Periodische Schwankungen der Blutplättchen bei Polycythaemia Vera unter Hydroxyurea-Therapie

Bereits 1965 wurden erstmals Patienten mit Polycythaemia Vera beschrieben, die unter Therapie mit Hydroxyurea (auch: Hydroxyharnstoff, Handelsnamen: Litalir®, Syrea®, Hydrea®) starke periodische Schwankungen der Blutplättchen (Thrombozyten) aufwiesen. Bis zum heutigen Tag sind nach unserer Kenntnis weltweit 13 Patienten bekannt, die dieses Phänomen gezeigt haben.

In unserem Patientenkollektiv von 111 Patienten mit Polyzythaemia Vera finden sich 11 Individuen, die ebenfalls periodische Schwankungen der Blutplättchen unter Therapie mit Hydroxyurea zeigen.

Die Normalwerte der Blutplättchen liegen bei gesunden Menschen zwischen 150.000/µl und 450.000/µl. Wenn man nun jeden Tag eine Blutabnahme bei verschiedenen Individuen machen würde, würde man für den Einzelnen nicht konstant den gleichen Wert der Blutplättchen messen. Anders ausgedrückt, jeder Mensch ist auch ohne Krankheit oder Therapie von sich aus bereits Schwankungen der Blutplättchen unterworfen.

Die periodischen Schwankungen bei Patienten mit Polycythaemia Vera unter Therapie mit Hydroxyurea unterscheiden sich von diesen spontanen Schwankungen in mehreren Punkten:

Bei allen Patienten ist die Schwingungsdauer die gleiche, also die Zeit, die man von einem Gipfel zum nächsten Gipfel messen kann. Es handelt sich hierbei um ungefähr 1 Monat (28-33 Tage) (siehe Abbildung 1).

Die Maximal- und Minimalwerte der Blutplättchen bei diesen Schwankungen sind von Patient zu Patient unterschiedlich. Es können Maximalwerte von 1.720.000/µl erreicht werden, aber auch weniger hohe Werte von 600.000/µl sind zu verzeichnen. Die Minimalwerte liegen zwischen 20.000/µl und 190.000/µl. Die Amplitude, d.h. die maximale Auslenkung aus der Mittellage, dieser Schwankungen ist also von Patient zu Patient verschieden. Ebenfalls zeigt sich, daß die Amplitude bei den verschiedenen Betroffenen nicht immer die gleiche ist, sondern oftmals wechselt (siehe Abbildung 1).

Unterschiedlich ist bei den Betroffenen, wann die Schwankungen der Blutplättchen beginnen. Die meisten zeigen diese unmittelbar nach Therapiebeginn mit Hydroxyurea. Es ist aber auch zu beobachten, daß erst einige Monate unter Hydroxyurea keine Schwankungen nachweisbar sind, bevor sich plötzlich dieselben Schwankungen wie bei den Patienten zeigen, die gleich nach Therapiebeginn mit Hydroxyurea Schwankungen aufweisen.

Diese Schwankungen der Blutplättchen sind unabhängig von der Hydroxyurea-Dosis. Änderungen der Dosis beenden die Schwankungen meist nicht, auch Versuche, die Dosis an die Schwankungen anzugleichen, schlagen in den meisten Fällen fehl. Genauso wenig bringt eine über mehrere Wochen konstante Hydroxyurea-Dosis das Ende der Schwankungen.

