Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Innere Medizin

Klinik für Innere Medizin III

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. H. Döhner

Die Behandlung von Patienten mit Hoch-Risiko-Essentieller Thrombozythämie (ET) mit pegyliertem Interferon α 2b - Ergebnisse einer Phase-II-Studie -

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

von

Peter Bischoff

geboren in Freiburg

2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Grießhammer

Berichterstatter: PD Dr. Nikolaus Marx

Tag der Promotion: 29.05.2008

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis ..... **V**

1. Einleitung **01**

1.1 Definition und Epidemiologie 1
1.2 Diagnose 2
1.3 Klinik 3
1.4 Prognose und Risikostratifikation 5
1.5 Therapie 6
1.6 Fragestellung 10

2. Material und Methoden **11**

2.1. Patientenbeschreibung und Studiendesign 11
2.2 Notwendige Untersuchungen bei Studieneinschluss 13
2.3 Behandlungsplan und Endpunkte der Studie 14
2.4 Definition der Remissionskriterien und der Toxizitäten 15
2.5 Statistische Analyse 15

3. Ergebnisse **16**

3.1 Charakteristika der 36 Patienten bei Studieneinschluss 16
3.2 Dosierung von pegyliertem Interferon 17
3.3 Effektivität der Therapie mit pegyliertem Interferon 19
3.4 Nebenwirkungen der Therapie mit pegyliertem Interferon während des Studienverlaufs 22
3.5 Thrombotische Komplikationen während des Studienverlaufs 24
3.6 PRV-1Expression bei Studieneinschluss und im Verlauf 24

4. Diskussion **26**

5. Zusammenfassung **32**

6. Literaturverzeichnis **34**

7. Anhang **40**

7.1 Dokumentationsbögen 40

7.2 Komplikationsbögen 44

8. Danksagung **46**

Abkürzungsverzeichnis

Abl	avian blastosis
AP	alkalische Phosphatase
AML	akute myeloische Leukämie
ANP	alkalische Neutrophilenphosphatase
ASS	Acetylsalicylsäure
Bcr	breakpoint cluster region
bzw.	Beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CML	chronische myeloische Leukämie
CMPE	chronische myeloproliferative Erkrankugen
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
ET	Essentielle Thrombozythämie
etc.	et cetera
g	Gramm
GAPDH	Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
Hb	Hämoglobin
HU	Hydroxyurea
IFN	Interferon–α
IU	international unit
MCV	mean corpuscular volume
mg	Milligramm
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
µg	Mikrogramm
ng	Nanogramm
OMF	Osteomyelofibrose
Peg-IFN	Polyethylenglykol-Interferon-α/ pegyliertes Interferon
Ph	Philadelphiachromosom

PRV-1	Polycythämia Rubra Vera 1 (Oberflächenrezeptor)
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PV	Polycythämia vera
PVSG	Polycythaemia Vera Study Group
RT	Reaktive Thrombose
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction
TXA_2	Thromboxan A_2
UNG	Uracil-N-Glycosilase
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie

Die Essentielle Thrombozythämie (ET) wird, wie auch die chronische myeloische Leukämie (CML), die Polycythämia Vera (PV) und die Osteomyelofibrose (OMF) den chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) zugeordnet. Diese Erkrankungen basieren meist auf einer monoklonalen Expansion einer transformierten, pluripotenten Stammzelle und sind dann durch eine unkontrollierte hämatopoetische Zellproliferation gekennzeichnet [FIALKOW, PJ. et al 1981]. Meist sind die Erkrankungen aus dem Formenkreis der CMPE den einzelnen Subtypen sicher zuzuordnen. Es kommen jedoch auch eindeutig myeloproliferative Erkrankungen vor die, die Kriterien der ET, CML, PV, oder der OMF nicht bzw. nur teilweise erfüllen und unter dem Begriff der unklassifizierten CMPE zusammengefasst werden [THIELE, J. et al 2001].

Das Krankheitsbild der ET ist durch eine Knochenmarkshyperplasie mit einer deutlich gesteigerten Megakaryopoese und einer erhöhten Plättchenzahl charakterisiert. Die Megakaryozyten sind vermehrt, häufig in Clustern liegend und weisen eine pathologische Morphologie unter Ausbildung von besonders großen, hochpolyploiden, teilweise hypersegmentierten Megakaryozyten auf.

Die Prävalenz der ET wurde in älteren Studien mit 1-2 pro 10^5 Einwohner angegeben, heute liegt sie, neueren Arbeiten zufolge, bei 1,55 pro Millionen Einwohner und Jahr [JOHANNSON, P. et al 2004]. Mit Einführung der Erstellung des Blutbildes durch Halb- und Vollautomaten wurde die ET vermehrt in asymptomatischen Stadien und vor allem auch bei jüngeren Patienten diagnostiziert [GUGLIOTTTA, L. et al 1997] [MITUS, AJ. et al 1990] [RANDI, ML. et al 1990]. Die Morbidität liegt in einer kumulativen Zusammenstellung bei ca. 30 % nach 6 Jahren [BESSES, C. et al 1999]. Das mediane Alter bei Diagnosestellung der ET liegt heute zwischen 50-60 Jahren wobei 20 % der Patienten jünger als 40 Jahre sind [JOHANSSON, P. et al 2004]. Üblicherweise überwiegt das weibliche Geschlecht bei Erstdiagnose ein wenig gegenüber dem männlichen. Bei Erstdiagnose der ET sind zwischen 25-33 % der Patienten asymptomatisch [ELLIOTT, MA. et al 2005].

1.2 Diagnose

Da bei der ET spezifische Marker, wie beispielsweise das für die CML typische Philadelphia-Chromosom fehlen, ist die Diagnose nur anhand der folgenden Kriterien zu stellen.

Primär sollte eine reaktive Thrombozytose (RT) ausgeschlossen werden. Reaktive Thrombozytosen, welche den Großteil der im klinischen Alltag auftretenden Thrombozytenerhöhungen (Werte bis 1000 x 10^9/l bei RT möglich) ausmachen, stellen die wichtigste Differentialdiagnose der ET dar. Als Ursachen für eine RT kommen ein Eisenmangel bei chronischem Blutverlust (z.B. Magenulkus), eine regenerative Thrombozytose (z.B. nach Behandlung einer hämolytischen Anämie), chronische entzündliche Erkrankungen (z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Polyarthritis), chronische Infektionen (z.B. bakterielle Osteomyelitis, Endokarditis, Tuberkulose) oder auch Neoplasien wie Lymphome oder Bronchialkarzinome etc. in Frage. Durch Bestimmung von Akute-Phase-Proteine (z.B. CRP, Fibrinogen) und Eisenparametern (Ferritin und Transferrin) lässt sich eine RT in den meisten Fällen abgrenzen. Des weiteren lässt sich eine RT, bedingt durch Splenektomie bzw. durch eine funktionelle Hyposplenie (beispielsweise bei zöliakaler Sprue, Amyloidose oder kongenitaler Asplenie) meist durch den histologischen Nachweis von Howell-Jolly-Körperchen darstellen.

Die Polycythaemia Vera Study Group (PVSG) formulierte zuerst Diagnose-Kriterien. Diese wurden zuletzt 1997 überarbeitet und seitdem mehrheitlich angewandt [MURPHY, S. et al 1997] (siehe Tabelle 1). Unbefriedigend bei Anwendung der PVSG-Kriterien ist jedoch das Fehlen für die ET spezifischer Kriterien. Die World Health Organisation (WHO) erarbeitete 2001 eine neuere Klassifikation hämatologischer Neoplasien, in der sie auch auf die Ph-negativen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) einging [THIELE, J. et al 2001]. Hier wurde strikt zwischen Positivkriterien und Negativkriterien (Ausschlusskriterien) unterschieden. Neu ist die obligate Durchführung einer Histologie des Knochenmarks (Positivkriterium). Hieraus ergibt sich der entscheidende Vorteil der WHO-Kriterien, da eine primär hyperplastische Frühform einer OMF nach den PVSG-Kriterien als ET, nach den WHO-Kriterien allerdings richtigerweise als OMF erkannt wird. Dies hat durchaus prognostische Bedeutung [THIELE, J. et al 2001].

Tabelle 1: Nach der Polycythaemia Vera Study Group (PVSG) modifizierte Diagnosekriterien der Essentielle Thrombozythämie (ET) [MURPHY, S. et al 1997]

1. Ausschluss einer reaktiven Thrombose
2. Thrombozytenzahl im Blut > 600 x 10^9/l über mindestens 3 Monate
3. Erythrozytenzahl < 6,5 x 10^{12}/l
4. Nachweisbares Speichereisen im Knochenmark, oder: nicht mehr als 1 g/dl Hb-Anstieg nach 1 Monat oraler Eisengabe, oder: nicht erniedrigtes Ferritin
5. ANP nicht erniedrigt
6. Philadelphia-Chromosom nicht nachweisbar
7. Nur geringe Markfibrose (max. 1/3 des Biopsiepräparates) ohne ausgeprägte Splenomegalie und ohne leukoerythroblastäres Blutbild

1.3 Klinik

Im Gegensatz zu reaktiven Thrombozytosen treten bei der ET paradoxerweise sowohl thromboembolische als auch hämorrhagische Komplikationen auf. Eine direkte Korrelation zwischen der Blutplättchenzahl und den Komplikationen besteht allerdings nicht außer, dass die Komplikationsrate für Blutungen ab einer Thrombozytenzahl von > 1000-1500 x 10^9/l steigt. Im Hinblick auf die Morbidität und die Mortalität kommt den Thromboembolien die größere Bedeutung im Vergleich zu den Hämorrhagien zu. Aus einer Zusammenstellung publizierter Daten mit einem Patientenpool von 570 Patienten wurde ersichtlich, dass 29 % zum Zeitpunkt der Diagnose asymptomatisch sind, während 40 % Mikrozirkulationsstörungen, 25 % Thrombosen und 15 % Hämorrhagien aufweisen. [COLOMBI, M. et al 1991] [GISSLINGER, H. et al 1991] [FENAUX, P. et al 1990] [CORTELAZZO, S. et al 1990] [HEHLMANN, R. et al 1988] [LAHUERTA- PALACIOS, JJ. 1988] [BELLUCCI, S. et al 1986] Demnach treten am häufigsten als Erstsymptom Mikrozirkulationsstörungen (ca. 40 %), bedingt durch eine Plättchenaktivierung in der Endstrombahn auf, welche zu Mikrothromben führen. Je nach Lokalisation äußern sie sich durch eine Erythromelalgie (anfallsweise auftretende, durch Wärme ausgelöste schmerzhafte Hyperämie und Schwellung der Haut) [GENDEREN, VAN PJJ. et al 1994]

[GENDEREN, VAN PJJ. 1996], Akroparästhesie und Akrozyanose oder beispielsweise in Form von rezidivierenden Schwindel bis hin zu Synkopen, Kopfschmerzen, Tinnitus, Sprach- und Sehstörungen. Persistieren diese Mikrothromben, treten gangränöse Veränderungen bis hin zu Nekrosen auf.

Thrombosen kommen bei ca. 25 % der Patienten vor, wobei bei der ET sowohl venöse wie auch arterielle Thrombosen auftreten können. Vor allem dominieren Thrombosen der mittleren und der großen Arterien, während venöse Thrombosen (wie z.B. tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien) eher selten auftreten [RANDI, ML. et al 2000]. Thrombotische Ereignisse sind die gefürchtetsten Komplikationen der ET und können beispielsweise als Thrombosen großer Oberbauchgefäße (Pfortader, Leber-, Milz- und Mesenterialgefäße), wie auch der Hirn- und der Koronar-, sowie der peripheren Arterien auftreten. Sie stellen den Hauptgrund für die hohe Morbidität und Mortalität der ET dar [MURPHY, S. et al 1997]. Rezidive ereignen sich zu 15-20 %. Während einer Schwangerschaft bei Patientinnen mit ET kann es zu Spontanaborten, Präeklampsie, fetalen Wachstumsstörungen und Frühgeburten, infolge kleiner villöser Infarkte der Plazenta, kommen [GRIESSHAMMER, M. et al 2003].

Hämorrhagien treten viel seltener (bei 15 % der Patienten) und meist nur bei massiv erhöhten Thrombozytenwerten (bei > 1500 x 10^9/l) auf. Am häufigsten kommen Epistaxis, postoperative Nachblutungen, Hämatomneigung und kaum stillbare Schleimhautblutungen des Gastrointestinaltraktes vor. Sie erinnern an das Bild der Von-Willebrand-Erkrankung. Es konnte auch gezeigt werden, dass es sich bei diesen Blutungen um eine erworbene Von-Willebrand-Erkrankung handelt, da sich die Von-Willebrand-Multimere verstärkt an die pathologischen Thrombozyten anlagern und somit dem Blutkreislauf nicht mehr zur Verfügung stehen [GENDEREN, VAN PJJ. 1996].

