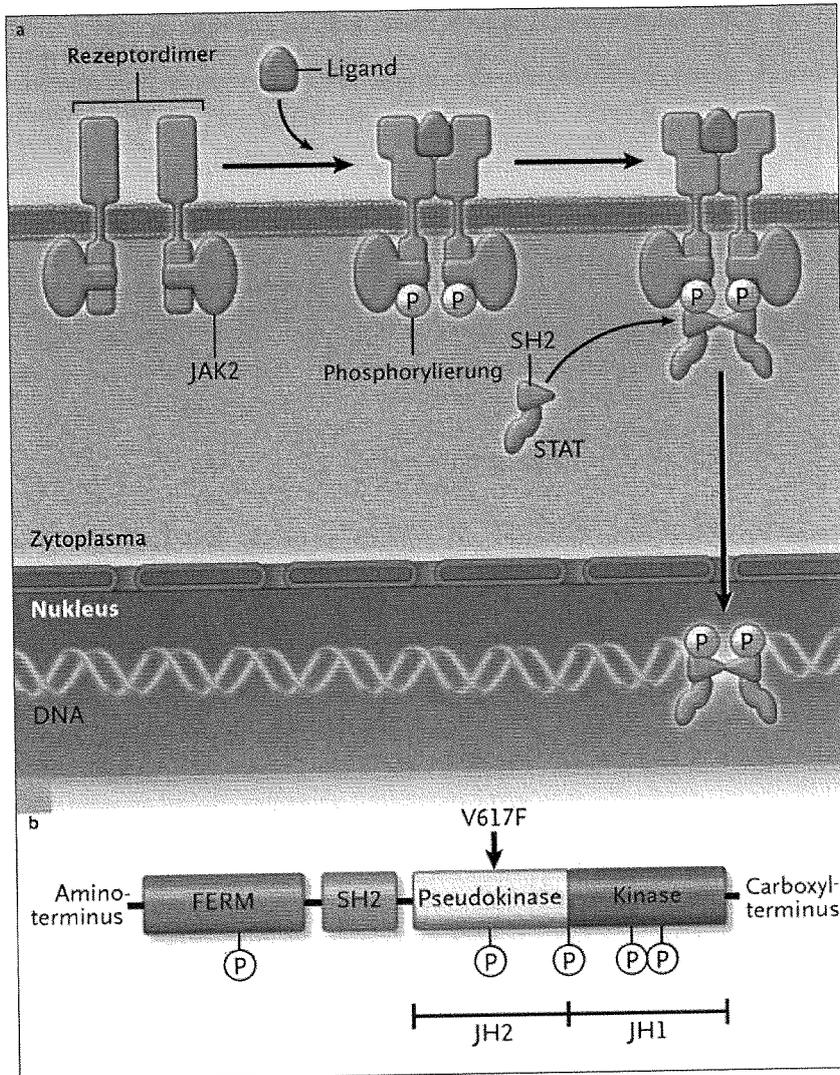
**Key Words:** Primary thrombocythemia · Aspirin · Hydroxyurea · Interferon- $\alpha$  · Anagrelide · PT1 · ANAHYDRET · JAK2 V617F mutation

Med Klin 2006;101:624–34.  
DOI 10.1007/s00063-006-1092-y

se und bei 90% (in homozygoter Form) der untersuchten Patienten mit PV nachweisbar.

JAK2 gehört zur Familie der Januskinasen (JAK), die auch JAK1, JAK3 und TYK2 einschließen. Der Name stand ursprünglich für Just Another Kinase, als das Enzym durch die Klonierung erstmals beschrieben wurde, ohne dass man seine Funktion kannte. Später wurde der Name Januskinase gewählt, da das Enzym wie der rö-

mische Gott Janus, der ein doppelgesichtiger Türsteher des Himmels ist, zwei homologe Tyrosinkinasedomänen in Tandemstruktur aufweist (Abbildung 1). Januskinasen vermitteln die Signaltransduktion von Zytokinrezeptoren wie EPO oder TPO. Die Bindung des Liganden führt zur Dimerisierung des Rezeptors, der in seinem zytoplasmatischen Abschnitt mit JAK2 assoziiert ist (Abbildung 1). Dies führt zur gegenseitigen Phosphorylierung der



Abbildungen 1a und 1b. a) Rezeptordimerisierung nach Bindung des Liganden (z.B. EPO) mit Aktivierung von JAK2. Dadurch kommt es zur Bindung von STAT- („signal transducer and activator of transcription“-)Proteinen, die ebenfalls phosphoryliert werden und nach Dissoziation als Dimere in den Zellkern gelangen, wo sie als Transkriptionsfaktoren wirken. b) Die JH1-Domäne enthält die Tyrosinkinaseaktivität von JAK2, die JH2-Domäne eine Pseudokinase, d.h., dieser Proteinanteil wirkt nicht als Enzym, sondern als Inhibitor des JAK2-Proteins. P zeigt Aminosäuren, die autophosphoryliert werden. V617F markiert das mutierte Codon. Die Mutation in der Pseudokinase-Region der JAK2-Kinase hebt deren autoinhibitorische Funktion auf (nach [45]).

JAK-Moleküle und des Rezeptors. Der aktivierte JAK-Zytokin-Rezeptor-Komplex induziert die Rekrutierung und Phosphorylierung von Substratmolekülen einschließlich STAT-Proteinen. STAT-Proteine (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) verlassen den Rezeptorkomplex, bilden Homo- bzw. Heterodimere und translozieren in den Zell-

kern. Hier binden die STAT-Dimere an Enhancer-Elemente verschiedener Zielgene und beeinflussen deren Transkription.

Da der JAK-STAT-Signaltransduktionsweg für zytokinvermittelte (EPO, TPO, Interleukin-3, Granulozyten-koloniestimulierender Faktor [G-CSF], Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor [GM-CSF]) Pro-

liferation, Überleben und Apoptose hämatopoetischer Zellen essentiell ist, führen Störungen dieser Signalkette zu hämatologischen Erkrankungen. Die neu identifizierte somatische Punktmutation stellt eine Transversion von G-C zu T-A im Nukleotid 1849 von Exon 12 dar, durch die im Codon 617 ein Valin- durch einen Phenylalaninrest ersetzt wird (JAK2-V617F). Diese Mutation liegt in der autoinhibitorischen JH2-Domäne, die wahrscheinlich die Tyrosinkinase-(JH1-)Aktivität nicht mehr hemmen kann.

