

IN Fo ONKOLOGIE

Interdisziplinäre Fortbildung in der Onkologie

Sonderdruck

INIFoONKOLOGIE 2009;12(5): 41-45

Primäre Thrombozythämie
**Evidenzbasiert gegen
eine seltene Erkrankung**

■ Von Petro E. Petrides

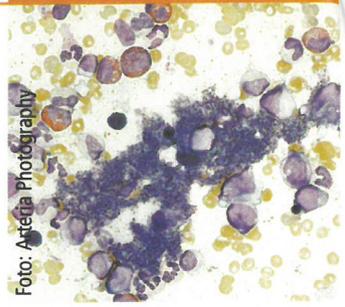
URBAN & VOGEL
MEDIEN UND MEDIZIN VERLAGSGESELLSCHAFT

©Urban & Vogel GmbH, München 2009

Primäre Thrombozythämie

Evidenzbasiert gegen eine seltene Erkrankung

■ Von Petro E. Petrides



Randomisierte klinische Studien bilden die Grundlage der evidenzbasierten Medizin. Bei seltenen Erkrankungen sind diese Studien jedoch schwer zu realisieren und entsprechend rar. So gibt es zur Behandlung der Thrombozythämie bislang nur deren drei. In Deutschland ist Hydroxyharnstoff zur Erstlinientherapie von Hochrisikopatienten mit essenzieller Thrombozythämie zugelassen, sekundär steht Anagrelid zur Verfügung. Nun hat die jüngste der drei Studien beiden Substanzen gleiche Wirksamkeit und Sicherheit bescheinigt.

Die primäre (oder auch essenzielle) Thrombozythämie (ET) gehört zu den sog. chronisch-myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE), die durch die erworbene Überproduktion von Blutzellen gekennzeichnet sind. CMPE sind selten und werden deshalb auch als „Orphan Diseases“ bezeichnet. Nach EU-Kriterien gilt als seltene Erkrankung, wenn weniger als fünf von 10000 Einwohnern jährlich davon betroffen sind [1].

Häufigkeit und Diagnose

Epstein und Kretz beschrieben 1930 erstmals eine „exorbitante Blutplättchenvermehrung auf das Zehnfache der Normalwerte (d. h. auf 1,8 bis 2,2 Millionen/ μ l)“ und bezeichneten diese als „Thrombocythämie“ [2].

Die ET ist eine seltene, erworbene chronische Erkrankung des Knochenmarks, die in jedem Lebensalter auftreten kann [3]. Die Thrombozyten sind nicht nur quantitativ vermehrt (von über 450000 bis zu drei Millionen/ μ l), sondern auch morphologisch und funktionell verändert.

Die jährliche Inzidenz der ET beträgt 2,4 pro 100000 Einwohner, was etwa 2000 neu diagnostizierten Patienten pro Jahr in Deutschland entspricht. 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. Im peripheren Blutaussstrich sind praktisch immer Riesenthrombozyten und unterschiedlich große Thrombozyten (Anisozytose) zu sehen, sodass bereits das gleichzeitige Auftreten erhöhter Thrombozytenwerte mit Riesenthrombozyten die Diagnose nahelegt.

Für die Diagnose müssen nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2008 vier Kriterien erfüllt sein (Tabelle 1), die auch den Diagnosegang bestimmen: Bei Nachweis eines erhöhten Thrombozytenwertes ist zunächst der Ausschluss einer reaktiven Thrombozythämie erforderlich, die z. B. durch Ei-

senmangel oder chronische Infektionen hervorgerufen werden kann. Bei fehlendem Hinweis folgt eine JAK2V617- und ggf. eine c-MPL-Bestimmung, da 50% bzw. 5% der Patienten mit ET diese Mutationen aufweisen [6, 7]. Gleichzeitig ist eine Abgrenzung von den verwandten CMPE notwendig. Dafür ist auch die Untersuchung des Knochenmarks hilfreich, in dem sich eine mehr oder weniger ausgeprägte Vermehrung der Megakaryozyten, aber auch Änderungen ihrer räumlichen Anordnung und Zellkernstruktur finden. Wichtig ist auch die Unterscheidung von der präfibrotischen Myelofibrose (MF), die durch die Art der Haufenbildung und die Morphologie der Megakaryozytenkerne (ET: hirschgeweihähnlich; prä-MF: wolkenähnlich) abgegrenzt wird. Letzteres ist der wesentliche Unterschied zu den PVSG-Kriterien, die vor der WHO-Klassifizierung Geltung hatten.