1.4 Prognose und Risikostratifikation

Bezüglich der Lebenserwartung sind kaum Unterschiede zu einer gesunden Kontrollpopulation bekannt [ROZMAN, C. et al 1991]. Die individuelle Prognose ist allerdings im Einzelfall doch beeinträchtigt. Dies liegt darin begründet, dass die ET auch bei erheblich jüngeren Patienten auftreten kann und bis heute prädikative Parameter für assoziierte Gefäßkomplikationen (welche die häufigste Todesursache ausmachen und zu der hauptsächlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität bei der ET führen) fehlen [ELLIOTT, MA. et al 2005]. Im Vergleich zu den anderen CMPE wird jedoch der ET die günstigste Prognose zugesprochen, da es nur sehr selten zu einer sekundären Markfibrose und zu einem Übergang in eine akute Leukämie (in 1-5 % der Fälle beschrieben) kommt [LAHUERTA-PALACIOS, JJ. et al 1988] [TEFFERI, A. et al 2001].

Um eine optimale Behandlungsstrategie zu erarbeiten wurden von mehreren Autoren Risikofaktoren für ET-assoziierte Komplikationen identifiziert, die eine individuelle Risikostratifikation erlauben. Demnach sind als wichtigste Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen bei der ET vor allem ein hohes Lebensalter (> 60 Jahre), ein früheres thrombotisches Ereignis, sowie eine langanhaltende Thrombozytose beschrieben [CORTELAZZO, S. et al 1990] [BESSES, C. et al 1999]. Bezüglich Blutungskomplikationen wurde eine hohe Thrombozytenzahl von > 1500 x 10^9/l als Hauptrisikofaktor angegeben [GRIESSHAMMER, M. et al 1999] [GENDEREN, VAN PJJ. et al 1996] [GENDEREN, VAN PJJ. et al 1994] [BUDDE, U. et al 1993].

Noch nicht eindeutig geklärt ist der Einfluss von sonst anerkannten, ET-unabhängigen, kardiovaskulären Risikofaktoren wie beispielsweise ein arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus [JANTUNEN, R. et al 2001], Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie [BARBUI, T. et al 1996]. Jedoch sollten diese Faktoren im Zuge einer adäquaten Behandlung der ET reduziert werden.

Um eine Behandlungsindikation zu definieren, werden die Patienten in eine Niedrig- und in eine Hochrisikogruppe eingeteilt.

Die Niedrigrisikogruppe umfasst ET-Patienten, die jünger als 60 Jahre sind und eine Thrombozytenzahl von < 1500 x 10^9/l aufweisen und asymptomatisch sind oder maximal Mikrozirkulationsstörungen haben. Diese Patienten werden, sofern sie nicht im Verlauf doch eines dieser Kriterien erfüllen, nicht im Rahmen einer

zytoreduktiven Therapie behandelt. Einige Autoren empfehlen bei Niedrigrisiko-Patienten die alleinige Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) [BAZZAN, M. et al 1999] [PEARSON, TC. 2002] [TEFFERI, A. et al 2000].
Demgegenüber werden in der Hochrisikogruppe ET-Patienten die > 60 Jahre sind oder thromboembolische beziehungsweise schwere Blutungskomplikationen im Zusammenhang mit der ET aufweisen oder eine Thrombozytenzahl > 1500 x 10^9/l haben, zusammengefasst.

1.5 Therapie

Das Hauptziel der ET-Therapie ist in erster Linie das Verhindern thrombohämorrhagischer Komplikationen.
Aktuelle Behandlungsstrategien der ET umfassen:

(1) Thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS),
(2) zytostatische Behandlung mit Hydroxyurea (HU) oder Pipobroman,
(3) neuere zytoreduktive Medikamente wie Interferon-α (IFN) oder Anagrelide und
(4) keine medikamentöse Therapie (abwartende und beobachtende Strategie).

Aufgrund der relativ günstigen Prognose ist die Anwendung einer nebenwirkungsreichen Therapie nicht gerechtfertigt [FINAZZI, G. et al 2005] [BARBUI, T. et al 2005]. Die früher in der Therapie verwendeten alkylierenden Substanzen (z.B. Busulfan) und das Radiophosphor, sind aufgrund der onkogenen Späteffekte heute weitgehend aus dem Behandlungskonzept der ET genommen worden.

Acetylsalicylsäure (ASS) als anerkanntes Medikament zum Vorbeugen arterieller Thrombosen findet erwartungsgemäß auch Verwendung bei der Therapie der ET. Die häufig auftretenden Mikrozirkulationsstörungen sprechen sehr gut auf die Therapie mit ASS an [GRIESSHAMMER, M. et al 1997] [BARBUI, T. et al 2004] [ELLIOT, MA. et al 2005] [PEARSON, TC. et al 2002]. Es darf jedoch auch nicht außer Acht gelassen werden, dass ASS (zumindest in hohen Dosen) eine bestehende Blutungsneigung (v.a. gastrointestinal) bei der ET verstärkt, wobei es bisher allerdings für einen genauen Zusammenhang zwischen ASS-Dosis und

Blutungskomplikation noch keinen Nachweis gibt [WILLOUGHBY, S. et al 1998]. Acetylsalicylsäure (ASS) hemmt irreversibel die Cyclooxygenase (COX1 und COX2), woraus eine verminderte Synthese von Thromboxan A2 (TXA2) (Aggregations-aktivator von Thrombozyten) resultiert. Aufgrund einer erhöhten Exkretion von TXA2– Metaboliten im Urin bei ET-Patienten, was auf eine erhöhte Biosynthese dessen schließen lässt, wird davon ausgegangen, dass sich das gesteigerte Thromboserisiko mitunter hierdurch erklärt [ROCCA, B. et al 1995]. Diese anormal gesteigerte TXA2-Synthese kann durch eine tägliche Dosis ASS von 50-100 mg schon nach einer Woche effektiv gesenkt werden. Die Wirkung dieser Niedrigdosis ASS-Therapie konnte in einer retrospektiven Studie mit 68 ET-Patienten eindrucksvoll gezeigt werden [GENDEREN, VAN PJJ. et al 1997]. Die ASS-Patientengruppe (ungeachtet dessen ob in Mono- oder Kombinationstherapie) wies deutlich weniger thrombotische Komplikationen auf als die Kontrollgruppe. Somit ergibt sich eine Indikation für ASS bei bestehenden bzw. früheren mikrovaskulären Komplikationen wie Erythromelalgie, Akroparästhesie, Akrozyanose, visuelle Störungen, zerebraler Insult, instabiler Angina pectoris und oberflächlicher Thrombophlebiten.
Obwohl die optimale ASS-Dosis bisher noch nicht definiert wurde, sollte eine Dosis von 50-100 mg täglich verwendet werden. Zweifelhaft ist der Nutzen von ASS bezüglich der Primärprävention von arteriellen wie auch venösen Thromboembolien. Bei ET-Patienten mit spontanen Blutungen bzw. mit deutlich erhöhten Thrombozytenwerten (> 1000-1500 x 10^9/l) liegt eine relative Kontraindikation vor.

Hydroxyurea (HU) wurde über eine lange Zeit als Therapie der Wahl bei Hochrisikopatienten betrachtet [FINAZZI, G. et al 2005] [BARBUI, T. et al 2005] [BARBUI, T. et al 1996] [GENDEREN, VAN PJJ. et al 1993] [COLOMBI, M. et al 1991] [CORTELAZZO, S. et al 1990] [FENAUX, P. et al 1990] [HEHLMANN, R. et al 1988] [LAHUERTA- PALACIOS, JJ. et al 1988]. Hydroxyurea (HU) ist ein nicht-alkylierendes zytotoxisches, oral applizierbares Medikament, welches das Zellwachstum über die Hemmung des Enzyms Ribonucleotiddiphosphatreduktase inhibiert. Hydroxyurea (HU) hat eine Halbwertszeit von 4 Stunden und kann, da es vorwiegend renal eliminiert wird, bei Niereninsuffizienz kummulieren. Ziel ist es, bei einer Anfangsdosis von 15-20 mg/kg/Tag, die Thrombozyten ausreichend zu senken, ohne dabei zu stark die Leukozytenzahl zu vermindern. Dies gelang bei

80 % der behandelten Patienten schon in einem Zeitraum von 2 Monaten [GENDEREN, VAN PJJ. 1993], während sich bei 10-20 %, der über einen längeren Zeitraum mit HU behandelten Patienten, eine Therapieresistenz einstellte [BARBUI, T. et al 1996]. In den meisten Fällen ist die Therapie mit HU bei leichter Steuerbarkeit und hoher Effektivität gut verträglich. Bei 5-8 % der Patienten musste sie allerdings aufgrund von Nebenwirkungen (wie Leukopenie, megaloblastische Anämie, Hyperpigmentation, oraler- sowie auch Beinulzerationen, Hautausschlägen, Nagelveränderungen und gastrointestinaler Störungen) abgesetzt werden. Es wird vermutet, dass bei einer längeren Therapie mit HU, obwohl es ein nicht-alkylierendes Agens ist, ein gesteigertes Potential zu einer leukämogenen Transformation besteht. Die Inzidenzrate einer akuten Leukämie lag in einer Studie mit 357 Patienten in einem medianen Beobachtungszeitraum von 8 Jahren bei 4,5 % [STERKERS, Y. et al 1998]. Auch monatliche Blutbilder sind bei Dauermedikation mit HU zur Kontrolle der Leukozyten notwendig. Nach Absetzen bzw. Reduktion der Dosis wurde ein Rebound-Phänomen mit wieder Zunahme der Thrombozyten beobachtet. In einer randomisierten Studie mit 114 Hochrisikopatienten wurde der Nutzen einer zytoreduktiven Therapie mit HU -gegenüber einer “watch and wait“-Therapie- bezüglich thromboembolischer Ereignisse untersucht. Nach einem medianen Beobachtungszeit von 27 Monaten zählte die mit HU therapierte Gruppe (56 Patienten) 2 Thrombosen (1 Myokardinfarkt und 1 zerebraler Insult), während sich in der Kontrollgruppe (58 Patienten) 14 Thrombosen ereigneten (5 transiente ischämische Attacken, 5 periphere arterielle Verschlüsse, 1 zerebraler Insult, 1 tiefe Venenthrombose und 2 superficielle Thrombophlebiten) (p=0,003). Einfluss auf die Mortalität hat die Therapie jedoch nicht [CORTELAZZO, S. et al 1995]. Vergleichbare Studien bezüglich des Blutungsrisikos fehlen.

Hydroxyurea (HU) ist durch eine gute Verträglichkeit bei oraler Applikation, einer leichten Steuerbarkeit und durch hohe Effektivität gekennzeichnet, wird allerdings in der Anwendung durch Resistenzen in der Langzeittherapie, durch die Nebenwirkungen und der potentiellen leukämogenen Wirkung, eingeschränkt. Deshalb sollten Alternativen, gerade bei jüngeren ET-Patienten genauer in Augenschein genommen werden.

Interferon-α (IFN), (ein genetisch hergestelltes Glycoprotein) welches

physiologisch von Makrophagen, Monozyten und Fibroblasten gebildet wird, wirkt wachstumshemmend, antiviral und immunregulatorisch. Aufgrund einer Halbwertszeit von 2-3 Stunden muss IFN täglich subkutan oder intramuskulär injiziert werden. Die Wirkung bei der ET beruht auf einer Reduktion der Thrombozyten, indem es das Wachstum der Megakaryozytenvorläufer, durch Suppression der anormalen hämatopoetischen Stammzellen, inhibiert [LENGFELDER, E. et al 1996]. Daraus ergibt sich eine effektive Behandlung der Symptome, wie auch eine Regression der Splenomegalie [BENTLEY, M. et al 1999] [GRIESSHAMMER, M. et al 1998] [GILBERT, HS. et al 1998] [ELLIOT, MA. et al 1997] [LENGFELDER, E. et al 1996]. Die Ansprechrate lag bei einer mittleren Dosis von 3 Millionen IU täglich, zwischen 66-92 % [BARBUI, T. et al 1996] [LENGFELDER, E. et al 1996]. Durch Erreichen einer hämatologischen Remission muss bei den meisten Patienten eine Erhaltungstherapie mit IFN weitergeführt werden, diese lässt allerdings eine Dosisreduktion zu [GRIESSHAMMER, M. et al 1998] [GILBERT, HS. et al 1998] [ELLIOT, MA. et al 1997]. Die Nebenwirkungen von IFN bestehen aus grippeähnlichen Symptomen, wie Kopfschmerzen, Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen. Diese sind meist mit Hilfe von Paracetamol kurz vor der Injektion gut in den Griff zu bekommen. Außerdem ist bei IFN-Dauertherapie mit Alopezie, Müdigkeit, neurologischen und psychiatrischen Symptomen zu rechnen. Auch treten selten Autoantikörper auf, welche zu einer Hypothyreose und zu einer Coombs positiven hämolytischen Anämie führen können. Ältere Patienten haben gegenüber IFN eine geringere Toleranzentwicklung und sollten zu Beginn mit niedrigeren Dosen behandelt werden. Auch die enormen Kosten schränken den Gebrauch ein. Der große Vorteil jedoch, im Vergleich zu HU, ist das fehlende leukämogene Potential, was IFN zum Mittel der ersten Wahl bei jüngeren Patienten machen sollte. Auch hat es sich bei Hochrisikopatientinnen in der Schwangerschaft als sicheres Medikament bewährt [GRIESSHAMMER, M. et al 1998].