Bei einem Teil der Patienten konnte die JAK2-V617F-Mutation als wichtiges Element der Pathogenese identifiziert werden; das Auftreten dieser Mutation bei anderen chronisch-myeloproliferativen Erkrankungen (wie z.B. bei der PV) und das Vorhandensein JAK2-negativer PTs legt jedoch alternative und zusätzliche Mechanismen nahe. Somit sind wir von einem umfassenden Verständnis der molekularen Grundlagen noch weit entfernt.

Genexpressionsprofile von aus CD34-Zellen generierten Megakaryozyten zeigen eine Abnahme der Expression proapoptotischer Gene und Zunahme der Expression antiapoptotischer Gene [7]. Beim Gesunden wird die Thrombozytenproduktion über eine Wechselwirkung von TPO und seinen Rezeptor cMPL (auf Megakaryozyten) reguliert. Bei Patienten mit PT haben sich bisher keine Hinweise dafür ergeben, dass eine Veränderung der TPO-Produktion an der Entstehung der Erkrankung beteiligt ist, bei einzelnen Patienten wurde jedoch eine Mutation im cMPL-Rezeptor nachgewiesen [8].

#### Diagnosekriterien: peripheres Blutbild und Knochenmarkhistologie

Für die Diagnose gelten heute die WHO-Kriterien (Tabelle 1), die die Kriterien der Polycythemia Vera Study Group (PVSG) abgelöst haben [9]. Da ein molekularer Marker für alle PT-Patienten wie bcr/abl bei der CML noch nicht identifiziert worden ist (nur etwa 30–50% der Patienten sind JAK2-V617F-positiv), sind für die Diagnose nach wie vor nichtmolekulare Kriterien ausschlaggebend. Wesentliches Kriterium ist die dauerhafte Vermehrung der Thrombozyten auf

Tabelle 1. Kriterien der WHO zur Diagnose der primären Thrombozythämie. MCV: mittleres korpuskuläres Volumen.

<b>Positive Kriterien</b>	
Peripheres Blut	Anhaltende Thrombozytenerhöhung auf > 600 000/ $\mu$ l
Knochenmarkhistologie	Proliferation hauptsächlich der Megakaryozyten – mit Vermehrung vergrößerter reifer Megakaryozyten
<b>Ausschluss verwandter myeloproliferativer Erkrankungen wie</b>	
Polycythaemia vera (PV), d.h.	Hämoglobinwerte > 18,5 g/dl (Männer) bzw. 16,5 g/dl (Frauen) Negative Eisenfärbung im Knochenmark, niedriger Serumferritin- oder erniedrigter MCV-Wert Wenn diese Bedingungen nicht erfüllt sind, fehlender Anstieg des Hämoglobinwerts nach Eisengabe in den für die PV typischen Bereich
Chronisch-myeloische Leukämie (CML), d.h.	Nachweis des Philadelphia-Chromosoms bzw. des bcr/abl-Fusionsgens (bzw. Transkripts)
Chronische idiopathische Myelofibrose (IMF), d.h.	Kollagen- oder Retikulinfibrose
Myelodysplastisches Syndrom (MDS), d.h.	Isoliertes del(5q) (= 5q <sup>-</sup> -Syndrom), t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) Signifikante Dysplasie der Granulozyten, nur vereinzelte Mikromegakaryozyten
Sekundäre Thrombozythämie	Zugrundeliegende Entzündung, Infektion, Tumorerkrankung oder Splenektomie

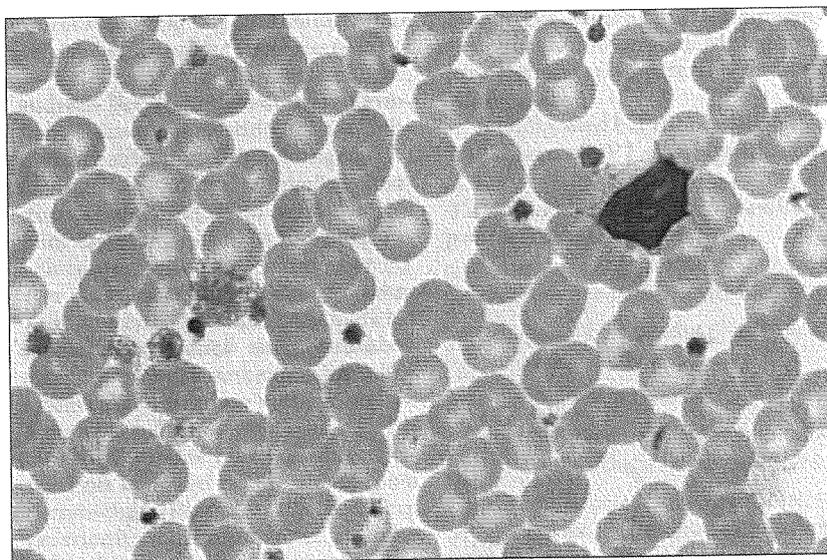


Abbildung 2. Peripherer Blutausschlag bei PT: vermehrte Thrombozyten, Riesenthrombozyten und Thrombozytenanisozytose.

> 600 000/ $\mu$ l, wobei dieser Wert auf mehrere Mio./ $\mu$ l ansteigen kann. Die automatische Thrombozytenzählung fällt bei hohen Thrombozytenzahlen jedoch ungenau aus, so dass die Werte in Abhängigkeit vom verwendeten Zählgerät differieren können. Außerdem sind Thrombozytenwerte bei einer Kapillarblutabnahme im Allgemeinen niedriger als bei einer venösen Blutuntersuchung. Im peripheren Blutausschlag sind praktisch immer Riesenthrombozyten und unterschiedlich große Thrombozyten (Anisozytose) zu sehen (Abbildung 2), so dass das gleichzeitige Auftreten erhöhter Thrombozytenwerte mit Riesenthrombozyten die Diagnose einer PT nahe legt. Obligat für die Diagnosestellung ist die Durchführung der Knochenmarkbiopsie, bei der sich eine mehr oder weniger ausgeprägte Vermehrung der Megakaryozyten sowie Änderungen ihrer räumlichen Anordnung und Zellkernstruktur finden (Abbildung 3). Nach Untersuchungen von Thiele & Kvasnicka (Köln) muss von der echten PT nach den neuen WHO-Kriterien die sog. präfibrotische idiopathische Myelofibrose (IMF-0) differentialdiagnostisch abgegrenzt werden [10]. Bei dieser sind fibrotische Fasern noch nicht erkennbar. PT und IMF-0 unterscheiden sich morphologisch durch die Menge und Größe der Megakaryozyten, Haufenbildung und vor allem die Struktur der Megakaryozytenkerne (s.u.). Bei der Befundung eines Knochenmarkpräparats durch den Pathologen ist es demnach wichtig zu wissen, ob diese unter Berücksichtigung der WHO-Klassifikation erfolgt.