Komplikationen

Durch die zunehmende Durchführung von Blutbildanalysen (OP-Vorbereitung, jährlicher Check-up) wird die ET heute häufiger im präsymptomatischen Stadium entdeckt. Die Funktionsstörung der Thrombozyten kann nicht nur zu Störungen der Mikrozirkulation oder thromboembolischen

Die essenzielle Thrombozythämie wird heute häufiger bereits im präsymptomatischen Stadium entdeckt.

Tabelle 1

Diagnose der primären Thrombozythämie nach den aktuellen WHO-Kriterien (modifiziert): Die Diagnose erfordert alle vier Kriterien [4, 5]

Kriterien

- 1. Peripheres Blut:** anhaltende Thrombozytenerhöhung auf $> 450000/\mu$ l
- 2. Fehlender Hinweis auf eine reaktive Thrombozytose oder Nachweis der JAK2V617F-Mutation oder eines anderen klonalen Markers (wie MPL)**
- 3. Ausschluss einer chronisch-myeloischen Leukämie, Polycythaemia vera, primären Myelofibrose, eines myelodysplastischen Syndroms oder einer anderen myeloischen Neoplasie**
- 4. Knochenmarkbiopsie:** Proliferation hauptsächlich der Megakaryozytenlinie mit erhöhten Zahlen vergrößerter reifer Megakaryozyten. Keine oder nur geringe Proliferation der granulozytären oder erythrozytären Reihe (Abgrenzung von präfibrotischer Myelofibrose)

Tabelle 2

Symptome bzw. Komplikationen bei Patienten mit essenzieller Thrombozythämie

- **Allgemeinsymptome:** Abgeschlagenheit, Abnahme der Leistungsfähigkeit, Benommenheit, Schwindel
- **Mikrovaskuläre Komplikationen:**
 - **Erythromelalgie:** schmerzhafte 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):** siehe unten
- **Thromboembolische Komplikationen:** 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)
- **Hämorrhagische Komplikationen:** Blutungen im Bereich der Schleimhäute von Nase, Mund, Magen oder Darm bzw. in der Haut
- **Neurologische Funktionsstörungen (im Sinne von TIAs, Dauer von weniger als 24 Stunden):** rezidivierende vorübergehende monokuläre Seh-, Sprach- (Dysarthrie) oder Gangstörungen, Kopfschmerzen, Migräne, Fallneigung, Hemiparesen bis hin zu Krampfanfällen
- **Schwangerschaftskomplikationen:** erhöhte Rate spontaner Aborte sowie Plazentarinfarkte mit konsekutiver Wachstumsstörung und Absterben des Fetus
- **Transformation in akute Leukämie bzw. Myelofibrose**

Komplikationen unterschiedlichen Schweregrades, sondern auch zu einer Blutungsneigung führen (Tabelle 2).

Thrombosen sind sehr viel häufiger als Hämorrhagien, da das Risiko einer Thrombose 6,6% pro Patientenjahr im Vergleich zu Kontrollpopulationen mit 1,2% und das Risiko einer Blutung 0,33 gegenüber 0% beträgt [8]. Etwa ein Drittel aller Patienten entwickelt schwere thromboembolische Komplikationen, die lebensbedrohlichen Charakter (Herz- bzw. Hirninfarkt) annehmen können.

Die Häufigkeit von Thrombosen steigt mit einer Thromboseanamnese, der Höhe des Thrombozytenwertes, dem Alter (> 60 Jahre) und dem gleichzeitigen Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Nikotin, Hypertonie, Cholesterin). In jüngster Zeit wird – allerdings nur nach retrospektiven Analysen – auch der Leukozytenzahl eine Bedeutung als Risikofaktor beigemessen [9], die allerdings bei ET nur selten erhöht ist. Als Hochrisikopatienten gelten deshalb Menschen mit stattgehabter Thrombose oder höherem Alter, erhöhten Thrombozytenwerten und vaskulären Risikofaktoren.