Interferon-α (IFN) ist ein gut wirksames, nicht leukämogenes Medikament, das allerdings in seiner Anwendung durch einen hohen Preis, verschieden stark ausgeprägten Nebenwirkungen und einer aufwendigen Applikationsart eingeschränkt ist. Diese Nachteile des konventionellen IFN sind möglicherweise mit dem neueren Polyethylenglykol-Interferon (Peg-IFN) zu reduzieren.

Polyethylenglykol Interferon-α (Peg-IFN) ist ein durch ein kovalent gebundenes

Peg-molekül modifiziertes IFN. Der Vorteil stellt sich durch eine längere Halbwertszeit (27-33 Stunden) und durch damit verbundene größere Applikationsintervalle dar. In einer Phase I Studie mit 21 Patienten konnte eine CML in chronischer Phase erfolgreich mit Peg-IFN behandelt werden [TALPAZ, M. et al 1998]. Da eine wöchentliche Verabreichung ausreicht, sinkt somit höchstwahrscheinlich die Rate toxischer Nebenwirkungen, während die Effektivität gegenüber der konventionellen IFN-Therapie steigt. Hierdurch erschließt sich ein vielversprechendes Potential bei der Behandlung von Hochrisiko-ET-Patienten.

1.6 Fragestellung

Es besteht eine klare Indikation zu einer zytoreduktiven Therapie bei Hochrisiko-ET-Patienten. In dieser Studie werden ausschließlich Hochrisikopatienten behandelt, da diese von einer Verminderung der Thrombozyten hinsichtlich einer Risikoreduktion thromboembolischer Komplikationen profitieren [CORTELAZZO, S. et al 1995]. Die bisherige Standardtherapie mit HU ist vor allem wegen des potentiellen leukämogenen Risikos mit Nachteilen verbunden. Gerade bei jüngeren Patienten steht man einer Therapie mit HU zunehmend zurückhaltend gegenüber. Die konventionelle IFN-Therapie ist wegen den vielseitigen, teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen und häufigeren Applikationsintervallen ebenfalls problematisch. Mit Peg-IFN wurde durch eine pharmakokinetische Modifikation konventionelles IFN so verändert, dass die Resorbtions- und daraus folgend die Eliminationsrate verringert wurden. Hierdurch ist anzunehmen, dass sich bei erhaltener Effektivität die Nebenwirkungen abschwächen und aufgrund der verlängerten Applikationsintervalle die Compliance steigert.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche Nebenwirkungen treten bei der Therapie mit Peg-IFN auf und wie stark sind diese ausgeprägt?
2. Wie gut wird Peg-IFN toleriert, d.h. wie hoch ist die Compliance der wöchentlichen Applikation?
3. Wie hoch ist die Effektivität von Peg-IFN bezüglich
    - der Reduktion der Thrombozytenzahl?

- der Inzidenz von thromboembolischen und/oder hämorrhagischen Komplikationen unter der Therapie mit Peg-IFN?

4. Wie hoch ist die notwendige Peg-IFN Dosis für eine effektive Therapie?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenbeschreibung und Studiendesign

In diese Studie wurden, zwischen Dezember 2001 und September 2003, 36 Hochrisiko-ET-Patienten aus 16 deutschen bzw. österreichischen Zentren aufgenommen. Um in die Studie aufgenommen zu werden, durften die Patienten nicht jünger als 18 Jahre sein und die ET musste anhand der WHO-Kriterien diagnostiziert werden. Diese WHO-Kriterien sind in Tabelle 2 aufgelistet. Außerdem musste mindestens ein weiteres der nachfolgenden Kriterien für die Hochrisiko-ET gegeben sein: Thrombozytenwerte von > 1500 x 10^9/l oder Alter > 60 Jahre oder ein vorangegangenes thromboembolisches bzw. hämorrhagisches Ereignis welches, auf die ET zurückzuführen ist. Mikrovaskuläre Komplikationen wurden hier nicht als Einschlusskriterien für die Hochrisiko-ET betrachtet. Mit Ausnahme von konventionellem IFN wurde eine zytoreduktive Vorbehandlung der Patienten toleriert. Ausschlusskriterien waren sowohl eine psychiatrische Erkrankung (vor allem eine Depression), oder eine Herzerkrankung in der Anamnese, wie auch eine renale oder eine hepatische Dysfunktion. Die Studie wurde von den jeweiligen Ethikkommissionen der einzelnen teilnehmenden Zentren anerkannt und eine schriftliche Einwilligung der Studienteilnehmer liegt vor. Im Einschluss war die Indikation zur Behandlung durch ein Alter > 60 Jahre bei 14 Patienten (39 %), durch Thrombozytenwerte > 1500 x 10^9/l bei 13 Patienten (36 %) und durch früher aufgetretene thromboembolische oder hämorrhagische Komplikationen im Zusammenhang mit der ET bei 18 Patienten (50 %) gegeben. Zehn Patienten (28 %) wurden vorbehandelt (8 mit HU und zwei mit Anagrelide) in die Studie aufgenommen. Die mediane Zeit zwischen der Diagnose und dem Studieneintritt betrug 6,6 Monate (Schwankungsbreite: 0,3-93).

Tabelle 2: Die World Health Organization (WHO)-Kriterien zur Diagnose der Essentiellen Thrombozythämie [THIELE, J. et al 2001]

Positivkriterien

1. Plättchenzahl ≥ 600 x 10^9/l
2. Knochenmarkbiopsie: Die Probe zeigt eine Proliferation der Megakaryozyten mit vermehrt großen, reifen Megakaryozyten

Ausschlusskriterien

1. Kein Vorliegen einer Polyzythämia vera
   - Normaler Hb-Wert < 18,5 g/dl bei Männern, < 16,5 g/dl bei Frauen
   - Nachweisbares Speichereisen im Knochenmark, normales Serumferritin oder normales MCV
   - Falls die vorige Bedingung nicht zutrifft, Ausbleiben des Anstiegs der roten Zellmasse oder des Hb-Levels in den PV-Bereich bei der Eisenprobe
2. Kein Vorliegen einer CML
   - Kein Philadelphia-Chromosom und kein bcr-abl Fusionsgen
3. Kein Vorliegen einer idiopathischen Myelofibrose
   - Kollagenfibrose nicht vorhanden
   - Retikulinfibrose minimal oder nicht vorhanden
4. Kein Vorliegen eines myelodysplastischen Syndroms
   - Kein del(q5), t(3;3) (q21;q26), inv(3) (q21;q26)
   - Keine signifikante Granulozytendysplasie, gegebenenfalls wenige Mikromegakaryozyten
5. Kein Vorliegen einer reaktiv bedingten Thrombozytose aufgrund:
   - einer ursächlichen Entzündung oder Infektion
   - einer ursächlichen Neoplasie
   - einer früheren Splenektomie

2.2 Notwendige Untersuchungen bei Studieneinschluss

Zu diesen Untersuchungen gehörte eine vollständige medizinische Anamnese, die körperliche Untersuchung, ein Ultraschall des Abdomens, das Einschätzen kardiovaskulärer Risikofaktoren (Nikotinabusus, Hypertension, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie), ein großes Blutbild, Serumelektrolyte sowie Quick und PTT, die Leber- und Nierenfunktion, eine Knochenmarkszytologie und –histologie und eine qualitative PCR um eine bcr-abl Translokalisation auszuschließen. Alle 36 Patienten waren bcr-abl negativ. In den ersten drei Monaten wurden die Patienten wöchentlich, danach alle drei Monate untersucht. Zu Studienbeginn wurden mit Hilfe einer qualitativen RT-PCR Analyse 26 Patienten auf PRV-1 Positivität bzw. Negativität getestet. Diese wurden im Detail folgendermaßen durchgeführt: Es wurden dreifach Messungen von den PRV-1 und GAPDH mRNA Werten gemacht, indem 5ng oder 50ng gesamt RNA pro Reaktion benutzt wurden. Jede PRV-1 Analyse bestand bei einem Gesamtvolumen von 50 µl aus 25 µl 2x MasterMix ohne UNG, 1,25 µl 40x Multiscribe und RNase Inhibitor Mix, 5 µl PRV-1 Forward Primer (9 µM; 5´- GCTGTCCACCAAAATGAGCAT-3´), 5 µl PRV-1 Reverse Primer (0.5 µM; 5´-TTCTCACGCGCAGAGAAGATC-3´) und 5 µl PRV-1 Probe (2.5 µM; 5´-FAM-TTCTTGTTGAACCACCACCAGACAAATCGG-TAMRA-3´). Jede GAPDH Analyse bestand bei einem Gesamtvolumen von 50 µl aus 25 µl 2x MasterMix ohne UNG, 1,25 µl 40x Multiscribe und RNase Inhibitor Mix, 1 µl GAPDH Forward Primer (10 µM), 1 µl GAPDH Reverse Primer (10 µM), und 1 µl GAPDH Probe (5 µM). GAPDH Primer und Proben wurden aus dem Taqman® GAPDH Control Reagents (#402869, Applied Biosystems, Darmstadt, Germany) genommen. Sowohl 2x MasterMix ohne UNG als auch der 40x Multiscribe und RNase Inhibitor Mix waren Komponenten des Taqman® One Step RT-PCR Master Mix Reagent Kit (#4309169, Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland). Die Reaktionen liefen für 30 Minuten bei 48°C, gefolgt von 10 Minuten bei 95°C. Daran schloss sich eine Amplifikation mit 40 Zyklen von je 15 Sekunden bei 95°C und 1 Minute bei 60°C an. MikroAmp® 96-well reaction plates (#N801-0560, Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland) versiegelt mit MicroAmp® optical caps (#N801-0935, Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland) wurden in einem Taqman ABI PRISM® 7700 oder 7000 Sequence Detection System verwendet. Nachfolgend wurde für jede Probe ein C_TPRV-1/C_TGAPDH Quotient bestimmt.

Von diesen 26 Patienten waren 18 PRV-1 negativ und 8 PRV-1 positiv. Von sechs dieser Patienten sind Verlaufsdaten bekannt. Fünf von ihnen waren schon zu Studienbeginn negativ, während ein Patient nach 11 Monaten Therapie mit Peg-IFN PRV-1 negativ wurde und es nach 24 Monaten immer noch ist.

II.3 Behandlungsplan und Endpunkte der Studie

Pegyliertes Interferon-α-2b (Peg-IFN) wird in Ampullen zu 50 µg, 100 µg und 150 µg Pulver zusammen mit sterilem Wasser zur Injektion von essex Pharma Deutschland hergestellt. In einer Startdosis von 50 µg wurde Peg-IFN wöchentlich subkutan (s.c.) verabreicht. Bei Patienten, bei denen nach 8-12 wöchentlicher Applikation kein Abfall der Thrombozyten auf < 500 x 10^9/l erreicht werden konnte, wurde die Startdosis um je 25 µg (bis zu 150 µg) gesteigert. Dosisreduktionen von 25 µg wöchentlich wurden im Falle von Peg-IFN assoziierten Nebenwirkungen, sowie auch bei Patienten mit stabilen Thrombozytenwerten von < 450 x 10^9/l für mindestens 4 Wochen, empfohlen. Um die „grippeähnlichen“ Nebenwirkungen zu vermindern, wurde eine Begleittherapie mit Paracetamol (500-1000 mg) 30 min vor Peg-IFN Applikation durchgeführt. Es lag im Ermessen der behandelten Ärzte eine niedrig dosierte ASS-Therapie durchzuführen. Eine weitere zytoreduktive Therapie der Patienten war im Rahmen der Studie nicht zugelassen. Als Endpunkte der Studie mit Peg-IFN wurden folgende Komplikationen definiert:

1. ein ausgeprägtes thromboembolisches Ereignis,
2. starke Blutungen, definiert durch einen Hämoglobinabfall um > 2g/dl, eine lebensbedrohliche, oder eine zerebrale Blutung,
3. Mikrovaskuläre Zirkulationsstörungen,
4. eine Transformation in eine Myelofibrose oder in eine Blastenkrise und
5. nicht zu tolerierende Nebenwirkungen, oder das Ablehnen der weiteren Behandlung durch den Patienten.