Bei einem Multicentervergleich der Knochenmarkshistologien von Patienten mit PT hatten von 483 nach WHO-Kriterien 162 (33,5%) eine echte PT, 184 (38,1%) eine präfibrotische IMF (IMF-0) und 137 (28,4%) eine fibrotische IMF (IMF-1) [11]. Ähnliche Ergebnisse wurden von einer Arbeitsgruppe in Palermo, Italien, erhoben: Nach WHO-Kriterien hatten 21% eine echte PT, 30% eine IMF-0, 34% eine IMF-1 und 10% eine IMF-2, und 5% waren Grenzfälle zwischen PT und IMF-0 [12]. Nach ersten Untersuchungen weist die echte PT eine nur sehr geringe Tendenz zum Übergang in eine Myelofibrose auf. Sollten diese

## ÜBERSICHT

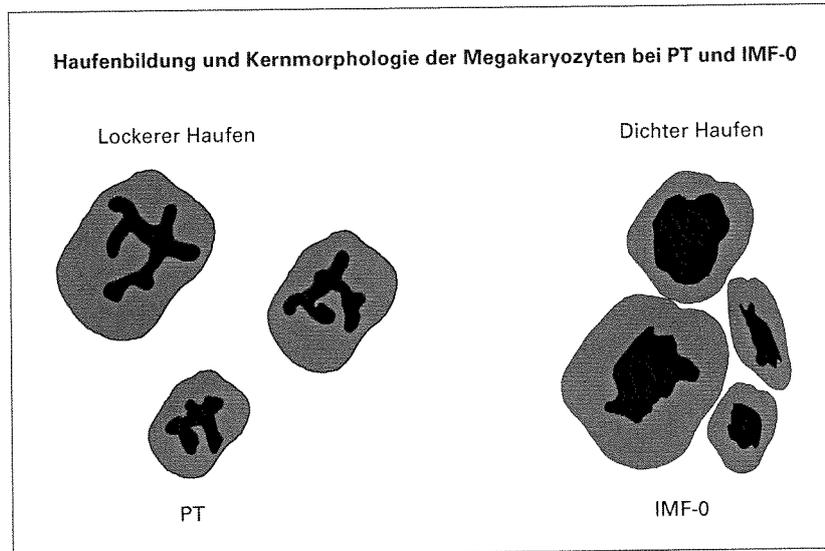


Abbildung 3. Schematische Darstellung der morphologischen Unterschiede der Megakaryozyten bei PT und IMF-0. Im gesunden Knochenmark liegen die Megakaryozyten verstreut; bei myeloproliferativen Erkrankungen bilden sie Haufen (lockere bei der PT, dichte bei der IMF-0), zudem unterscheidet sich ihre Kernstruktur (hirschkornförmig bei der PT, wolkenartig bei der IMF-0; modifiziert nach H. Kvasnicka und J. Thiele, persönliche Mitteilung).

Ergebnisse bestätigt werden, so käme der Knochenmarkshistologie nicht nur eine diagnostische, sondern auch prognostische Bedeutung zu.

Durch eine Untersuchung auf das Vorliegen der JAK2-V617F-Mutation können eine JAK-2-positive und die JAK2-negative Form der PT unterschieden werden. Möglicherweise unterscheiden sich diese Subtypen durch Thromboseneigung und Ansprechen auf medikamentöse Therapie (s.u.).

Da Thrombozythämien auch bei anderen Erkrankungen auftreten können, müssen verwandte chronisch-myeloproliferative Erkrankungen (PV, CML, IMF) und ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) ausgeschlossen sein. Darüber hinaus ist die differentialdiagnostische Abgrenzung der PT von einer sekundären oder reaktiven Thrombozythämie erforderlich, da bei Letzterer zwar auch eine Thrombozytenerhöhung, aber keine Thrombozytenfunktionsstörung vorliegt, so dass diese nicht behandlungspflichtig ist. Als Ursachen für eine reaktive Thrombozythämie kommen ein Eisenmangel bei chronischem Blutverlust (z.B. Ulcus ventriculi), chronisch-entzündliche Erkrankungen (z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Polyarthrit), chronische Infektionen (bakterielle Osteo-

myelitis, Endokarditis, Tuberkulose) oder auch maligne Erkrankungen wie Non-Hodgkin-Lymphome oder Bronchialkarzinome in Frage. Durch Bestimmung von Entzündungsparametern (C-reaktives Protein, Fibrinogen, Elektrolyse) und Eisenparametern (Transferrinsättigung, Ferritin und ggf. löslicher Transferrinrezeptor) lässt sich eine reaktive Thrombozythämie in der Regel gut abgrenzen. Bei einzelnen Patienten kommen auch Mischformen primärer und sekundärer Thrombozythämien vor.

Häufig wird bei Laboranalysen von Individuen mit PT eine Hyperkaliämie

beobachtet, da im EDTA-Blutabnahmeröhrchen Kalium aus den vermehrten Plättchen freigesetzt wird (Pseudohyperkaliämie). Interessanterweise erfolgt diese vermehrte Kaliumfreisetzung bei Antikoagulation mit Heparin nicht, so dass sich der „wahre“ Kaliumwert in Heparinröhrchen bestimmen lässt.

In den meisten Laboratorien gilt ein Thrombozytenwert von 450 000/ $\mu$ l als obere Normgrenze. Die willkürlich festgesetzte diagnostische Grenze von 600 000/ $\mu$ l führt dazu, dass frühe Stadien der PT mit nur leicht erhöhten Thrombozytenzahlen möglicherweise nicht erfasst werden, obwohl bereits klinische Symptome vorliegen [13-15].

#### Erweiterte Diagnostik bei nachgewiesener primärer Thrombozythämie

Ist eine PT diagnostiziert, so wird eine Basisdiagnostik empfohlen, die zur Verlaufsbeurteilung und Risikoabschätzung bezüglich thromboembolischer Komplikationen dient. Dazu gehören vor allem Untersuchungen, mit denen der Gefäßstatus ermittelt wird [16] (Tabelle 2).

#### Klinik

Durch die zunehmende Durchführung von Blutbildanalysen (Operationsvorbereitung, jährlicher Check-up) wird die PT heute häufiger im präsymptomatischen Stadium entdeckt. Bei Individuen mit PT sind die Thrombozyten nicht nur vermehrt, sondern auch funktionell verändert. Dies kann nicht

Tabelle 2. Empfohlene Basisdiagnostik bei Vorliegen einer primären Thrombozythämie. PTT: partielle Thromboplastinzeit.