Bei einzelnen Patienten können zudem ein Übergang in eine Fibrose des Knochenmarks (MF) oder eine akute Leukämie auftreten.

Therapie

Weder allein die Höhe des Thrombozytenwertes noch Ex-vivo-Plättchenfunktionstests können bisher als prognostische Parameter für das Risiko des Auftretens einer Thrombose herangezogen werden [10]. Die ET ist eine heterogene Erkrankung, neben der Höhe des Thrombozytenwertes spielen

offenbar auch die Art der Thrombozytenfunktionsstörung sowie nicht thrombozytäre Faktoren eine Rolle für das Thromboserisiko. Aus diesen Gründen wird nach wie vor kontrovers diskutiert, wie diese chronische Erkrankung optimal behandelt werden soll.

Aspirin

Die meisten Menschen mit erhöhten Thrombozytenwerten erhalten zunächst Aspirin (100 mg/die) zur Primärprophylaxe, obwohl keine randomisierte Studie die Gabe von Aspirin mit der von Placebo verglichen hat. Eine hämorrhagische Diathese oder Aspirinunverträglichkeit stellen Kontraindikationen für eine Aspirintherapie dar. Auf mögliche Blutungskomplikationen ist sorgfältig zu achten, da Aspirin bei Patienten mit Thrombozythämie häufiger Blutungen hervorruft als bei Normalpersonen [11].

Thrombozytensenkende Therapie

Obwohl Aspirin die Rate thromboembolischer Komplikationen senken kann, bietet die Substanz keinen vollständigen Schutz, sodass bei steigenden Thrombozytenwerten, einer Thrombose oder zunehmendem Alter eine thrombozytensenkende Therapie angezeigt ist. Zudem reagieren einzelne Individuen nur unzureichend oder nicht auf Aspirin (Non-Responder).

Als absolute Indikation zur Einleitung einer thrombozytensenkenden Therapie gilt – unabhängig von der Höhe des Thrombozytenwertes – 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 Thrombozyten Spiegel senken.

Indikation

Eine Therapie zur Primärprävention sollte unabhängig vom Ausmaß der Erhöhung der Thrombozytenwerte bei Prodromalerscheinungen (mikrovaskulären Komplikationen), vaskulären Risikofaktoren (zerebral und kardial), einem biologischen Alter von über 60 Jahren, kontinuierlich steigenden Thrombozytenwerten (auf über 1,0 bzw. 1,5 Millionen/ μ l) und möglicherweise auch einer thrombophilen Diathese eingeleitet werden.

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

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

Als Hochrisikopatienten gelten Menschen mit stattgehabter Thrombose oder höherem Alter, erhöhten Thrombozytenwerten und vaskulären Risikofaktoren.

Medikamente

Für die zytoreduktive Behandlung stehen Hydroxyharnstoff und Interferon-alpha, für eine thromboreduktive Therapie Anagrelid zur Verfügung. Die Substanzen haben unterschiedliche Wirkungsmechanismen und Nebenwirkungsprofile.

Hydroxyharnstoff (Litalir[®], Syrea[®]) wirkt über eine Hemmung der Stammzelle, aus der Thrombozyten, Granulozyten und Erythrozyten entstehen, sodass die Hemmwirkung nicht selektiv ist. Mögliche Nebenwirkungen betreffen das Knochenmark (Anämie, Granulozytopenie) sowie Haut (Ulcer cruris, spinözelluläre Karzinome) und Schleimhäute (Magenunverträglichkeit). Bei Langzeittherapie (über zehn Jahre) mit Hydroxyharnstoff wird eine erhöhte Leukämierate beobachtet [12].