2.4 Definition der Remissionskriterien und der Toxizitäten

Eine anhaltende Reduktion der Thrombozytenwerte auf < 450 x 10^9/l für mindesten einen Monat wurde im Rahmen dieser Studie als eine komplette Remission definiert, während Werte zwischen 450 und 600 x 10^9/l als eine partielle Remission galten. Dagegen wurden Thrombozytenwerte von > 600 x 10^9/l nur als ein minimales, bzw. kein Ansprechen (bei unveränderten Werten) definiert. Therapieassoziierte Toxizitätskriterien wurden anhand der WHO-Standard-Toxizitätsskala (Skala von 0-4) eingestuft.

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des SAS-Programms durchgeführt. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Peg-IFN erhielten, wurden in die Analyse mit einbezogen. Der Vergleich der Einzelwerte wurde mit dem zweiseitigen Test für Parallelgruppen nach Wilcoxon durchgeführt. Zum zeitlichen Verlauf der Thrombozytenwerte am Anfang, sowie nach 3, 6, 9, 12, 18 und 21 Monaten Therapie wurde eine boxplot Analyse durchgeführt. In der Box selbst sind 50 % der Werte enthalten, während der obere Balken die fünfundsiebzigste und der untere die fünfundzwanzigste Perzentile aufzeigt. Der mediane Wert ist durch die waagrechte Linie in dem Kasten gekennzeichnet und die Enden der vertikalen Linien begrenzen den minimalen sowie den maximalen Wert.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der 36 Patienten bei Studieneinschluss

Die Ausgangsdaten bei Studieneinschluss der 36 Hochrisiko-ET-Patienten sind in Tabelle 3 aufgeführt (Tabelle 3). Der Altersmedian lag mit 54 Jahren in dem für die ET üblichen Altersbereich. Wie bei der ET üblich, überwiegte das weibliche Geschlecht. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie ein arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, eine Hyperlipidämie und eine Hypercholesterinämie lagen bei 25 der 36 Patienten (69 %) vor. Bei Studieneinschluss standen 9 der 36 Patienten (25 %) unter Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS).

Tabelle 3: Ausgangsdaten der 36 Hochrisiko-Esssentielle-Thrombozythämie-Patienten bei Studieneinschluss.

Daten	**n = 36 Patienten**
Alter (Jahre)	
Median	54
Range	24 – 72
Geschlecht (weiblich/männlich)	20/16
Leukozyten (x 10^9/l)	
Median	9,2
Range	4,9 – 19,1
Hämoglobin (g/dl)	
Median	13,9
Range	10,4 – 16,2
Thrombozyten (x 10^9/l)	
Median	895
Range	383 – 1779
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	25 (69 %)
Therapie mit Acetylsalicylsäure bei Studieneintritt	9 (25 %)

3.2 Dosierung von pegyliertem Interferon

In dieser Phase II-Studie wurden 36 Hochrisiko-ET-Patienten mit pegyliertem Interferon α-2b (Peg-IFN) behandelt. Die Therapie wurde mit einer Dosis von initial 50 µg Peg-IFN in der Woche eingeleitet. Die Substanz wurde subkutan (s.c.) appliziert. Das Ziel der Therapie war eine Reduktion der Thrombozytenzahl in den Normbereich (d.h. < 450 x 10^9/l) wodurch eine komplette Remission, bzw. zumindest eine Reduktion auf < 600 x 10^9/l wodurch eine partielle Remission definiert wurde. Bei einigen Patienten war eine Dosissteigerung um 25 µg wöchentlich auf bis zu 150 µg pro Woche notwendig. Der Median der Peg-IFN Dosis lag bei 50 µg (Schwankungsbreite: 12,5 – 150 µg) (Abbildung 1). Nach Erreichen von normalen Thrombozytenwerten, musste eine individuelle Erhaltungstherapie beibehalten werden. Bereits nach einem Jahr benötigten 81 % der behandelten Patienten eine Peg-IFN-Dosis von ≤ 50 µg pro Woche. Nach 21 Monaten erreichten dies 88 %. Bei der letzten Nachuntersuchung genügte für 19 % der mit Peg-IFN therapierten Patienten eine Dosis von ≤ 25 µg pro Woche um einen Behandlungserfolg zu erzielen, bzw. zu erhalten.

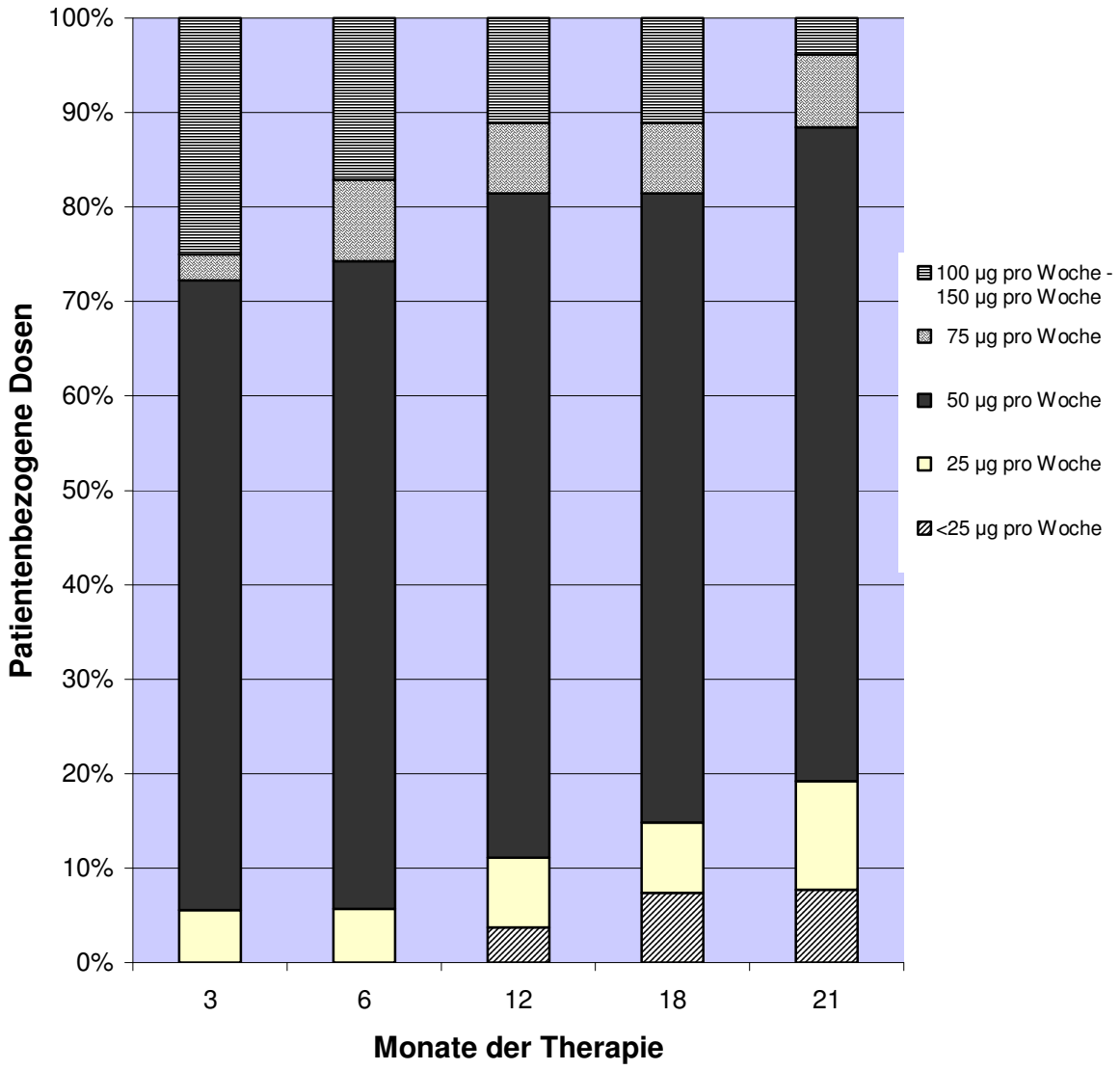


Abbildung 1: Patientenbezogene Dosen von PegIntron während der Therapie nach 3, 6, 12, 18 und 21 Monaten.

3.3 Effektivität der Therapie mit pegyliertem Interferon

Während der ersten 3 Behandlungsmonate ließ sich die Thrombozytenzahl deutlich von einem medianen Ausgangswert von 895 x 10^9/l (Schwankungsbreite: 383 – 1779 x 10^9/l) auf einen medianen Wert von 485 x 10^9/l (Schwankungsbreite: 211 – 1283 x 10^9/l; $p < 0,001$) senken. In der boxplot Analyse wird der Verlauf der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert über 3, 6, 12, 18, und 21 Monate Therapie unter Peg-IFN dargestellt (Abbildung 2). Während nach 3 Monaten die mediane Thrombozytenzahl noch < 500 x 10^9/l betrug, hatten nach 21 Monaten alle Patienten unter Therapie einen Thrombozytenwert von < 500 x 10^9/l. Eine komplette Remission (Thrombozytenzahl < 450 x 10^9/l) wurde nach 3 Monaten bei 39 % (14 von 36 Patienten), nach 6 Monaten bei 47 % (17 von 36 Patienten), nach 9 Monaten bei 58 % (21 von 36 Patienten) und nach 12 Monaten Therapie mit PEG-IFN bei 67 % (24 von 36 Patienten) erreicht. Fasst man eine komplette Remission sowie eine Teilremission zusammen (d.h. Thrombozytenzahl < 600 x 10^9/l) so lag diese nach 3 Monaten bei 72 % (26 von 36 Patienten), nach 6 Monaten bei 72 % (26 von 36 Patienten), nach 9 Monaten bei 69 % (25 von 36 Patienten) sowie nach 12 Monaten Behandlung mit Peg-IFN bei 75 % (27 von 36 Patienten). Die Rate der Patienten ohne Remission (d.h. Thrombozytenzahl > 600 x 10^9/l) betrug nach 3 Monaten 25 % (9 von 36 Patienten), nach 6 Monaten 11 % (4 von 36 Patienten), nach 9 Monaten 8 % (3 von 36 Patienten) und nach 12 Monaten Therapie mit Peg-IFN 0 % (0 von 36 Patienten) (Abbildung 3). Hieraus ergibt sich zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung eine komplette Remission bei 90 % der behandelten Studienteilnehmern.

Ein Problem stellte sich dadurch dar, dass nach 3 Monaten Therapie mit Peg-IFN 12 der 36 Patienten (33 %) noch keine Remission erreicht hatten. Erst nach einer Therapiedauer von 12 Monaten gibt es keine Patienten ohne Remission (hierin enthalten sind eine komplette Remission, eine partielle Remission oder ein Abbruch der Therapie) mehr.