- Oberbauchsonographie mit Ausmessung der **Milz** in drei Ebenen
- Dopplersonographische Untersuchung der **hirnversorgenden Arterien** (Aa. carotides und vertebrales)
- **Kardiologischer** Status (Ruhe- und Belastungs-EKG, ggf. Herzschonographie)
- Ermittlung von **Lebensgewohnheiten** (Nikotingenuss) bzw. **Begleiterkrankungen** wie Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertonie, Adipositas
- **Thrombophiliediagnostik:** Quick, PTT, Fibrinogen, Fibrinolyse, Faktor VIII, Protein-S-, Protein-C-, Antithrombin-3-Aktivität, Homocystein, Phospholipidantikörper sowie genetische Tests auf APC-Resistenz und den Prothrombin-Genpolymorphismus

Tabelle 3. Symptome bzw. Komplikationen bei Patienten mit primärer Thrombozythämie.

<b>Allgemeinsymptome</b>	Abgeschlagenheit, Abnahme der Leistungsfähigkeit, Benommenheit, Schwindel
<b>Mikrovaskuläre Komplikationen</b>	Erythromelalgie: Symptomatik aus schmerzhafter Rötung, Schwellung und Brennen im Bereich der Finger und Zehen, die durch die Bildung von Thromben im arteriellen Gefäßbett bedingt ist und sich zur ischämischen Akrozyanose und peripheren Gangrän entwickeln kann. Sie spricht prompt auf die Gabe von Aspirin an Transitorische ischämische Attacken (TIAs): s.u.
<b>Thromboembolische Komplikationen</b>	Thrombosen im venösen und arteriellen System, d.h. in großen Oberbauchgefäßen (Pfortader, Leber-, Milz-, Mesenterialvenen), Bein- und Beckenvenen oder Koronar- und hirnversorgenden Arterien (Herz-, Hirninfarkt)
<b>Hämorrhagische Komplikationen</b>	Blutungen im Bereich der Schleimhäute von Nase, Mund, Magen oder Darm bzw. in der Haut
<b>Neurologische Funktionsstörungen (im Sinne von TIAs, Dauer &lt; 24 h)</b>	Rezidivierende vorübergehende monokuläre Seh-, Sprach-8Dysarthrie) oder Gangstörungen, Kopfschmerzen, Migräne, Fallneigung, Hemiparesen bis hin zu Krampfanfällen
<b>Schwangerschaftskomplikationen</b>	Erhöhte Rate spontaner Aborte sowie Plazentarinfarkte mit konsekutiver Wachstumsstörung und Absterben des Fetus

nur zu Störungen der Mikroirkulation oder thromboembolischen Komplikationen unterschiedlichen Schweregrades, sondern auch zu einer Blutungsneigung führen (Tabelle 3). Thrombosen sind sehr viel häufiger als Hämorrhagien, d.h., das Risiko einer Thrombose bzw. Blutung beträgt 6,6% pro Patientenzahl bzw. 0,33% im Vergleich zur Kontrollpopulation mit 1,2% bzw. 0% [17].

Thrombozyten von Patienten mit PT reagieren normal auf Arachidonsäure, zeigen aber eine reduzierte Antwort auf Stimulatoren wie Adenosindiphosphat (ADP), Adrenalin und Kollagen. Darüber hinaus sind sie durch eine beeinträchtigte Expression adrenerger Rezeptoren und/oder Störung der Signaltransduktion gekennzeichnet. Des Weiteren weisen sie einen erworbenen Granulaspeichermangel auf und haben erniedrigte Glykoprote-

in-(GP-1b- und GP-IIb/IIIa-Rezeptoren. Auf der anderen Seite aggregieren die Thrombozyten spontan und auch mit Leukozyten [18].

Die gegenwärtig verfügbaren Ex-vivo-Thrombozytenfunktionstests können bei Patienten mit PT pathologisch ausfallen, besitzen aber bisher noch keine prognostische Bedeutung für das Auftreten von Komplikationen.

#### Prognose

Trotz der potentiellen Morbidität ist die Lebenserwartung von Patienten mit PT bei adäquater Therapie nicht notwendigerweise eingeschränkt. Auftretende Gefäßkomplikationen (wie Myokard- oder Hirninfarkte) können jedoch vital bedrohlich sein bzw. zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Fallen im

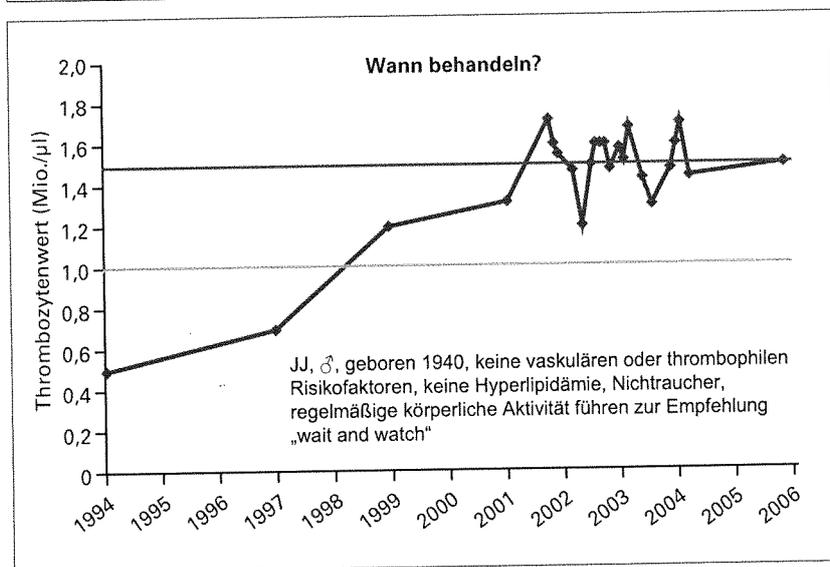
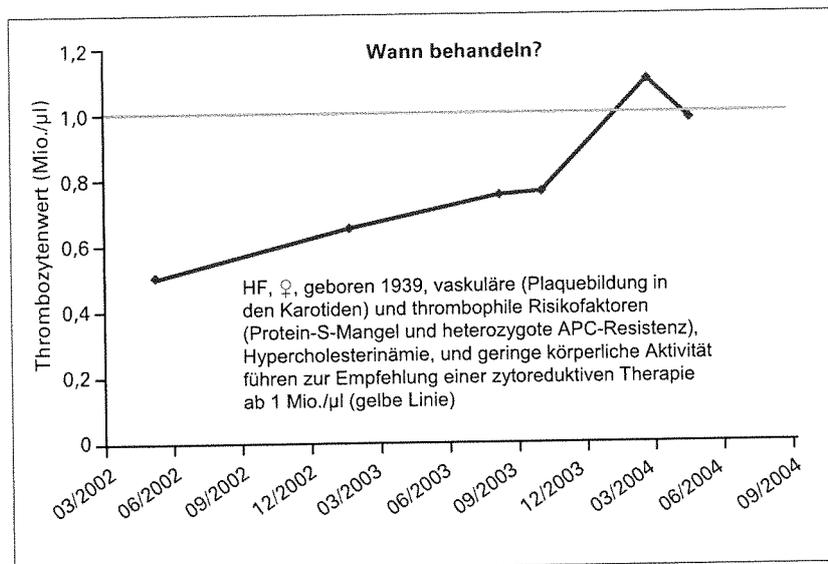
Verlauf der Erkrankung die peripheren Thrombozytenwerte spontan ab, so spricht dies für den Übergang in eine Myelofibrose (bis zu 15%) oder akute Leukämie (Risiko bei Unbehandelten 1%), was eine dramatische Verschlechterung der Prognose bedeutet. In einer Serie von 195 Patienten mit PT trat eine Myelofibrose bei 13 Patienten auf (mediane Beobachtungszeit 7,2 Jahre). Charakteristisch sind eine zunehmende Leukozytose mit dem Erscheinen unreifer weißer Vorstufen und Erythrozyten mit Tränenform (leukoerythroblastisches Blutbild), ein Abfall des Hämoglobinwerts, ein erhöhter Lactatdehydrogenase-(LDH-) Wert, ein kontinuierlicher Abfall der Thrombozytenwerte und eine zunehmende Splenomegalie [19]. Während die Myelofibrose bisher nur supportiv behandelt werden konnte, sind jetzt erste Versuche mit der Stammzelltransplantation begonnen worden [20].