Anagrelid (Xagrid[®], Thromboreductin[®]) hat einen direkten Hemmeffekt auf die Megakaryozytose (Genregulation über Wechselwirkung mit TPO-Rezeptor) und führt dadurch nach etwa einer Woche zu einem selektiven Thrombozytenabfall um 50% [13–15]. Da Anagrelid als zweites Target auch die Phosphodiesterase 3A in Thrombozyten, glatten Muskelzellen und Herzmuskelzellen hemmt, kann die Kombination mit Aspirin zu einer Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion (d. h. erhöhtem Blutungsrisiko) führen. Kopfschmerzen und Palpitationen sind typische Nebenwirkungen. Thromboreductin[®] und Xagrid[®] weisen eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit auf, d. h. die C_{max} von Thromboreductin[®] beträgt etwa 60% der von Xagrid[®] und wird etwa eine Stunde später erreicht. Dies ist auf eine langsamere Freisetzung der Wirksubstanz aus der Kapsel zurückzuführen. Möglicherweise erklären diese Unterschiede die in klinischen Studien beobachtete unterschiedliche Verträglichkeit [16]. Dagegen ist die thrombozytensenkende Wirkung beider Formulierungen identisch, was die Vermutung eines anderen Wirkmechanismus für diesen Effekt belegt (siehe oben). Bei Langzeitanwendung ist Anagrelid nicht leukämogen [17, 18].

Interferon-alpha (Intron-A[®], Roferon[®], Peg-Intron[®], Pegasys[®]) hat sich aufgrund seiner Nebenwirkungen nicht als Erstlinientherapie etablieren können. Es findet aber Anwendung, wenn Hydroxyharnstoff oder Anagrelid nicht vertragen werden oder nicht ausreichend wirksam sind.

Randomisierte klinische Studien

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung beruhen die meisten Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Thrombozythämie auf Expertenmeinungen [19]. Auf der anderen Seite stellen randomisierte klinische Studien die Grundlage evidenzbasierter Medizin dar. Bei seltenen Erkrankungen sind sie aufgrund der geringen Patientenzahl und schwierigen Finanzierbarkeit nur schwer durch-

föhrbar. Voraussetzung sind Netzwerke aus Studienzentren, die an multizentrischen randomisierten Studien teilnehmen [20]. Bei der Auswahl der Therapie gilt das Prinzip „Primum nil nocere“, d. h. das Risiko einer krankheitsbedingten Komplikation ist gegen das Risiko einer Therapie (Blutungsgefahr, Leukämierisiko, siehe oben) abzuwägen.

Bisher sind nur drei randomisierte klinische Studien zur Therapie der Thrombozythämie realisiert worden.

Italienische Studie

In der ersten in Italien durchgeführten Studie wurden 56 Hochrisikopatienten mit Hydroxyharnstoff behandelt, während die Kontrollgruppe mit 58 Patienten unbehandelt blieb [21]. Etwa 70% in beiden Gruppen nahmen allerdings eine antiaggregierende Therapie ein. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 27 Monaten hatten 14 von 58 der unbehandelten Patienten (24%), aber nur zwei von 56 der behandelten Patienten (3,6%) eine Komplikation entwickelt (Tabelle 3).

Der Unterschied von zwölf Komplikationen zwischen beiden Gruppen war auf TIAs, digitale Mikrozirkulationsstörungen oder oberflächliche Thrombophlebitiden zurückzuführen. Die aus dieser Studie abgeleitete Empfehlung einer zytoreduktiven Therapie mit Hydroxyharnstoff bei Risikopatienten basiert auf dem Argument, dass diese Ereignisse Vorstufen schwerwiegender Komplikationen (wie Hirninfarkt oder Gangrän) sein könnten. Seither galt Hydroxyharnstoff als Goldstandard zur Therapie der ET.

PT1-Studie

Zum direkten Vergleich des Goldstandards mit dem neuen Medikament Anagrelid wurde die binationale britisch-australische PT1-Studie für Hochrisikopatienten aufgelegt, bei der allerdings die obligate Kombination der thromboreduktiven Substanz Anagrelid (Xagrid[®]) und Aspirin mit der

Hydroxyharnstoff galt seit der ersten randomisierten Studie als Goldstandard zur Therapie der essenziellen Thrombozythämie.