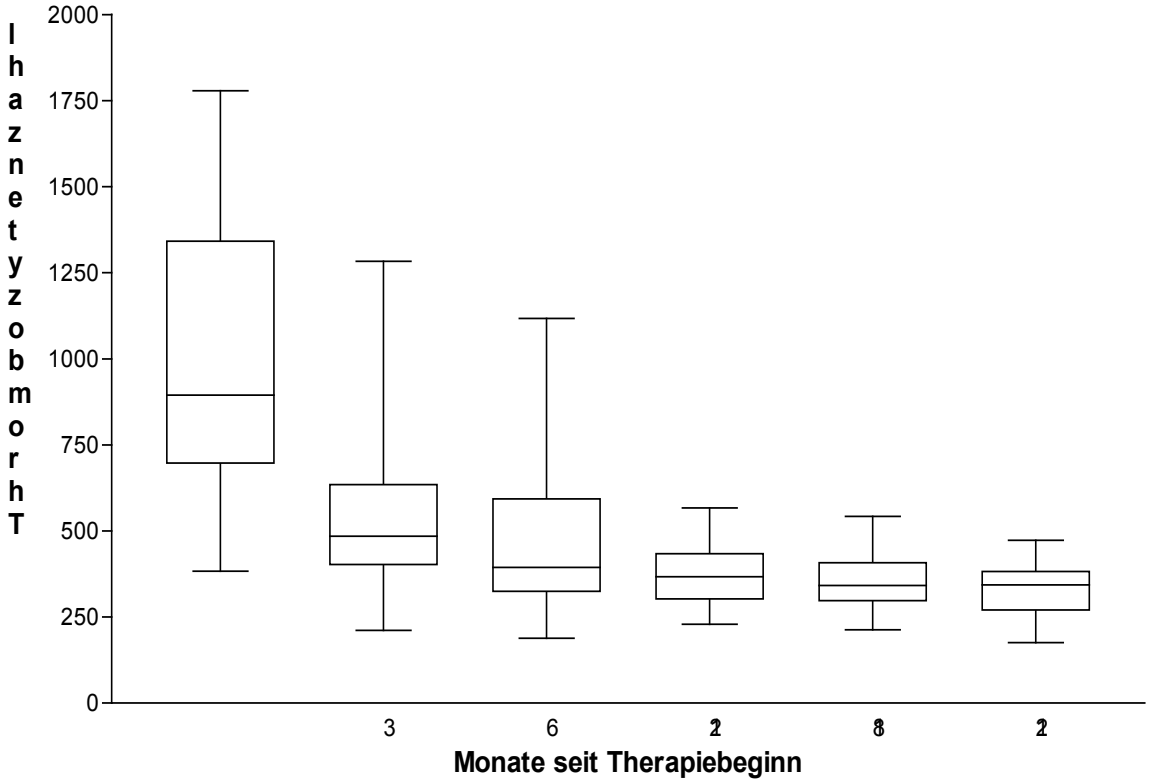


Abbildung 2: Verlauf der Thrombozytenwerte zu Beginn sowie nach 3, 6, 12, 18 und 21 Monaten Therapie mit Polyethylenglykol-Interferon-α (PEG-IFN). Die Ergebnnisse sind als so genannter Boxplot dargestellt, das heißt der mediane Wert ist durch die waagrechte Linie in dem Kasten gekennzeichnet und die Enden der vertikalen Linien begrenzen den minimalen sowie den maximalen Wert.

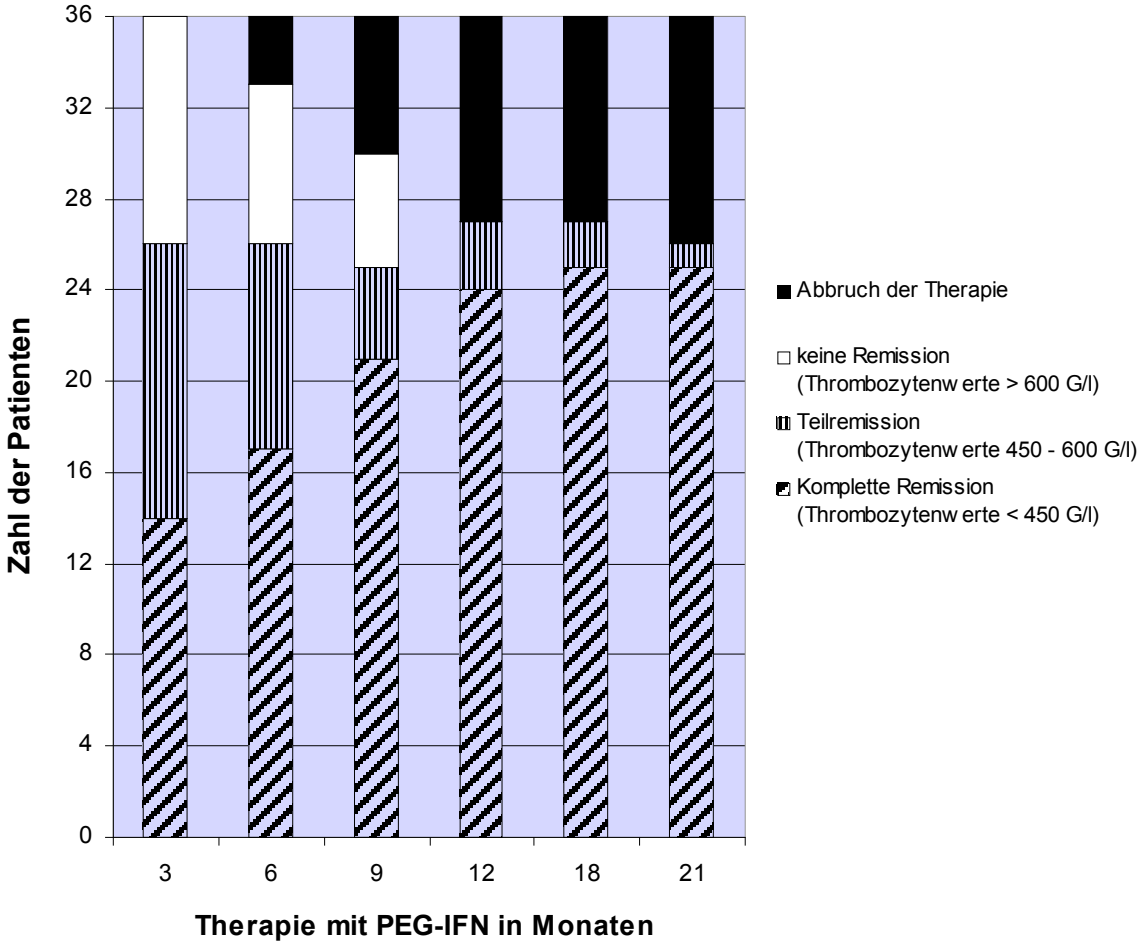


Abbildung 3: Ergebnisse der Behandlung mit Polyethylenglykol-Interferon-α (PEG-IFN) bei den 36 Hochrisiko-Essentielle-Thrombozythämie-Patienten nach 3, 6, 9, 12, 18 und 21 Monaten. Der schwarze Balken beinhaltet die Patienten, welche die Therapie zu der jeweiligen Zeit abgebrochen haben.

3.4 Nebenwirkungen der Therapie mit pegyliertem Interferon während des Studienverlaufs

Die Gesamtlaufzeit der Studie betrug 763 Monate. Nach einem Median von 23 Monaten (Schwankungsbreite 3–39 Monate) wurden noch 26 der 36 Patienten (72 %) mit Peg-IFN behandelt. In den ersten 6 Monaten berichteten 28 der 36 Patienten (78 %) über “Grippe-ähnliche“ Symptome wie Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Myalgie. Bei Patienten die weiterhin in der Studie waren, verringerte sich das Auftreten dieser Symptome innerhalb von 12 Monaten auf 36 %. Weitere Nebenwirkungen beinhalteten eine leichte Depression (bei bis zu 15 % der behandelten Patienten) und geringer Haarausfall (bei bis zu 18 % der behandelten Patienten). Hautveränderungen, vor allem eine gesteigerte Hauttrockenheit traten bei 37 % der mit Peg-IFN therapierten Patienten auf. Die Intensität dieser Nebenwirkungen nahm über den Behandlungszeitrum hinweg ab. Eine Toxizität des Grades 2 nach der WHO Standard Toxizitätsskala wurde nicht überschritten. Von 13 Studienteilnehmern sind in Tabelle 4 die Gründe für den Abbruch der Therapie mit Peg-IFN angegeben (Tabelle 4). Auf Wunsch von 10 Patienten (28 %) wurde die Behandlung wegen Nebenwirkungen – wie “Grippe-ähnliche“ Symptome und anhaltende Müdigkeit (n=6), Depression (n=1), länger bestehende Diarrhoe (n=1) und Alopezie bei weiblichen Patienten (n=2) – des Grades 1 und 2 abgebrochen. Bei einem Patienten konnte die Thrombozytenzahl nicht ausreichend mit Peg-IFN gesenkt werden, woraufhin eine alternative zytoreduktive Therapie eingeleitet wurde. Ein Studienteilnehmer erlitt nach 23 Monaten unter Therapie mit Peg-IFN einen zerebralen Insult und wurde aus der Studie genommen. Hierbei handelte es sich nicht um eine Nebenwirkung des Peg-IFN, sondern um erhöhte Thrombozytenwerte. Ein weiterer Patient ging der Studie nach 2,6 Monaten verloren. Der Median bis zum Therapieabbruch betrug 8,5 Monate (Schwankungsbreite 2,6 – 23,2 Monate).

Tabelle 4: Gründe für Therapieabbruch Polyethylenglykol-Interferon-α Therapie (PEG-IFN Therapie) bei 13 von 36 Patienten. Die Nebenwirkung wurden mit Hilfe der World Health Organization (WHO)-Standard-Toxizitätsskala klassifiziert.

Gründe für Therapieabbruch (der PEG-IFN Therapie)	**Zahl der Patienten**	**WHO Standard Toxizitätsskala**	**Monate bis Therapieabbruch (der PEG-IFN Therapie)**
"Grippe-ähnliche" Symptome und Müdigkeit	n = 6	Grad 1 (n = 2)	5,9; 23,2
		Grad 2 (n = 4)	3,6; 9,5; 15,1; 19,1
Alopezie	n = 2	Grad 2 (n = 2)	4,4; 8,5
Diarrhoe	n = 1	Grad 2 (n = 1)	5,9
Depression	n = 1	Grad 2 (n = 1)	4,4
Ungenügende Thrombozytenreduktion	n = 1	____	8,8
Zerebraler Insult*	n = 1	____	23,0
Der Studie verloren gegangene Patienten	n = 1	____	2,6

**kein Zusammenhang mit der PEG-IFN Therapie*

3.5 Thrombotische Komplikationen während des Studienverlaufs

Ein Studienteilnehmer (bei Studieneinschluss 45 Jahre alt) erlitt nach 23 Monaten einen zerebralen Insult (bei einer Peg-IFN Dosis von 100 µg pro Woche und einem Thrombozytenwert von 542 x 10^9/l) und wurde aus der Studie ausgeschlossen. Ein zerebraler Insult trat bei diesem Patienten allerdings auch als Erstsymptom auf. Hieraus ergab sich eine Komplikationsrate für zerebrale Insulte in dieser Studie von 1,7 % pro Patientenjahr. Im Übrigen sind während der gesamten Überwachungszeit keine weiteren ET-bedingten Komplikationen aufgetreten.

3.6 PRV-1 Expression bei Studieneinschluss und im Verlauf

Zu Studienbeginn wurden 26 Patienten mit einer quantitativen RT-PCR auf PRV-1 Positivität, bzw. Negativität getestet. 18 der 26 Patienten waren PRV-1 negativ und 8 waren positiv. Verlaufsdaten sind allerdings nur von 6 Patienten bekannt. Hiervon wurden 5 schon zu Beginn PRV-1 negativ getestet, während einer nach 11 Monaten negativ wurde, und es nach 24 Monaten Therapie mit Peg-IFN immer noch war (Abbildung 4).