#### Therapie

Etwa ein Drittel aller Patienten entwickelt schwere thromboembolische Komplikationen. Die Häufigkeit von Thrombosen steigt mit einer Thromboseanamnese, der Höhe des Thrombozytenwerts, dem Alter (> 60 Jahre) und dem gleichzeitigen Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Nikotin, Hypertonie, Cholesterin) und wird offenbar auch durch den Subtyp der PT bestimmt (s.u.).

Weder allein die Höhe des Thrombozytenwerts noch Ex-vivo-Plättchenfunktionstests können jedoch bisher als prognostische Parameter für das Risiko des Auftretens einer Thrombose herangezogen werden. Die Erkrankung ist heterogen, da einzelne Individuen bereits bei niedrigen Thrombozytenwerten Komplikationen entwickeln, andere trotz hoher Thrombozytenwerte nicht. Einzelne Patienten erleiden Thrombosen auch unter durch Therapie normalisierten Thrombozytenwerten. Neben quantitativen Aspekten (Höhe des Thrombozytenwerts) müssen also auch qualitative Aspekte (Art der Thrombozytenfunktionsstörung) und nichtthrombozytäre Faktoren eine Rolle für das Thromboseisiko spielen.

## ÜBERSICHT



Abbildungen 4a und 4b. Risikoadaptierte zytoreduktive Therapie von Patienten mit PT an zwei Beispielen. a) Indikation zur Einleitung einer Therapie bei einer Patientin mit verschiedenen Risikofaktoren und steigenden Thrombozytenwerten. b) Keine Therapie bei einem Patienten ohne Risikofaktoren und konstanten Thrombozytenwerten.

Aus diesen Gründen wird nach wie vor kontrovers diskutiert, ab welchem Thrombozytenwert (z.B. 1 Mio. oder 1,5 Mio./ $\mu$ l) eine medikamentöse Senkung des Thrombozytenwerts erforderlich ist.

Aufgrund des erhöhten Thrombose- und Blutungsrisikos ist es wichtig, dass die Patienten ausreichend über ihre Erkrankung und mögliche Komplikationen informiert sind, so dass diese rasch erkannt und behandelt werden können.

#### Antiaggregierende Therapie

Die meisten Individuen mit erhöhten Thrombozytenwerten erhalten zunächst Acetylsalicylsäure (Aspirin, 100 mg/die) zur Primärprophylaxe. Eine hämorrhagische Diathese oder Aspirin-Unverträglichkeit stellen Kontraindikationen für eine Aspirin-Therapie dar. Auf mögliche Blutungskomplikationen ist zu achten, da Aspirin bei Patienten mit PT häufiger Blutungen hervorruft als bei Patienten mit anderen

Erkrankungen [21]. Die potentielle Wertigkeit anderer antithrombozytärer Substanzen wie ADP- oder Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten ist bei der PT bisher noch nicht systematisch untersucht worden.

Obwohl Aspirin die Rate thromboembolischer Komplikationen senken kann, bietet die Substanz keinen vollständigen Schutz, so dass bei steigenden Thrombozytenwerten eine zytoreduktive Therapie angezeigt ist. Zudem reagieren einzelne Individuen nur unzureichend oder nicht auf Aspirin (Nonresponder).

#### Zyto- bzw. thromboreduktive Therapie

Als absolute Indikation zur Einleitung einer thrombozytensenkenden Therapie gilt – unabhängig von der Höhe des Thrombozytenwerts – eine durchgemachte arterielle oder venöse Thrombose (Sekundärprävention). Zytoreduktive Therapien beeinflussen nicht nur die Produktion von Thrombozyten, sondern auch die von Erythrozyten und Leukozyten, wohingegen thromboreduktive Therapien ausschließlich den Thrombozytenspiegel senken.

Eine Therapie zur Primärprävention sollte unabhängig vom Ausmaß der Erhöhung der Thrombozytenwerte bei Prodromalerscheinungen (mikrovaskuläre Komplikationen), vaskulären Risikofaktoren (zerebral und kardial), einem biologischen Alter von > 60 Jahren, kontinuierlich steigenden Thrombozytenwerten und möglicherweise auch einer thrombophilen Diathese eingeleitet werden.

Die Indikationsstellung hat streng zu sein, da die Entscheidung für eine Therapie meist die Durchführung einer jahrzehntelangen Behandlung bedeutet.

Unklar ist, ab welcher Thrombozytenzahl nichtsymptomatische Patienten ohne vaskuläre Risikofaktoren behandelt werden sollen. Etwa ein Fünftel dieser Patientengruppe entwickelt Thrombosen.

Sinnvoll ist eine risikoadaptierte Therapie, die Faktoren wie Thrombozytenverlauf, Komorbidität, thrombophile Risikofaktoren und Alter berücksichtigt. Abbildung 4 zeigt dafür zwei Beispiele: einen langsamen Thrombozytenanstieg (Verdoppelung in 4 Jah-

Tabelle 4. Nebenwirkungen thrombozytensenkender Therapien. MCV: mittleres korpuskuläres Volumen.