Tabelle 3 Auftreten von Thrombosen bei 114 Patienten mit essenzieller Thrombozythämie [21]

Art der Thrombose	Hydroxyharnstoff n (%)	Placebogruppe n (%)
Arterielle Komplikationen	2 (100%)	11 (79%)
– TIA	0	5
– Digitale mikrovaskuläre Ischämie	0	5
– Schlaganfall	1	1
– Myokardinfarkt	1	0
Venöse Komplikationen	0	3 (21%)
– Oberflächliche Thrombophlebitis	0	2
– Becken-Beinvenen-Thrombose	0	1
Gesamt (% der Behandelten)	2 (3,6%)	14 (24%)*

* Unterschied von 20,4% bei der Thromboserate zwischen den Gruppen (p = 0,003)

Kombination der zytoreduktiven Substanz Hydroxyharnstoff und Aspirin verglichen wurde. Dieses Studiendesign wurde gewählt, obwohl in keiner Studie die Überlegenheit der Kombination von Anagrelid (bzw. Hydroxyharnstoff) mit Aspirin gegenüber einer alleinigen thrombozytensenkenden Therapie gezeigt worden war. Etwa 30% der 809 Patienten in beiden Armen waren mit Hydroxyharnstoff vorbehandelt [22]. Die Studie wurde im Jahr 2003 vorzeitig abgebrochen, nachdem im Anagrelid-Aspirin-Arm eine deutlich erhöhte Rate an Blutungskomplikationen offenbar wurde. Dies überrascht nicht, da die Kombination beider Medi-

kamente das Blutungsrisiko erhöhen kann (siehe oben). Im Hydroxyharnstoff-Aspirin-Arm brachen etwa 20% der Patienten die Therapie ab, während es im Anagrelid-Aspirin-Arm 37% waren. Die höhere Abbruchrate ist auf die Blutungskomplikationen und möglicherweise auch auf die geringere Erfahrung mit der Substanz zurückzuführen, da die meisten der 138 teilnehmenden Zentren nur einen Patienten und nur elf Zentren mehr als zehn Patienten betreuten. Die Zahl der venösen Thrombosen im Hydroxyharnstoff-Aspirin-Arm war signifikant höher als im Anagrelid-Aspirin-Arm, wohingegen die Zahl der arteriellen Komplikationen im Anagrelid-Aspirin-Arm höher war (Tabelle 4). Bei der Aufschlüsselung der arteriellen Komplikationen fiel auf, dass – ähnlich wie bei der italienischen Studie – die TIAs Grundlage der Unterschiede zwischen den Therapiearmen waren (Tabelle 5).

Bei genauer Analyse fiel weiterhin auf, dass im Anagrelid-Aspirin-Arm auf der einen Seite hämorrhagische gastrointestinale Komplikationen deutlich erhöht waren, auf der anderen Seite TIAs, als deren Ursache aber i. A. eine Ischämie angenommen wird, ebenfalls deutlich erhöht waren. Es wurde von anderen Autoren deshalb zur Diskussion gestellt, dass auch den TIAs möglicherweise Hämorrhagien (sog. Mikroblutungen) zugrunde liegen [15].

Die unterschiedliche Myelofibroserate in beiden Armen wurde mit der geringen Zahl an Patienten erklärt, die vor Therapiebeginn knochenmarkbiopsiert waren: Nur mit einer solchen kann eine bereits vorliegende Präfibrose ausgeschlossen werden.

Aus ihren Ergebnissen und deren Interpretation schlossen die Autoren der PT1-Studie, dass die Kombination von Hydroxyharnstoff und Aspirin die gegenwärtig wirksamste Therapie darstellt.

ANAHYDRET-Studie

Die dritte randomisierte klinische Studie ist die multinationale ANAHYDRET-Studie, an der 258 Patienten in zehn europäischen Staaten mit 31 Zentren teilgenommen haben. In dieser GCP-Studie wurde ANAgrelid (Thromboreductin®) als Monotherapie mit HYDROxyharnstoff als Monotherapie bei Patienten mit ET verglichen. Keiner der 258 Patienten war vorbehandelt, alle unterzogen sich einer Knochenmarkpunktion vor Einleitung der Therapie. Die Studie war auf zwölf Monate mit vier weiteren Jahren Nachbeobachtung angelegt.