Die Schwankungen sind ebenfalls

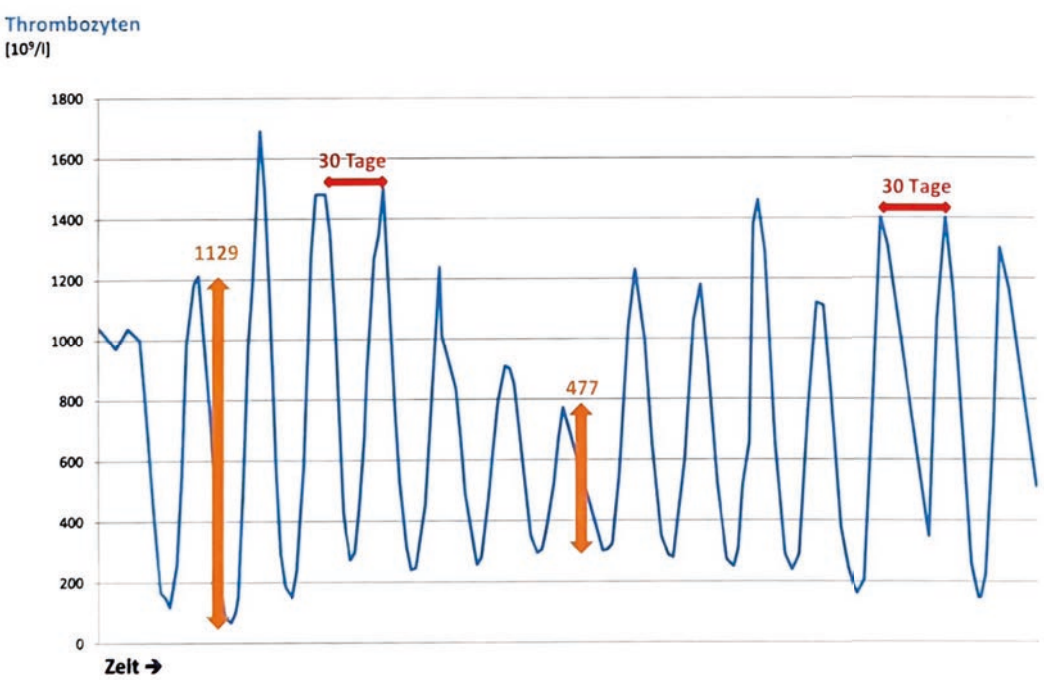

Abbildung 1: Beispiel einer periodischen Schwankung der Blutplättchen eines Patienten: Nach oben sind die Werte der Thrombozyten aufgetragen, nach rechts die Zeit. Man sieht die unterschiedlichen Amplituden. Die roten Pfeile kennzeichnen beispielhaft die stets gleiche Schwingungsdauer von 30 Tagen. Die orangenen Pfeile zeigen exemplarisch die unterschiedlichen Schwingungsbreiten (entspricht der doppelten Amplitude), einmal 1129 sowie 477.