<b>Anagrelid</b>	
Zentral	Kopfschmerzen, die im Allgemeinen innerhalb von 4 Wochen verschwinden
Kardial	Palpitationen, Tachykardien, Ödeme und reversible Kardiomyopathie
Hämatologisch	Leichter Abfall der Erythrozytenwerte (Anämie)
Gastrointestinal	Übelkeit oder Durchfälle, die möglicherweise auf den Lactosegehalt der Anagrelidformulierung zurückzuführen sind. Bei Lactoseintoleranz ist ein Versuch mit Lactase (Laluk®) sinnvoll. Alternativ könnte es sich auch um einen Effekt auf die Phosphodiesterase 3 glatter Muskelzellen des Darms handeln
<b>Hydroxyharnstoff</b>	
Hämatologisch	Granulo- und Erythrozytopenien (teilweise mit erheblichen MCV-Erhöhungen), da alle drei Reihen gehemmt werden  Kontrovers diskutierter leukämogener Effekt
Haut und Schleimhäute	Bei bis zu einem Drittel der Patienten Nebenwirkungen an Haut und Schleimhäuten (Überpigmentierung, Haut- und Nagelatrophie, Haarausfall, papulöse Veränderungen, Hautulzera) sowie leichte Magenbeschwerden  Erhöhte Rate an Hauttumoren
<b>Interferon-α</b>	
Hämatologisch	Granulozyto- oder Erythrozytopenien
Muskel- und Skelettsystem	Knochenschmerzen, Myalgien
Zentral	Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Anorexie, Psychosen, neurologische Störungen

ren), Fehlen von Risikofaktoren und ein biologisches Alter von  $\leq 60$  Jahren, das eine Zurückhaltung auch bei Werten um 1,5 Mio./ $\mu\text{l}$  rechtfertigt; auf der anderen Seite eine Verdoppelung in 2 Jahren und das Vorliegen mehrerer Risikofaktoren, was zu einer Empfehlung zur thrombozytensenkenden Therapie bei Werten von  $\leq 1$  Mio./ $\mu\text{l}$  veranlasst.

Für die thromboreduktive Therapie steht Anagrelid, für die zytoreduktive Behandlung stehen Hydroxyharnstoff und Interferon- $\alpha$  zur Verfügung. Anagrelid und Hydroxyharnstoff werden oral, Interferon- $\alpha$  wird subkutan verabreicht. Die Substanzen haben unterschiedliche Wirkungsmechanismen und Nebenwirkungsprofile.

Anagrelid ist seit 2004 als Xagrid® in der gesamten EU (Shire, England) und seit 2001 als Thromboreductin® in einem Teil der EU (sieben Länder einschließlich Österreich; AOP, Österreich) zugelassen [22–24]. In den 70er Jahren wurde bei Versuchstieren eine antiaggregierende Wirkung von Anagrelid auf Thrombozyten beobachtet, die über eine Hemmung einer Typ-3-Phosphodiesterase zustande kommt. Beim Menschen besitzt Anagrelid nur bei sehr hoher Dosierung oder in Kombination mit Aspirin (s.u.) einen Einfluss auf die Thrombozytenfunktion, ruft aber in niedriger Dosierung einen schnellen Abfall der Thrombozytenzahl hervor. Das Präparat hat – über den aktiven Metaboliten Hydroxyanagrelid – einen

direkten Hemmeffekt auf die Megakaryozytopoese und führt dadurch nach etwa 1 Woche zu einem selektiven Thrombozytenabfall um 50%. Nach Absetzen von Anagrelid kommt es nach mehreren Tagen zu einem schnellen Wiederanstieg der Thrombozytenzahl. Normalerweise wird die Therapie mit einer Dosis von  $2 \times 0,5$  mg eingeleitet, die alle 5–7 Tage um 0,5 mg erhöht wird, wenn die Thrombozytenzahlen nicht ausreichend absinken. Bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren ist besondere Vorsicht geboten: Das Medikament darf – aufgrund seiner positiv ino- und chronotropen Nebenwirkungen – erst nach sorgfältiger kardiologischer Untersuchung unter Berücksichtigung einer strengen Risiko-Nutzen-Analyse gegeben werden. Solche Patienten erhalten initial 0,5 mg pro Tag, wobei die Tagesdosis jede Woche um 0,5 mg erhöht wird. Eine langsame Dosisescalation empfiehlt sich auch bei älteren Patienten und solchen mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Kontrazeption betreiben, da ein teratogener Effekt von Anagrelid bisher nicht ausgeschlossen ist. Etwa 10% der Patienten mit PT sprechen primär nicht auf Anagrelid an, da sie möglicherweise den aktiven Metaboliten nicht bilden können oder eine anagrelidrefraktäre Subform der PT aufweisen. Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2,0 mg, eine Gesamtdosis von 5,0 mg sollte nicht überschritten werden, da bei nur geringer Wirkungszunahme die Nebenwirkungen deutlich zunehmen können.

Als Responder werden die Patienten gewertet, bei denen es dauerhaft zu einem Abfall der Thrombozytenzahl auf  $< 600\,000/\mu\text{l}$  (oder besser in den Normbereich) kommt. Diese Patienten profitieren auch durch eine Reduktion thromboembolischer Komplikationen. Nach dem Abfall der Thrombozyten in den Normbereich sollte Aspirin abgesetzt werden, da die Kombination von Anagrelid mit Aspirin die Blutungskomplikationsrate erhöhen kann [25]. Den zeit- und dosisabhängigen Nebenwirkungen von Anagrelid liegen die positiv inotropen/vasodilatatorischen Wirkungen dieser Substanz (vermittelt möglicherweise über Phosphodiesterase 3 in Muskelzellen) zugrunde (Tabelle 4).

abgeschlossen worden ist. In dieser Studie wird *Anagrelid* (Thromboreduktin®) als Monotherapie mit *Hydroxyharnstoff* als Monotherapie bei Patienten mit essentieller Thrombozythämie (ET) verglichen. Die Diagnose erfolgte nach WHO-Kriterien, keiner der 258 Patienten war vorbehandelt. Einschlusskriterien waren Alter > 60 Jahre, Thrombozytenwerte > 1 Mio./ $\mu$ l, stattgehabte Thrombosen, Ischämien oder Hämorrhagien sowie vasculäre Risikofaktoren. Eine erste Interimsanalyse bei 60% der Patienten zeigte keine Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit für die beiden Substanzen [42]. Eine abschließende Auswertung wird Anfang 2007 erwartet.