Die Schlussanalyse nach einjähriger Behandlung aller Patienten zeigte keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit für die beiden Substanzen [23] und auch keinen Unterschied nach drei Jahren Beobachtungszeit [24] (Tabelle 6). Die zentrale Auswertung von 235 der 258 Knochenmark-

Tabelle 4 PT1-Studie: Komplikationen bei Patienten, die die primären Studienendpunkte erreicht hatten [22]

	HU + Aspirin	ANA + Aspirin	
Arterielle Thrombosen	17	37	< 0,01
Venöse Thrombosen	14	3	< 0,01
Ernsthafte Hämorrhagie	8	22	< 0,01
Myelofibrose	5	16	0,01
Leukämische Transformation	6	4	NS
Abbruch wegen Nebenwirkungen	43	88	< 0,001

Tabelle 5 PT1-Studie: arterielle Thrombosen [22] (NS = nicht signifikant, NE = nicht evaluierbar)

	HU + Aspirin	ANA + Aspirin	
Myokardinfarkt	7	13	NS
Instabile Angina pectoris	2	4	NS
Schlaganfall	7	9	NS
Transitorische ischämische Attacken	1	14	< 0,001
Arterielle Embolie (obere oder untere Extremität)	2	0	NE

Tabelle 6 ANAHYDRET-Studie: Aufschlüsselung der schweren, mit essenzieller Thrombozythämie assoziierten Komplikationen [23, 24]

	HU (Zahl)	ANA (Zahl)
Arterielle Thrombosen	4	4
– Schlaganfall	1	0
– Myokardinfarkt	1	2
– Periphere Verschlusskrankung	1	1
– Andere arterielle Thrombosen	1	0
– Andere schwere Ereignisse	0	1
Venöse Thrombosen	2	1
– Bein-/Beckenvenenthrombose	1	0
– Lungenembolie	1	0
– Mesenterialinfarkt	0	1
– Pfortaderthrombose	0	0
Blutung (Hb-Abfall > 1 g/dl oder EK erforderlich)	2	3

HU = Hydroxyharnstoff, ANA = Anagrelid, EK = Erythrozytenkonzentrat

biopsien zeigte für 83% der Patienten eine ET nach WHO-Klassifikation, die Übrigen hatten eine prä-MF, Polycythaemia vera oder waren nicht eindeutig klassifizierbar [23, 24].

Mögliche Erklärungen für die widersprüchlichen Studienergebnisse

Auch wenn es schwierig ist, verschiedene Studien miteinander zu vergleichen, verlangen die sich widersprechenden Ergebnisse der PT1- und ANAHYDRET-Studie nach einer Interpretation. Wie in Tabelle 7 aufgeführt weisen die Studien im Design wesentliche Unterschiede auf, die als Erklärung(en) herangezogen werden können.

Fazit

Randomisierte klinische Studien stellen die Grundlage evidenzbasierter Medizin dar. Für ihre Durchführung bei seltenen Erkrankungen wie der Thrombozythämie sind multinationale Ansätze unter Teilnahme kompetenter Studienzentren mit ausreichenden Patientenzahlen erforderlich. In die PT1-Studie konnte zwar über die Teilnahme einer sehr hohen Zahl von Zentren eine große Zahl von Patienten eingebracht werden, die Studie musste aber wegen eines unzureichend geplanten Studienkonzepts vorzeitig beendet werden. Die postulierte Überlegenheit der Hydroxyharnstoff-Aspirin-Kombination beruht offenbar auf der toxischen Wirkung der Überbehandlung mit Anagrelid und Aspirin.

Die ANAHYDRET-Studie weist mehrere Voraussetzungen auf, die heute von aussagekräftigen Studien gefordert werden müssen: Teilnahme von Zentren aus verschiedenen Ländern, ausreichende Zahl von Patienten pro Zentrum (Kompetenznachweis), Therapie bisher unbehandelter Patienten und vor allem GCP-kontrollierte Durchführung. Die 2008 vorgelegten Ergebnisse dieser Studie haben die Ergebnisse der PT1-Studie widerlegt.