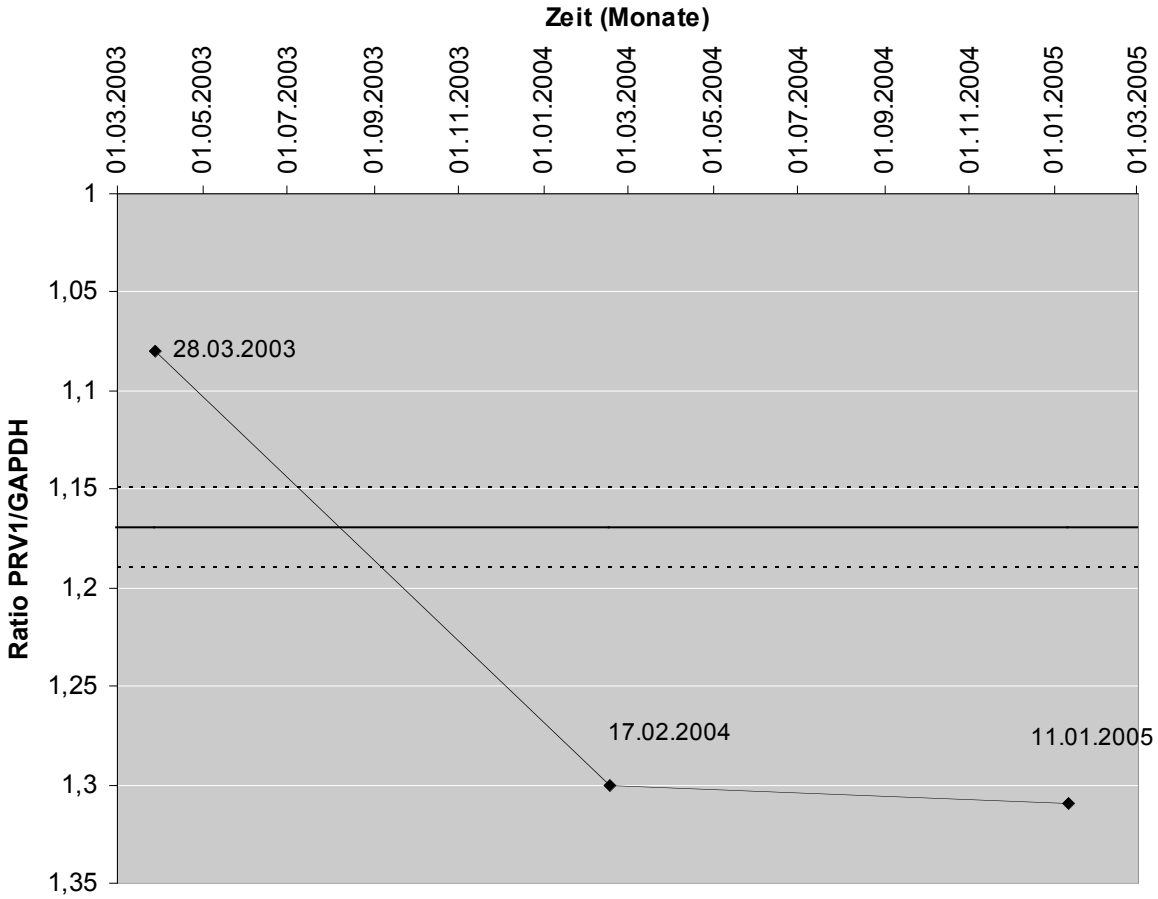


Abbildung 4: Polycythämia Rubra Vera-1 (PRV-1) Expression eines Patienten der zu Studienbeginn PRV-1 positiv und nach 11 Monaten Therapie mit Polyethylenglykol-Interferon-α (Peg-IFN) PRV-1 negativ getestet wurde. Die Daten werden als Quotient zwischen PRV-1 und dem Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH)-Gen (Quotient PRV-1/GAPDH) angegeben. Definitionsgemäß liegt eine PRV-1 Positivität vor wenn das Verhältnis PRV-1/GAPDH einen Wert < 1,15 (und eine PRV-1 Negativität wenn das Verhältnis PRV-1/GAPDH einen Wert > 1,19) annimmt. Weitere fünf Patienten mit PRV-1 Verlaufsdaten waren zu Studieneintritt PRV-1 negativ und blieben dies im Zeitraum der Verlaufsbeobachtung (Daten nicht in diesem Diagramm angegeben).

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen einer Phase-II-Studie die Wirksamkeit von pegyliertem Interferon (PegIntron) bei 36 Patienten mit einer Essentiellen Thrombozythämie und Hochrisiko-Profil untersucht. Um einen Patienten mit ET als sogenannten Hochrisiko-ET-Patienten einzustufen, wurden die üblichen Risikokriterien verwendet [GRIESSHAMMER, M. et al 2006] [FINAZZI, G. et al 2005] [BARBUI, T. et al 2005]. Anhand dieser Kriterien wird ein Patient als Hochrisiko-ET-Patient eingestuft, wenn mindestens eines der nachfolgenden Kriterien vorliegt.

1. Alter > 60 Jahre oder
2. vorangegangene thromboembolische beziehungsweise schwere Blutungskomplikationen im Zusammenhang mit der ET oder
3. Thrombozytenzahl > 1500 x 10^9/l.

In einer retrospektiven Studie von Cortelazzo et al., die lange Zeit die einzige gut dokumentierte Studie auf diesem Gebiet war, konnten zuerst oben genannte Hauptrisikofaktoren für das Auftreten von Thrombosen erarbeitet werden: Alter > 60 Jahre oder eine Anamnese thromboembolischer Ereignisse oder eine bereits lange bestehende Thrombozythämie [CORTELAZZO, S. et al 1990]. In einer Arbeit von Besses et al. konnten bei 148 ET-Patienten die Risikofaktoren Alter > 60 Jahre und anamnestisch vorhandene thromboembolische Komplikationen ebenfalls als Hauptrisikofaktoren für das Auftreten weiterer thrombotischer Ereignisse ermittelt werden [BESSES, C. et al 1999].

Insgesamt 25 unserer 36 Hochrisiko-ET-Patienten hatten zusätzlich kardiovaskuläre Risikofaktoren (Nikotinabusus, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus oder Hypercholesterinämie). Es handelt sich somit bei unserem Kollektiv um Hochrisiko-ET-Patienten mit einem sehr hohen Anteil an zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (69 %). Da das isolierte Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren von einigen Autoren an sich schon als Hochrisikokriterium gewertet wird, sind die in der Studie eingeschlossenen Patienten solche mit höchstem Risiko für ET-bedingte thromboembolische

Komplikationen [GRIESSHAMMER, M. et al 2006]. Um den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren und dem Auftreten ET-bedingter Thrombosen zu untersuchen, wurden in der Literatur drei retrospektive Kohortenstudien durchgeführt [JANTUNEN, R. et al 2001] [BESSES, C. et la 1999] [WATSON, KV. et al 1993]. Untersucht wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie. In die genannten Studien wurden 148, 132 und 46 ET-Patienten eingeschlossen. Es konnte nachgewiesen werden, dass das Vorhandensein einer der genannten kardiovaskulären Risikofaktoren mit einem erhöhten arteriellen Thromboserisiko bei den ET-Patienten einhergeht. Dabei konnte in der Studie von Jantunen nachgewiesen werden, dass männliches Geschlecht und Rauchen einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von arteriellen Thrombosen darstellt [JANTUNEN, R. et al 2001]. Auch in der Studie von Watson war das Rauchen ein wichtiger Risikofaktor [WATSON, KV. et al 1993].

Die vorliegende Phase-II-Studie (sogenannte ET-PegIntron-Studie) wurde im Rahmen des Deutschen Kompetenznetzwerkes zwischen Dezember 2001 und September 2003 durchgeführt, um Daten zur Effektivität, Sicherheit und Toxizität zu PegIntron bei der Hochrisiko-ET zu erhalten.

Für die Hochrisiko-ET-Patienten besteht eine klare Indikation zur zytoreduktiven Behandlung [GRIESSHAMMER, M. et al 2006] [FINAZZI, G. et al 2005] [BARBUI, T. et al 2005] [BARBUI, T. et al 2004] [PEARSON, TC. et al 2002] [TEFFERI, A. et al 2000]. Diese leitet sich aus der Tatsache ab, dass unbehandelte Hochrisiko-ET-Patienten ein ca. 30 % Risiko für erneute thromboembolische Komplikationen aufweisen [CORTELAZZO, S. et al 1990]. Die entscheidende und bisher nicht klar beantwortete Frage ist allerdings, welches der zu Verfügung stehenden zytoreduktiven Medikamente die größte Effektivität bei möglichst niedriger Nebewirkungsrate aufweist. Aktuelle Behandlungsstrategien der Hochrisiko-ET-Patienten sind einerseits zytostatische Medikamente wie Hydroxyurea (HU) oder Pipobroman sowie neuere zytoreduktive Medikamente wie Interferon-α (IFN) oder Anagrelid. Darüberhinaus ist der zusätzliche Nutzen von Aspirin (Acetylsalicylsäure) bei Hochrisiko-ET-Patienten nicht klar und war auch nicht Gegenstand der Prüfung in der vorliegenden Studie [BARBUI, T. et al 2004]. Die

Inzidenz thromboembolischer Ereignisse wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie bei 114 ET-Patienten bestimmt, die älter als 60 Jahre waren, oder ein thrombotisches Ereignis in ihrer Anamnese aufwiesen [CORTELAZZO, S. et al 1995]. 56 Patienten wurden in dieser randomisierten Studie mit Hydroxyurea behandelt und 58 Patienten wurden lediglich beobachtet. Während einer medianen “follow-up“ Zeit von 27 Monaten wurden zwei thromboembolische Ereignisse in der HU-Gruppe beobachtet (1,6 % pro Patient und Jahr) wohingegen in der Kontrollgruppe 14 derartige Ereignisse auftraten (10,7 % pro Patient und Jahr), p= 0,003.

Seit nunmehr über 15 Jahren gibt es sehr gute Erfahrungen mit dem konventionellen Interferon-_, das eine effektive Behandlungsform der ET darstellt und bei ca. 54 % aller Patienten eine komplette hämatologische Remission, d.h. eine Normalisierung der Plättchenzahl (Thrombozytenzahl < 450 x 10^9/l) induziert [ELLIOTT, MA. et al 1997] [BARBUI, T. et al 1996] [LENGFELDER, E. et al 1996]. Die Nachteile der Behandlung mit konventionellem Interferon liegen einerseits in einer primären Therapieresistenz, die bei ca. 15 % aller ET-Patienten auftritt und andererseits in dem Auftreten von relativ häufigen Therapie-limitierenden Nebenwirkungen. In einer Metaanalyse von 273 Patienten mit ET wurde die Behandlung mit konventionellem Interferon-_ bei bis zu 66 % aller Patienten wegen Nebenwirkungen beendet [LENGFELDER, E. et al 1996]. Es ist daher zu hoffen, dass neue Interferon-Zubereitungen wie das pegylierte Interferon eine Verbesserung hinsichtlich einer Verringerung therapiebedingter Nebenwirkungen und einer höheren therapeutischen Effizienz darstellen.

In der vorliegenden Phase II-Studie war die Behandlung mit pegyliertem Interferon sicher und ohne schwere Nebenwirkungen durchzuführen. Mit einer medianen Dosierung von 50 µg pro Woche (Schwankungsbreite 12,5 bis 150 µg) konnte die Behandlung bei guter Verträglichkeit durchgeführt werden. Eine Reduzierung der Dosis wegen begleitender Granulozytopenie oder Thrombozytopenie war nicht notwendig. In der Mehrzahl der Fälle war die Therapie mit 50 µg pegyliertem Interferon pro Woche oder weniger völlig ausreichend um die Thrombozytenzahl zu kontrollieren. Während der ersten sechs Monate litten die meisten der Patienten unter milden oder mäßigen “Grippe-ähnlichen“ Symptomen. Nach einem Jahr Behandlung mit pegyliertem Interferon verschwanden diese Nebenwirkungen

bei den meisten Patienten. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 23 Monaten (Schwankungsbreite 3-39 Monate) mussten 10 der 36 Patienten (28 %) die Behandlung mit pegyliertem Interferon wegen Grad I- oder Grad II-Nebenwirkungen abbrechen. Neben den erwähnten “grippe-ähnlichen“ Symptomen waren Alopezie, Diarrhoen oder depressive Symptome dafür verantwortlich, dass die Behandlung abgebrochen werden musste. Die meisten dieser Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten, traten innerhalb der ersten neun Monate während der Behandlung auf. Nur bei drei dieser 10 Patienten traten diese Nebenwirkungen erst nach neun Monaten auf. Es wurden keine Grad III- oder Grad IV-Toxizitäten nach der WHO-Toxizitätsskala beobachtet. Es zeigte sich im Vergleich zu konventionellem IFN eine vergleichbare, eventuell sogar geringere Nebenwirkungs- und Toxizitätenrate [LENGFELDER, E. et al 1996].

In dieser Phase II-Studie konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit pegyliertem Interferon bei Hochrisiko-ET-Patienten zu einer sehr guten Kontrolle der Thrombozytenzahl führt. Bei 10 der 36 Patienten (38 %) lag bereits eine Vorbehandlung mit anderen zytoreduktiven Substanzen vor. Auch bei diesen Patienten führte die Behandlung mit pegyliertem Interferon zu einer guten Kontrolle der Thrombozytenzahlen, so dass auch bei vorbehandelten Patienten eine effektive Behandlung mit pegyliertem Interferon möglich ist. Bei einer Behandlungsdauer von drei Monaten mit pegyliertem Interferon lag der Anteil der Patienten, die eine Reduktion der Plättchenzahl unter 600 x 10^9/l aufwiesen bei 72 %. Allerdings hatten nach drei Monaten Behandlung mit pegyliertem Interferon 9 der 36 Patienten (25 %) immer noch eine Plättchenzahl über 600 x 109/l trotz ausreichender Behandlung mit PegIntron. Das hämatologische Ansprechen verbesserte sich allerdings mit der Zeit und nach 12 Monaten waren 75 % aller Patienten (27 von 36 Patienten) in einer zumindest partiellen Remission mit Thrombozytenzahlen unter 600 x 10^9/l. Zu diesem Zeitpunkt hatten 24 ET-Patienten eine komplette Remission mit einer Plättchenzahl unter 450 x 10^9/l. Im Vergleich zum konventionellen Interferon-_ war die Rate an kompletten hämatologischen Remissionen mit pegyliertem Interferon mindestens genauso gut. Für das konventionelle Interferon werden Ansprechraten von 54 bis zu 70 % angegeben [LENGFELDER, E. et al 1996].