#### Primäre Thrombozythämie im Kindesalter und familiäre Häufung

Die PT kommt auch im Kindesalter vor, ist aber extrem selten [43]. Auch hier ist die differentialdiagnostische Abgrenzung von der sekundären Thrombozythämie sehr wichtig. Die klinische Manifestation reicht von Symptomfreiheit über schwere thrombotische Komplikationen bis hin zur Transformation in akute Leukämien. Das Auftreten von Symptomen stellt eine Indikation zur Behandlung mit dem Ziel der Rezidivprophylaxe dar. Ob asymptotische Kinder behandelt werden sollen, wird kontrovers diskutiert. In seltenen Fällen kann die Thrombozythämie auch familiär auftreten. Auch sie stellt eine klinisch und molekular heterogene Gruppe (Mutationen im TPO- und cMPL-Gen) dar. Die Patienten können ebenfalls thromboembolische Komplikationen entwickeln.

#### Primäre Thrombozythämie während der Schwangerschaft

Patientinnen mit PT entwickeln gehäuft Plazentarinfarakte im 1. Trimenon. Da zytoreduktive chemische Substanzen wegen ihrer potentiellen Teratogenität kontraindiziert sind, stehen nur Aspirin, Interferon- $\alpha$  und Heparin als Therapeutika zur Verfügung [44]. Obwohl einzelne komplikationslose Schwangerschaften unter der Einnahme von Anagrelid beschrieben worden sind, wird von der Anwendung der Substanz abgeraten [24].

#### Empfohlene regelmäßige Untersuchungen

Zur Verlaufsbeurteilung werden vierteljährliche Blutbild- und Symptomkontrolle, halbjährliche Kontrolle des Differentialblutbildes und jährliche sonographische Untersuchungen der Milz empfohlen [16].

#### Strategien zur Behandlung von Patienten mit primärer Thrombozythämie

Eine ausführliche Beratung des Patienten über die Erkrankung und mögliche Komplikationen stellt die Grundlage der Betreuung von Patienten mit PT dar. Ist der Patient gut informiert und kennt er die Warnzeichen einer Komplikation, kann man mit der Einleitung einer thrombozytensenkenden Therapie zurückhaltend sein.

Dass die Therapie risikoadaptiert sein soll, ist allgemein akzeptiert. Über die Wertung einzelner Risikofaktoren besteht allerdings noch kein Konsens. Auch können bei der allgemein akzeptierten Altersgrenze von 60 Jahren erhebliche Unterschiede bestehen, was das „biologische“ Alter angeht.

In Deutschland wird im Allgemeinen bei erhöhten Thrombozytenwerten ohne zusätzliche Risikofaktoren die Gabe von Aspirin in einer Dosis von 100 mg/Tag empfohlen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Aspirin bei Patienten mit PT vermehrt Blutungskomplikationen verursachen kann und dass einzelne Individuen nicht auf Aspirin ansprechen. Steigen die Thrombozytenwerte im Verlauf auf > 1,0 bzw. 1,5 Mio./ $\mu$ l oder überschreitet der Patient ein Alter von 60 Jahren, so wird eine zytoreduktive Therapie mit Hydroxyharnstoff (das in der BRD für die Therapie der PT zugelassen ist) empfohlen. Aufgrund der nicht ausgeschlossenen Leukämogenität von Hydroxyharnstoff bei Langzeittherapie bevorzugen jedoch viele Therapeuten und Patienten  $\leq$  60 Jahre Anagrelid, das in Europa als Zweitlinientherapie zugelassen ist. Bei der Gabe von Anagrelid sind mögliche kardiale Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Des Weiteren sollte das Medikament nur in Ausnahmefällen mit Aspirin kombiniert werden.

Aufgrund der wesentlich schlechteren Verträglichkeit kommen Interferon- $\alpha$  bzw. Peginterferon nur bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit von Anagrelid oder Hydroxyharnstoff zum Einsatz.

#### Selbsthilfegruppen

Zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit PT haben sich mehrere Selbsthilfegruppen und Vereine gegründet ([www.mpd-network.de](http://www.mpd-network.de); [www.cmpe.de](http://www.cmpe.de)).

#### SCHLUSSFOLGERUNG

Die PT stellt eine relativ seltene Entität dar, die in Deutschland pro Jahr wahrscheinlich bei 2 000 Menschen diagnostiziert wird. Aufgrund des Spektrums möglicher klinischer Komplikationen ist die Therapie, die risikoadaptiert sein sollte, schwierig. Beim Einsatz zytoreduktiver Therapien mit Hydroxyharnstoff oder thromboreduktiver Behandlung mit Anagrelid ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung erforderlich, da Risiken der Leukämie-induktion und andere bisher unbekannte Langzeitfolgen noch nicht abzusehen sind. Ein erster Schritt zum besseren Verständnis der molekularen Grundlagen wurde mit der kürzlichen Identifizierung der JAK2-V617F-Mutation getan, die bei etwa 30–50% der Betroffenen nachweisbar ist. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind bisher nur drei randomisierte Studien durchgeführt worden, so dass viele Empfehlungen nach wie vor auf Expertenmeinungen beruhen.

#### Literatur

1. Epstein E, Kretz J. Über einen Fall von hochgradiger Thrombocytenvermehrung. *Klin Wochenschr* 1930;9:1177–8.
2. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobson SJ, et al. Population based evidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County study, 1976–1995. *Am J Hematol* 1999;61:10–5.
3. Falcetta R, Sacerdote C, Bazzan M, et al. Occupational and environmental risk factors in essential thrombocythemia: a case control study. *G Ital Lav Ergon* 2003;25:Suppl:9–12.
4. Goertler PS, März E, Johansson PL, et al. Thrombotic and bleeding complications in four subpopulations of patients with essential thrombocythemia defined by c-mpl protein expression and PRV-1 mRNA levels. *Haematologica* 2005;90:851–3.
5. Axelrad AA. Growth factor signaling in polycythemia vera cells: specific hypersensitivities to cytokines in the chronic myeloproliferative disorders. In: Pe-