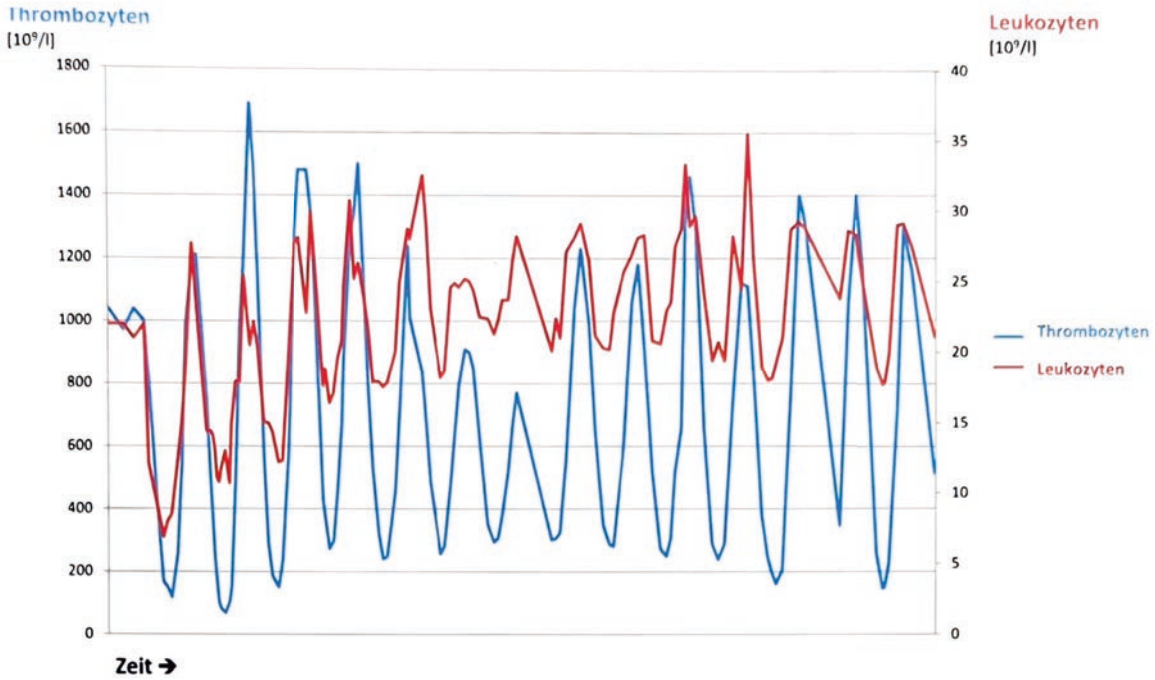

Abbildung 2: Beispiel einer periodischen Schwankung, in der Leukozyten und Thrombozyten in Phase schwanken: Nach oben sind in blau die Werte der Thrombozyten aufgetragen und in rot die Werte der Leukozyten. Nach rechts die Zeit. Man sieht, daß die Thrombozyten und die Leukozyten sowohl ihr Maximum wie auch ihr Minimum zur selben Zeit haben.

nicht an eine bestimme Form der JAK2-Mutation gebunden, d.h. die betroffenen Patienten können sowohl homozygot wie auch heterozygot für diese Mutation sein.

Eine Beendigung der Therapie mit Hydroxyurea, sofern möglich, bedeutet dann meist auch das Ende der Schwankungen. Allerdings muss hierbei beachtet werden, daß der Wirkstoff Hydroxyurea auch nach Absetzen der Therapie noch einige Wochen im Körper vorhanden ist, sodaß nicht mit einem sofortigen Abbruch der Schwankungen zu rechnen ist. Auch Umstellen der Therapie von Hydroxyurea auf z.B. Anagrelid, wenn beim Einzelnen vertretbar, bringt in der Regel den gewünschten Erfolg.

Auffällig ist bei den meisten Patienten, die Schwankungen der Blutplättchen aufweisen, daß die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) ebenfalls diese periodischen Schwankungen zeigen. Allerdings gibt es auch hier Unterschiede: Die Amplitude ist wie bei den Blutplättchen von Person zu Person unterschiedlich. Bei einigen Patienten schwanken die Leukozyten exakt in Phase mit den Blutplättchen, d.h. jeweils die Maximalwerte bzw. Minimalwerte der Blutplättchen stimmen mit denen der weißen Blutkörperchen zeitlich überein. Bei anderen Patienten ist dies nicht der Fall, d.h. die Maximal- bzw. Minimalwerte der Blutplättchen und weißen Blutkörperchen sind zeitlich unterschiedlich (siehe Abbildung 2).

Der Grund für diese periodischen Schwankungen ist derzeit noch unbekannt. Ebenfalls noch unklar ist, wie häufig diese periodischen Schwankungen sind. Auch inwieweit diese Schwankungen das Risiko für Komplikationen für die Betroffenen erhöhen, ist derzeit Gegenstand unserer wissenschaftlichen Bemühungen. Man könnte argumentieren, daß hohe Werte der Blutplättchen leichter zu Thrombosen führen, während niedrige Werte die Gefahr von Blutungen erhöhen.

Zum besseren Verständnis der Schwankungen der Blutplättchen bitten wir ebenfalls betroffene Patienten mit uns Kontakt aufzunehmen.

Jan Tauscher
tauscher@onkologiemuenchen.de

Jan Tauscher arbeitet bei Herrn Prof. Petrides an seiner medizinischen Dissertation.

Themen der nächsten Ausgaben

Klinische Therapiestudien, JAK2-Hemmstoffe, Schwangerschaft bei ET und PV, pegyliertes Interferon-α, Knochenmarksdiagnostik, Selbsthilfegruppen.

Vorschläge und Anregungen sind herzlich unter campanile@cmpe.de willkommen.