Lediglich ein Patient erlitt während der Beobachtungsphase eine ET-bedingte Komplikation unter der Behandlung mit pegyliertem Interferon. Nach 23 Monaten Behandlung erlitt dieser Patient einen zerebralen Schlaganfall. Ein zerebraler Insult war bereits das Initialsymptom seiner Erkrankung und der Grund, warum er sich als Hochrisiko-Patient für die Studie qualifizierte. Zum Zeitpunkt des zweiten Ereignisses wurde er mit 100 µg PegIntron pro Woche behandelt und seine Plättchenzahl lag bei 542 x 10^9/l. Dies errechnet sich zu einer Komplikationsrate von 1,7 % pro Patient und Jahr und ist vergleichbar mit der Komplikationsrate bei mit Hydroxyurea behandelten Hochrisiko-Patienten, die bei ca. 1,6 % pro Patient und Jahr liegt [CORTELAZZO, S. et al 1995].

Momentan gibt es nur eine publizierte kleine Pilot-Studie, in der 11 Hochrisiko-ET-Patienten mit pegyliertem Interferon behandelt wurden [ALVARADO, Y. et al 2003]. Alle Patienten waren nach 4 Monaten in einer kompletten hämatologischen Remission. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 9 Monaten (Schwankungsbreite 4–17 Monate) musste bei 2 der 11 Patienten (18 %) die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden. Ein Patient musste die Therapie nach 4 Monaten wegen einer weiterbestehenden Grad-III-fatigue und ein zweiter Patient nach 5 Monaten wegen Depressionen abbrechen. In dieser Pilotstudie wurden keine ET-bedingten Komplikationen während der Beobachtungsphase beschrieben. Die initiale Dosierung mit pegyliertem Interferon war deutlich höher als in unserer Phase-II-Studie und lag bei 1,5 bis 4,5 µg/kg pegyliertem Interferon pro Woche. Zwei weitere Studien mit pegyliertem Interferon bei der ET liegen momentan als Abstract vor und werden demnächst veröffentlicht [SAMUELSSON, J. et al 2004] [GUGLIOTTA, L. et al 2004]. Die ersten Daten aus dieser Studie berichten ähnliche Ansprechraten wie in unserer Arbeit. Andererseits berichten diese beiden erwähnten Arbeiten aber auch über eine höhere Nebenwirkungsrate des pegyliertem Interferon.

Die vorliegenden Daten sprechen dafür, dass die Behandlung von Hochrisiko-ET-Patienten mit pegyliertem Interferon mindestens ähnlich effektiv ist wie die Behandlung dieser Patienten mit konventionellem Interferon. Ein Problem -sowohl mit konventionellem als auch mit pegyliertem Interferon- besteht bei der ET in der langsamen initalen Ansprechrate. Nach ca. drei Monaten Behandlung mit Interferonen hat immer noch ein Großteil der Patienten keine partielle Remission

erreicht. Erst nach längerer Zeit (nach ca. 6 – 9 Monaten) erreichen dann die meisten Patienten eine komplette Remission. Aufgrund dieser langsamen Ansprechrate ist zu überlegen, ob man zumindest am Anfang der Interferon-Behandlung zusätzliche zytoreduktive Medikamente wie z.B. Hydroxyurea oder Anagrelid einsetzt.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 36 Hochrisiko-ET-Patienten mit pegyliertem Interferon-α-2b (PEG-IFN) im Rahmen einer Phase II-Studie behandelt. Um in die Studie aufgenommen zu werden, musste mindestens ein Kriterium für die Hochrisiko-ET gegeben sein, d.h. Thrombozytenwerte von > 1500 x 10^9/l oder Alter > 60 Jahre oder ein vorangegangenes thromboembolisches bzw. hämorrhagisches Ereignis. Die Gesamtlaufzeit der Studie betrug 763 Monate. Initial wurde die Therapie mit einer Dosis von 50 µg PEG-IFN subkutan (s.c.) 1x pro Woche eingeleitet. Um die gewünschte Effektivität zu erreichen, wurden Dosissteigerungen von 25 µg wöchentlich auf bis zu 150 µg pro Woche durchgeführt. Nach Einstellung einer Remission wurde eine individuelle Erhaltungstherapie eingeleitet, die bereits nach 12 Monaten bei 81 %, und nach 21 Monaten schon bei 88 % der behandelten Patienten einer PEG-IFN-Dosis von ≤ 50 µg/Woche entsprach. Bereits während der ersten drei Behandlungsmonate ließ sich die Thrombozytenzahl signifikant von einem medianen Ausgangswert von 895 x 10^9/l (Schwankungsbreite 383 – 1779 x 10^9/l) auf einen medianen Wert von 485 x 10^9/l (Schwankungsbreite 211 – 1283 x 10^9/l; $p < 0{,}001$) senken. Nach 21 Monaten wiesen alle Patienten unter Therapie einen Thrombozytenwert von < 500 x 10^9/l auf. Eine komplette Remission (Thrombozytenzahl < 450 x 10^9/l) wurde nach 3 Monaten bei 39 % (14 von 36 Patienten), nach 6 Monaten bei 47 % (17 von 36 Patienten), nach 9 Monaten bei 58 % (21 von 36 Patienten) und nach 12 Monaten Therapie mit PEG-IFN bei 67 % (24 von 36 Patienten) erreicht. Fasst man eine komplette Remission sowie eine Teilremission zusammen (d.h. Thrombozytenzahl < 600 x 10^9/l), so lag diese nach 3 Monaten bei 72 % (26 von 36 Patienten), nach 6 Monaten bei 72 % (26 von 36 Patienten), nach 9 Monaten bei 69 % (25 von 36 Patienten) sowie nach 12 Monaten Behandlung mit Peg-IFN bei 75 % (27 von 36 Patienten). Die Rate der Patienten ohne Remission (d.h. Thrombozytenzahl > 600 x 10^9/l) betrug nach 3 Monaten 25 % (9 von 36 Patienten), nach 6 Monaten 11 % (4 von 36 Patienten), nach 9 Monaten 8 % (3 von 36 Patienten) und nach 12 Monaten Therapie 0 % (0 von 36 Patienten). Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung ergibt sich eine komplette Remission bei 90 % der behandelten Studienteilnehmer.

Nach einem Median von 23 Monaten (Schwankungsbreite 3-39 Monate) brachen 10 der 36 Patienten (28 %) die Therapie aufgrund stärkerer Nebenwirkungen, wie “Grippe-ähnliche“ Symptome und anhaltende Müdigkeit (n=6), Depression (n=1), länger bestehende Diarrhoe (n=1) und Alopezie bei weiblichen Patienten (n=2) auf eigenen Wunsch ab. Auf der WHO–Toxizitätsskala wurde hier eine Grad II-Toxizität nicht überschritten. Weitere drei Patienten brachen die Therapie nach einem Median von 8,5 Monaten (Schwankungsbreite 2,6 – 23,2 Monate) wegen folgender Gründe ab: Bei einem Patienten konnte die Thrombozytenzahl nicht ausreichend gesenkt werden, ein Patient erlitt nach 23 Monaten unter Therapie mit PEG-IFN einen zerebralen Insult und ein Patient ging der Studie nach 2,6 Monaten verloren. In dieser Studie ergab sich eine Komplikationsrate für thromboembolische Ereignisse von 1,7 % pro Patientenjahr.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass PEG-IFN hinsichtlich der Effektivität mindestens ebenso wirksam ist wie konventionelles IFN. Die Nebenwirkungsrate von PEG-IFN ist zumindest vergleichbar, wenn nicht sogar niedriger wie unter konventionellem IFN. Ein weiterer Vorteil von PEG-IFN ist die nur wöchentliche Verabreichung. Somit ist PEG-IFN bei Hochrisiko-ET-Patienten eine Alternative zu konventionellen IFN.

6. Literaturverzeichnis

1. Alvarado Y, Cortes J, Verstovsek S, Thomas D, Faderl S, Estrov Z, et al: Pilot study of pegylated interferon-alpha 2b in patients with essential thrombocythemia. Cancer Chemother Pharmacol 51: 81-86 (2003)

2. Barbui T, Finazzi G, Dupuy E, Kiladjian JJ, Briere J: Treatment strategies in essential thrombocythemia. A critical appraisal of various experiences in different centers. Leuk Lymphoma 22 Suppl.: 149-160 (1996)

3. Barbui T, Barosi G, Grossi A, Gugliotta L, Liberato LN, Marchetti M, Mazzucconi MG, Rodeghiero F, Tura S: Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica 89: 215-232 (2004)

4. Barbui T, Finazzi G: When and how to treat essential thrombocyhemia. N Engl J Med 353: 85-86 (2005)

5. Bazzan M, Tamponi G, Schinco P, Vaccarino A, Foli C, Gallone G, Pileri A: Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. Ann Hematol 78: 539-543 (1999)

6. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, Flandrin G, Charpak Y, Berger R, Boiron M: Essential thrombocythemias: Clinical evolutionary and biological data. Cancer 58: 2440-2447 (1986)

7. Bentley M, Taylor K, Grigg A, Kronenberg H, Gibson J, Bunce I, Eliadis P, Olsen T, Wright S, Taylor D, Rodwell R: Long-term interferon-alpha 2A does not induce sustained hematologic remission in younger patients with essential thrombocythemia. Leuk Lymphoma 36: 123-128 (1999)

8. Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Sole F, Hernandez-Boluda JC, Woessner S, Sans-Sabrafen J, Rozman C, Montserrat E: Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. Leukemia 13: 150-154 (1999)

9. Budde U, Scharf RE, Franke P, Hartmann-Budde K, Dent J, Ruggeri ZM: Elevated platelet count as a cause of abnormal von Willebrand factor multimer distribution in plasma. Blood 82: 1749-1757 (1993)

10. Colombi M, Radaelli F, Zocchi L, Maiolo AT: Thrombotic and hemorrhagic complications in essential thrombocythemia. A retrospective study of 103 patients. Cancer 67: 2926-2930 (1991)

11. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D 'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T: Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. J Clin Oncol 8: 556-562 (1990)

12. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, Barbui T: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med 332: 1132-1136 (1995)

13. Elliott MA, Tefferi A: Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Semin Thromb Hemost 23: 463-472 (1997)

14. Elliott MA, Tefferi A: Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Br J Haematol 128: 275-290 (2005)

15. Fenaux P, Simon M, Caulier MT, Lai JL, Goudemand J, Bauters F: Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. Cancer 66: 549-556 (1990)

16. Fialkow PJ, Faguet GB, Jacobson RJ, Vaidya K, Murphy S: Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. Blood 58: 916-919 (1981)

17. Finazzi G, Barbui T: Risk-adapted therapy in essential thrombocythemia and polythemia vera. Blood Rev 19: 243-252 (2005)

18. Finazzi G, Harrison C: Essential thrombocythemia. Semin Hematol 42: 230-238 (2005)

19. Genderen Van PJJ, Michiels JJ: Primary thrombocythemia: diagnosis, clinical manifestations and management. Ann Hematol 67: 57-62 (1993)

20. Genderen van PJJ, Michiels JJ: Erythromelalgic, thrombotic and hemorrhagic manifestations in thrombocythemia. Presse Med 23: 73-77 (1994)

21. Genderen van PJJ, Budde U, Michiels JJ, van Strik R, van Vliet HHDM: The reduction of large von Willebrand factor multimers in plasma in essential thrombocythaemia is related to the platelet count. Br J Haematol 93: 962-965 (1996)

22. Gisslinger H, Chott A, Scheithauer W, Gilly B, Linkesch W, Ludwig H: Interferon in essential thrombocythaemia. Br J Haematol 79 Suppl 1: 42-47 (1991)

23. Gilbert HS: Long term treatment of myeloproliferative disease with interferon-alpha-2b: feasibility and efficacy. Cancer 83: 1205-1213 (1998)

24. Griesshammer M, Bangerter M, van Vliet HH, Michiels JJ: Aspirin in essential thrombocythemia: status quo and quo vadis. Semin Thromb Hemost 23: 371-377 (1997)

25. Griesshammer M, Bergmann L, Pearson TC: Fertility, pregnancy and the management of myeloproliferative disorders. Baillieres Clin Haematol 11: 859-874. (1998)

26. Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, Wennauer R, Bergmann L, Heimpel H: Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. J Intern Med 245: 295-300 (1999)

27. Griesshammer M, Langer C: Pharmacotherapy of essential thrombocythaemia: economic considerations. Expert Opin Pharmacother 4: 1499-1505 (2003)

28. Griesshammer M, et al: Risk factors for thrombosis and bleeding and their influence on therapeutic decisions in patients with essential thrombocythemia. Semin Thromb Hemost 32: 372-380 (2006)