## ÜBERSICHT

- trides PE, Pahl HL, eds. Molecular basis of chronic myeloproliferative disorders. Heidelberg-New York: Springer, 2004:65-73.
6. James C, Ugo V, Casadevall N, et al. A JAK2 mutation in myeloproliferative disorders: pathogenesis and therapeutic and scientific progress. Trends Mol Med 2005;11:546-54.
  7. Tenedini E, Fagioli ME, Vianelli N, et al. Gene expression profiling of normal and malignant CD34-derived megakaryocytic cells. Blood 2004;104:3126-35.
  8. Moliterno AR, Williams DM, Gutierrez-Alamillo LI, et al. Mpl Baltimore: a thrombopoietin receptor polymorphism associated with thrombocytosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:11444-7.
  9. Petrides PE. Towards a molecular classification of chronic myeloproliferative disorders. In: Petrides PE, Pahl HL, eds. Molecular basis of chronic myeloproliferative disorders. Heidelberg-New York: Springer, 2004:3-9.
  10. Thiele J, Kvasnicka H. Chronic myeloproliferative disorders: a pathologist's view. In: Petrides PE, Pahl HL, eds. Molecular basis of chronic myeloproliferative disorders. Heidelberg-New York: Springer, 2004:15-27.
  11. Thiele J, Kvasnicka H. Chronic myeloproliferative disorders with thrombocytosis: a comparative study of two classification systems (PVSG, WHO) on 839 patients. Ann Hematol 2003;82:148-52.
  12. Florena AM, Tripodi C, Iannitto E, et al. Value of bone marrow biopsy in the diagnosis of essential thrombocythemia. Haematologica 2004;89:911-9.
  13. Regev A, Stark P, Blickstein D, et al. Thrombotic complications in essential thrombocythemia with relatively low platelet counts. Am J Hematol 1997;56:168-72.
  14. Sacchi S, Vinci G, Gugliotta L, et al. Diagnosis of essential thrombocythemia at platelet counts between 400 and 600 x 10<sup>9</sup>/L. Haematologica 2000;85:492-5.
  15. Lengfelder E, Hochhaus A, Kronawitter U, et al. Should a platelet limit of 600,000/μl be used as a diagnostic criterium in essential thrombocythemia? An analysis of the natural course including early stages. Br J Haematol 1998;100:15-23.
  16. Petrides PE, Gisslinger H. CMPE 2004: aktuelle Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie chronisch myeloproliferativer Erkrankungen. München: Gesellschaft zur Erforschung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen, 2004.
  17. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. J Clin Oncol 1990;8:556-62.
  18. Petrides PE, Siegel F. Thrombotic complications in essential thrombocythemia (ET): clinical facts and biochemical riddles. Blood Cells Mol Dis 2006;36:379-84.
  19. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Talarn C, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. Br J Haematol 2002;118:786-90.
  20. Kröger N, Zabelina T, Schieder H, et al. Pilot study of reduced intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelofibrosis. Br J Haematol 2005;128:690-7.
  21. Cortelazzo S, Marchetti M, Orlando E, et al. Aspirin increases the bleeding side effects in essential thrombocythemia independent of the cyclooxygenase pathway: role of the lipoxigenase pathway. Am J Hematol 1998;57:277-82.
  22. Petrides PE. Anagrelid: Pharmakologie und klinische Anwendung. Arzneimitteltherapie 2004;22:225-35.
  23. Petrides PE. Anagrelid: a decade of clinical experience with its use for the treatment of primary thrombocythaemia. Exp Opin Pharmacother 2004;5:1781-98.
  24. Petrides PE. Anagrelid: what was new in 2004 and 2005? Semin Thromb Hemost 2006;32:399-408.
  25. Steurer M, Gastl G, Jedezejczak WW, et al. Anagrelid for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. Cancer 2004;101:2239-46.
  26. Storen EC, Tefferi A. Long term use of anagrelid in young patients with essential thrombocythemia. Blood 2001;97:863-6.
  27. Mazzucconi MG, Redi R, Bernasconi S, et al. A long term study of young patients with essential thrombocythemia treated with anagrelid. Haematologica 2004;89:1306-13.
  28. Fruchtman SM, Pettitt RM, Gilbert HS, et al., Anagrelid Study Group. Anagrelid: analysis of long term efficacy, safety and leukemogenic potential in myeloproliferative disorders. Leuk Res 2005;29:481-91.
  29. Siegel F, Petrides PE. Efficacy and safety of anagrelid in 30 patients treated up to 14.8 years. Onkologie 2005;28:Suppl:81-2.
  30. Nielsen I, Hasselbalch HC. Acute leukemia and myelodysplasia in patients with a Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorder treated with hydroxyurea alone or with hydroxyurea after busulphan. Am J Hematol 2003;74:26-31.
  31. Nand S, et al. Leukemogenic risk of hydroxyurea therapy in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Am J Hematol 1996;52:46-50.
  32. Furgerson JL, Vukelja SJ, Baker WJ, et al. Acute myeloid leukemia evolving from essential thrombocythemia in two patients treated with hydroxyurea. Am J Hematol 1996;51:137-40.
  33. Sterkers Y, Preudhomme C, Lai J-L, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. Blood 1998;91:616-22.
  34. Weinfeld A, Swolin B, Westin J. Acute leukemia after hydroxyurea therapy in polycythemia vera and allied disorders: prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications. Eur J Hematol 1994;52:134-9.
  35. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Efficacy and safety of long term use of hydroxyurea in young patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. Blood 2003;101:3749.
  36. Langer C, Lengfelder E, Thiele J, et al. Pegylated interferon for the treatment of high risk essential thrombocythemia: results of a phase II study. Haematologica 2005;90:1333-8.
  37. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, et al. A phase II trial of pegylated interferon-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia. Cancer 2006;106:2397-405.
  38. Cortelazzo S, Ginazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med 1995;332:1132-6.
  39. Harrison C, Campbell P, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelid in high risk essential thrombocythemia. N Engl J Med 2005;353:33-45.
  40. Petrides PE. The anagrelid hydroxyurea controversy in Europe. Presented at the 3rd International Conference on Chronic Myeloproliferative Disorders. Rotterdam, March 31 to April 2, 2006.
  41. Campbell P, Scott LM, Buck G, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythemia vera based on JAK2 V617F mutation status. Lancet 2005;366:1945-53.
  42. ANAHYDRET Study. Interim results as of June 24, 2005 (AOP, [www.anahydet.at](http://www.anahydet.at)).
  43. Kratz CP, Abd El-Mouheim A, Manke EM, et al. Retrospective analysis of the clinical course of 12 children given the diagnosis essential thrombocythemia. Klin Pädiatr 2004;216:349-55.
  44. Grieshammer M, Grünwald M, Michiels JJ. Acquired thrombophilia in pregnancy: essential thrombocythemia. Semin Thromb Hemost 2003;29:205-12.
  45. Petrides PE. Entdeckung der JAK2-Mutation. In: *fo|Onkologie* 2005;8:263-5.

**Korrespondenzanschrift**  
 Prof. Dr.med. Dr.med.habil.  
 Petro E. Petrides  
 Hämatologisch-Onkologische  
 Schwerpunktpraxis  
 Zweibrückenstraße 2/Isartor  
 80331 München  
 Telefon (+49/89) 22-9009  
 Fax -9448  
 E-Mail: [petrides@onkologiemuenchen.de](mailto:petrides@onkologiemuenchen.de)