Litalir® und Syrea® sind in Deutschland als Erstlinienbehandlung für ET-Patienten mit hohem Risiko für thromboembolische Komplikationen zugelassen. Xagrid® ist in Deutschland dagegen für die Behandlung von Risikopatienten, die ihre derzeitige Therapie nicht vertragen oder deren erhöhte Thrombozytenzahl durch ihre derzeitige Therapie nicht auf ein akzeptables Maß gesenkt werden kann, also nur als Zweitlinienpräparat, zugelassen. Als Risikopatienten gelten Menschen > 60 Jahre und/oder mit einer Thrombozytenzahl > 1 Million/ μ l und/oder thrombohämorrhagischen Ereignissen in der Anamnese. In der Praxis bedeutet dies, dass bei bestehender Therapieindikation Hydroxyharnstoff als erstes Medikament anzuwenden ist. Dies steht im Widerspruch zu den aktuellen Studienergebnissen, die eine Äquieffektivität beider Substanzen belegen. Er-

Tabelle 7 Unterschiede der PT1- und der ANAHYDRET-Studie

	PT1	ANAHYDRET
Zytoreduktive Vorbehandlung erlaubt	Ja	Nein
Knochenmarkpunktion	Fakultativ	Obligat
ET-Klassifikation	PVSG	WHO
Good Clinical Practice (GCP)	Nein	Ja
Einnahme von Aspirin	Obligat	Fakultativ
Verwendetes Anagrelidpräparat (unterschiedliche Bioverfügbarkeit)	Xagrid®	Thromboreductin®
Zahl der Patienten	809	258
Teilnehmende Zentren (Länder)	138 (2)	31 (11)
Studienzentren mit mehr als 10 Patienten (%)	11 (8)	10 (37)

schwert wird die Situation dadurch, dass einzelne Patienten die Einnahme von Hydroxyharnstoff wegen des potenziell leukämogenen Langzeitriskos ablehnen. In Österreich stellt sich dieses Problem nicht: Hier ist Thromboreductin® als Erstlinienpräparat von der Behörde für die Therapie der ET bereits anerkannt. ■

Literatur

1. Wästfelt M et al. J Int Med 2006;260:1–10.
2. Epstein E, Kretz J. Klin Wschr 1930;9:1177–8.
3. Petrides PE. Med Klinik 2006;101:624–34.
4. Tefferi A et al. Blood 2007;110:1092–7.
5. Tefferi A, Vardiman JW. Leukemia 2008;22:14–22.
6. Petrides PE. InFoOnkologie 2005;8:263–5.
7. Petrides PE et al. InFoOnkologie 2007;10:510–3.
8. Cortelazzo S et al. J Clin Oncol 1990;8:556–62.
9. Carobbio A et al. Blood 2007;109:2310–3.
10. Petrides PE, Siegel F. Blood Cells Mol Dis 2006;36:379–84.
11. Cortelazzo S et al. Am J Hematol 1998;57:277–82.
12. Kiladjian JJ. Blood ASH meetings abstracts. 2008;112: abstract 1747.
13. Petrides PE. Arzneimitteltherapie 2004;22:225–35.
14. Petrides PE. Exp Opin Pharmacother 2004;5:1781–98.
15. Petrides PE. Semin Thromb Hemost 2006;32:399–408.
16. Petrides PE et al. Clin Therapeutics 2009;31:386–98.
17. Siegel F, Petrides PE. Onkologie 2005;28(suppl):81–2.
18. Storen EC, Tefferi A. Blood 2001;97:863–6.
19. Petrides PE. CMPE 2008: Aktuelle Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie chronisch myeloproliferativer Erkrankungen, Gesellschaft zur Erforschung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen. 2008; 2. Auflage München.
20. Marchioli R et al. Sem Hematol 2006;42:259–65.
21. Cortelazzo S et al. New Engl J Med 1995;332:1132–6.
22. Harrison C et al. New Engl J Med 2005;353:33–45.
23. Gisslinger H et al. Blood ASH Annual Meeting San Francisco Abstracts 2008;112:abstract 661.
24. Petrides PE et al. ANAHYDRET: A European multicenter prospective phase 3 study: non-inferiority of anagrelide compared to hydroxyurea in newly WHO-diagnosed ET-patients. EHA Meeting June 2009 Berlin Abstract 1089 (oral presentation).

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Petro E. Petrides
Hämatologisch-onkologische
Schwerpunktpraxis Isartor
und LMU München
Zweibrückenstr. 2
D-80331 München
E-Mail: petrides@onkologiemuenchen.de

Aktuelle Studienergebnisse sprechen für einen Äquieffekt von Hydroxyharnstoff und Anagrelid.