29. Gugliotta L, Bulgarelli S, Tieghi A, Asioli S, Gardini G, Vianelli N, et al: Bone marrow biopsy and aspirate evaluation in 90 patients with essential thrombocythemia treated with PEG Interferon alpha-2b. Preliminary results. Blood: ASH abstract 1523 (2004)

30. Hehlmann R, Jahn M, Baumann B, Kopcke W: Essential thrombocythemia. Clinical characteristics and course of 61 cases. Cancer 61: 2487-2496 (1988)

31. Jantunen R, Juvonen E, Ikkala E, Oksanen K, Anttila P, Ruutu T: The predictive value of vascular risk factors and gender for the development of thrombotic complications in essential thrombocythemia. Ann Hematol 80: 74-78 (2001)

32. Johansson P, Kutti J, Andreasson B, Safai-Kutti S, Vilen L, Wedel H, Ridell B: Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative

(Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Goteborg, Sweden, during 1983-99. J Intern Med 256: 161-165 (2004)

33. Lahuerta-Palacios JJ, Bornstein R, Fernandez-Debora FJ, Gutierrez-Rivas E, Ortiz MC, Larregla S, Calendre L, Montero-Castillo J: Controlled and uncontrolled thrombocytosis. Its clinical role in essential thrombocythemia. Cancer 61: 1207-1212 (1988)

34. Lengfelder E, Griesshammer M, Hehlmann H Interferon-alpha in the treatment of essential thrombocythemia. Leuk Lymphoma 22 (Suppl 1): 135-142 (1996)

35. Mitus AJ, Barbui T, Shulman LN, Rosenthal DS, Viero P, Cortelazzo S, Schafer AI: Hemostatic complications in young patients with essential thrombocythemia. Am J Med 88: 371-375 (1990)

36. Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J: Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival and leukemic transition by treatment. Semin Hematol 34: 29-39 (1997)

37. Pearson TC: The risk of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Semin Oncol 29: 16-21 (2002)

38. Randi ML, Fabris F, Girolami A: Thrombocytosis in young people: evaluation of 57 cases diagnosed before the age of 40. Blut 60: 233-237 (1990)

39. Randi ML, Rossi C, Fabris F, Girolami A: Essential thrombocythemia in young adults: major thrombotic complications and complications during pregnancy -a follow-up study in 68 patients. Clin Appl Thromb Hemost 6: 31-35 (2000)

40. Rocca B, Ciabattoni G, Tartaglione R, Cortelazzo S, Barbui T, Patrono C, Landolfi R: Increased thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia. Thromb Haemost 74: 1225-1230 (1995)

41. Rozman C, Giralt M, Feliu E, Rubio D, Cortes MT: Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. Cancer 67: 2658-2663 (1991)

42. Samuelsson J, Hasselbach H, Bruserud O, Pahl H, Merup M, Linder O, et al: A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b in polycythemia vera and essential thrombozythemia. Clinical response, effects on PRV-1 Expression and impact on quality of life. Blood: ASH abstract 1518 (2004)

43. Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, Bordessoule D, Bauters F, Fenaux P: Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. Blood 91: 616-622 (1998)

44. Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN: A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Med 109: 141-149 (2000)

45. Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, Hoagland HC: A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. Mayo Clin Proc 76: 22-28 (2001)

46. Thiele J, Kvasnicka HM: Chronic myeloproliferative disorders. The new WHO classification. Pathologe 22: 429-443 (2001)

47. Watson KV, Key N: Vascular complications of essential thrombocythemia. A link to cardiovascular risk factors. Br J Haematol 83: 198-203 (2002)

48. Willoughby S, Pearson TC: The use of aspirin in polycythaemia vera and primary thrombocythaemia. Blood Rev 12: 12-22 (1998)

7. Anhang

7.1 Dokumentationsbögen

Behandlung von Hoch-Risiko Patienten mit Essentieller Thrombozythämie mit PegIntron
Studienzentrale: Universitätsklinikum Ulm (Tel. 0731/500-24410; Fax 500-24405)
Ersterhebungsbogen
1A
Patienten-Initialen **(Vor- u. Nachname):** _____ Geburtsdatum: _____
Klinik-Nr: _____ Patienten-Nr: _____
Diagnosedatum: _____ Geschlecht: männl: __ weibl: __
Beurteilungsdatum: _____
ET vorbehandelt: nein __ ja __
wenn ja, welche Therapie:
warum:
Unverträglichkeit der bisherigen Therapie: nein __ ja __
wenn ja, welche:
Kontraindikation für Aspirin: nein __ ja __, warum:
Zusätzliche Therapie: nein __ ja __, welche:
Begleiterkrankungen:
1. 2.
3. 4.
Erstsymptomatik am _____
Symptome:
Jetzige Symptomatik am _____
Symptome:
Klinischer Befund am _____
Körpergröße: _____ cm Blutdruck: syst._____ diast._____
Körpergewicht: _____ kg Lebergröße (in MCL): _____ cm
Karnofsky-Index: _____ % Milzgröße (unter Rippenbogen) _____ cm
Songraphie:
Milzlänge: _____, ____ cm Leber cranio-caudal in der MCL: _____, ____ cm
Milzbreite: _____, ____ cm

_____
Datum Unterschrift des Arztes/Klinikstempel

Behandlung von Hoch-Risiko Patienten mit Essentieller Thrombozythämie mit PegIntron
Studienzentrale: Universitätsklinikum Ulm (Tel. 0731/500-24410; Fax 500-24405)
Ersterhebungsbogen
1B
Patienten-Initialen **(Vor- u. Nachname):** _____ Geburtsdatum: _____
Klinik-Nr: Patienten-Nr: _____
Kardiovaskuläre Risikofaktoren: nein ja nein ja
Raucher (> 10 Zig/die) __ __ Diabetes mellitus __ __
Hypercholesterinämie __ __ Übergewicht (> 10% Broca) __ __
Hypertonie (> 160/95 mmHg) __ __ Ovulationshemmer __ __
Frühere Thrombose bekannt __ __
Herzinsuffizienz __ __ Angina pectoris __ __
NYHA-Studien der New York Heart Association CCS-Klassifikation der Angina Pectoris
_ I Beschwerdefreiheit, normale Belastbarkeit _ I Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität
_ II Beschwerden bei stärker körperlicher Belastung _ II Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivtät
_ III Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung _ III Erhebliche Einschränkung der körperlichen Aktivität
_ IV Beschwerden in Ruhe _ IV Ruheschmerzen
Laborwerte: am _____
Leukozyten: _____._____109/l BSG _____mm
Blasten: _____% Quick _____%
Promyelozyten: _____% PTT _____s
Myelo-, Metamyelozyten: _____%
Stabkernige: _____%
Segmentkernige: _____% LDH _____U/l
Eosinophile: _____% ALP-Index: _____Score
Basophile: _____% Kalium _____._____mmol/l
Monozyten: _____% Kreatinin _____mol/l
Rote Vorstufen: _____%
Erythrozyten _____._____1012/l
Retikulozyten _____ ‰
Hb _____._____g/dl
Hämatokrit _____%
MCH _____._____pg
Thrombozyten _____109/l
Knochenmarkszytologie- u. histologie
Bitte in Befundkopie einsenden. Entnahmedatum:_____
Zytogenetik durchgeführt: nein __ ja __, wenn ja, am _____
Chromosomenanomalien: nein __ ja __, welche:
Bcr-Abl durchgeführt: nein __ ja __, wenn ja, am _____ negativ __ positiv __
_____
Datum Unterschrift des Arztes/Klinikstempel

Behandlung von Hoch-Risiko Patienten mit Essentieller Thrombozythämie mit PegIntron
Studienzentrale: Universitätsklinikum Ulm (Tel. 0731/500-24410; Fax 500-24405)
Verlaufsbogen (_ - jährlich)
2
Patienten-Initialen **(Vor- u. Nachname):** _____ Geburtsdatum: _____
Klinik-Nr: _____ Patienten-Nr: _____
Datum der Untersuchung:_____
Bisherige Therapie: (seit dem letzten Bogen)
Beginn Ende Therapietage Tagesdosis
PegIntron: _____
PegIntron: _____
PegIntron: _____
Aspirin: _____ _____
Zusätzliche Therapie: _____
Welche: Warum:
Nebenwirkungen von PegIntron:
Symptomatik am _____
Symptome:
Klinischer Befund am _____
Blutdruck: syst. _____ diast. _____
Gewicht: _____kg Lebergröße (in MCL): _____cm
Milzgröße (unter Rippenbogen): _____cm Karnofsky-Index: _____%
Sonographie: (_ - jährlich)
Milzlänge: _____, ____ cm Leber cranio-caudal in MCL: _____, ____ cm
Milzbreite: _____, ____ cm
Laborwerte: am _____
Leukozyten: _____._____109/l Erythrozyten _____._____1012/l
Blasten: _____% Retikulozyten _____ ‰
Promyelozyten: _____% Hb _____._____g/dl
Myelo-, Metamyelozyten: _____% Hämatokrit _____%
Stabkernige: _____% Thrombozyten _____109/l
Segmentkernige: _____% Quick _____%
Eosinophile: _____% PTT _____s
Basophile: _____% LDH _____U/l
Monozyten: _____% Kalium _____._____mmol/l
Rote Vorstufen: _____% Kreatinin _____mol/l
_____
Datum Unterschrift des Arztes/Klinikstempel

Behandlung von Hoch-Risiko Patienten mit Essentieller Thrombozythämie mit PegIntron
Studienzentrale: Universitätsklinikum Ulm (Tel. 0731/500-24410; Fax 500-24405)
Abschlussbogen
3
Bitte zusätzlich Verlaufsbogen ausfüllen
Patienten-Initialen **(Vor- u. Nachname):** _____ Geburtsdatum: _____
Klinik-Nr: _____ Patienten-Nr: _____
Datum der Untersuchung:_____
Patient lebt __
Gründe für Studienabbruch:
__ Studienende
__ Schwere Therapienebenwirkung Art:
__ Entscheidung des Arztes Begründung:
__ Entscheidung des Patienten Begründung:
__ Andere:
Patient ist verstorben __ Todesdatum: _____
I. Todesursache ET-bedingt nein __ ja __
Genaue Todesursache
II. Todesursache ET-unabhängig nein __ ja __
Genaue Todesursache
III. Todesursache unklar nein __ ja __
Wahrscheinliche Todesursache
Zur Dokumentation bitten wir um Zusendung von Krankenhausberichten, Untersuchungsbefunden,
Befunden der Funktionsdiagnostik oder Sektionsberichten zur Auswertung der Komplikation.
Status unbekannt __
Letzte Information am _____
Bemerkungen:
_____
Datum Unterschrift des Arztes/Klinikstempel

7.2 Komplikationsbögen

PegIntron-Studie

[Behandlung von Hoch-Risiko Patienten mit Essentieller Thrombozythämie mit PegIntron]

Pat. Name :

Geb. Dat. :

U-Datum :

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von PegIntron
(zutreffendes bitte Ankreuzen oder Unterstreichen)

Allgemeinsymptome:
☐ Fieber, Schwitzen, Schüttelfrost,
☐ Müdigkeit, Abgeschlagenheit,
☐ Muskel-, Kopf-, Gelenkschmerzen

Haut

☐ Wiederaufflammen eines Herpes labialis
☐ Exantheme, Pruritus
☐ Haarausfall
☐ Hauttrockenheit
☐ Schwitzen

Muskel u. Skelett

☐ Muskel- und Gelenkschmerzen

Nervensystem

☐ Verminderung des Tastgefühls
☐ Parästhesien
☐ Tremor,
☐ Depressionen,
☐ Verwirrtheit,
☐ Müdigkeit, Abgeschlagenheit
☐ Kopfschmerzen

Augen

☐ Sehstörungen

Gastrointestinaltrakt

☐ Stomatitis
☐ Appetitlosigkeit
☐ Gastrointestinale Störungen

Leber

☐ Erhöhung von SGOT, SGPT

Herz, Kreislauf

☐ Arrhythmie
☐ Tachykardie
☐ Palpitationen
☐ Herzinsuffizienz
☐ Blutdrucksenkung oder -steigerung

Danksagung

Herrn Professor Dr. Hartmut Döhner danke ich für die Möglichkeit, an seinem Institut wissenschaftlich zu arbeiten.
Meinen besonderen Dank gilt Herrn Professor Dr. Martin Griesshammer für die Überlassung des Themas und die damit verbundene Arbeit. Er verfolgte das Entstehen dieser Arbeit mit großem Interesse, vielen wertvollen Anregungen und konstruktiver Kritik. Er war stets für mich erreichbar und vermittelte mir in vielen Gesprächen einen Teil seines fundierten, umfangreichen Wissens.
Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir durch ihr Verständnis und ihre Fürsorge die Arbeit sehr erleichterten.