

Aus der Hämatologisch-Onkologischen Schwerpunktpraxis am Isartor, München  
apl. Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

# Aquagener Pruritus bei Polycythaemia Vera: Charakteristika und Einfluss auf die Lebensqualität bei 441 Patienten

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Philipp Fabian Siegel  
aus  
Würzburg

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Petro E. Petrides
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Christoph Walz Prof. Dr. Dr. Christian Sommerhoff
Dekan	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	03.12.2015

*Meinen Eltern*



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Polycythaemia Vera . . . . .	1
1.1.1. Definition . . . . .	1
1.1.2. Geschichte . . . . .	1
1.1.3. Epidemiologie . . . . .	1
1.1.4. Klinik . . . . .	1
1.1.5. JAK2-Mutation . . . . .	2
1.1.6. Pathophysiologie . . . . .	2
1.1.7. Diagnose . . . . .	5
1.1.8. Therapie . . . . .	7
1.2. Aquagener Pruritus . . . . .	9
1.2.1. Definition . . . . .	9
1.2.2. Diagnose . . . . .	10
1.2.3. Pathophysiologie . . . . .	10
1.2.4. Pathophysiologie des idiopathischen aquagenen Pruritus . . . . .	14
1.2.5. Spezielle Pathophysiologie des Polycythaemia Vera assoziierten aquagenen Pruritus . . . . .	14
1.2.6. Therapie . . . . .	17
1.3. Lebensqualität . . . . .	24
1.4. Ziel dieser Arbeit . . . . .	25
<b>2. Methoden</b>	<b>27</b>
2.1. Fragebogen . . . . .	27
2.2. Verteilung . . . . .	27
2.3. Datenanalyse . . . . .	27
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1. Charakteristika der Patienten . . . . .	29
3.2. Vorkommen des aquagenen Pruritus . . . . .	30
3.3. Charakteristika des aquagenen Pruritus . . . . .	30
3.4. Weitere erkrankungsassoziierte Symptome . . . . .	33
3.5. Einfluß auf die Lebensqualität . . . . .	34
3.6. Atopie . . . . .	35

3.7. Therapeutische Intervention . . . . .	36
<b>4. Diskussion</b>	<b>39</b>
4.1. Auftreten des aquagenen Pruritus und Diagnosezeitpunkt der Polycythaemia Vera	39
4.2. Unterschiede bei PV-Patienten mit aquagenem Pruritus und ohne . . . . .	39
4.3. Prävalenz des aquagenen Pruritus . . . . .	40
4.4. Etablierte Therapiemöglichkeiten des aquagenen Pruritus . . . . .	41
4.4.1. Allergien . . . . .	42
4.4.2. Qualität des Pruritus . . . . .	42
4.4.3. Lokalisation des Pruritus . . . . .	42
4.5. Limitationen . . . . .	43
4.6. JAK2-Inhibitoren . . . . .	43
4.7. Offene Fragen . . . . .	45
4.8. Zusammenfassung . . . . .	45
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>47</b>
<b>6. Veröffentlichungen</b>	<b>49</b>
6.1. Veröffentlichungen zum aquagenen Pruritus . . . . .	49
6.1.1. Originalarbeiten . . . . .	49
6.1.2. Übersichtsarbeiten . . . . .	49
6.1.3. Poster . . . . .	49
6.1.4. Abstracts . . . . .	49
6.2. Sonstige Veröffentlichungen im Rahmen dieser Dissertation . . . . .	50
6.2.1. Originalarbeiten . . . . .	50
6.2.2. Übersichtsarbeiten . . . . .	50
6.2.3. Poster . . . . .	50
6.2.4. Abstracts . . . . .	50
<b>7. Literatur</b>	<b>53</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>9. Danksagung</b>	<b>71</b>
<b>10. Lebenslauf</b>	<b>73</b>
<b>A. Fragebogen</b>	<b>75</b>

## Tabellenverzeichnis

1.1. WHO-Kriterien (2008) zur Diagnose einer Polycythaemia Vera . . . . .	6
1.2. An der Pruritogenese beteiligte Zellen . . . . .	12
1.4. Literaturübersicht der publizierten Therapiemöglichkeiten des aquagenen Pruritus	19
3.1. Patientenübersicht . . . . .	29
3.2. Qualitative und quantitative Aspekte des aquagenen Pruritus . . . . .	31
3.3. Andere PV-assoziierte Symptome . . . . .	34
3.4. Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Fragebogen) bei PV-Patienten mit und ohne aquagenen Pruritus . . . . .	35
3.5. Atopie bei Patienten mit Polycythaemia Vera . . . . .	35
3.6. Qualität des aquagenen Pruritus bei PV-Patienten mit und ohne Allergien . . .	36
3.7. Behandlung des aquagenen Pruritus . . . . .	36
3.8. Ansprechen des aquagenen Pruritus auf PV-Therapie . . . . .	37
3.9. Ansprechen des aquagenen Pruritus auf die verschiedenen Möglichkeiten der PV-Therapie . . . . .	37





# Abbildungsverzeichnis

1.1. Pathomechanismus Polyzythämie . . . . .	3
1.2. EPO-JAK2-Kaskade . . . . .	5
1.3. Diagnoseschema der Polycythaemia Vera . . . . .	7
1.4. Pathophysiologie des aquagenen Pruritus . . . . .	16
1.5. Stufentherapie des aquagenen Pruritus . . . . .	24
3.1. Auftreten des aquagenen Pruritus in Relation zur Diagnose der PV . . . . .	30
3.2. Relative Verteilung des aquagenen Pruritus . . . . .	32
3.3. Subjektive Stärke des aquagenen Pruritus . . . . .	33
4.1. Hämatopoetische Zelldifferenzierung . . . . .	44



# 1. Einleitung

## 1.1. Polycythaemia Vera

### 1.1.1. Definition

Die Polycythaemia Vera (PV) gehört zu der Gruppe der philadelphia-chromosom-negativen Chronisch Myeloproliferativen Neoplasien (CMPN) – oder früher Chronisch Myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE). Weitere Erkrankungen dieser Gruppe sind die primäre Thrombozythämie (PT) und primäre Myelofibrose (PMF). Es gibt angeborene und erworbene Formen, die in jedem Alter auftreten können. Sie ist durch eine Erythrozytose (in vielen Fällen auch Erhöhung der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen) gekennzeichnet.

### 1.1.2. Geschichte

Die Polycythaemia Vera wurde erstmals 1892 von Louis Henri Vaquez in Paris beschrieben [1], in Amerika wurde die Erkrankung erstmalig von Sir William Osler als „wahre Polycythaemie“ vorgestellt [2, 3] so dass diese Erkrankung auch Vaquez-Osler-Syndrom genannt wurde. Im deutschsprachigen Raum wurde sie erstmalig 1904 von Türk als Symptombild einer „Polycythämie mit Milztumor und Zyanose“ beschrieben [4].

### 1.1.3. Epidemiologie

Die Erkrankung tritt in der Regel nach dem 60. Lebensjahr auf [5]. In Schweden beträgt die Inzidenz 2,8 pro 100 000 Einwohner [6]. Für Deutschland sind zwar keine Daten bekannt; extrapoliert man diese Werte jedoch, ist eine Neuerkrankungsrate von gut 2 000 Patienten pro Jahr zu erwarten [7]. Männer erkranken 1,6mal häufiger als Frauen. Am höchsten ist die Inzidenz bei Männern zwischen 70 und 79 Jahren. Sie liegt hier bei 23,5 pro 100 000 Personenjahren [5].

### 1.1.4. Klinik

Die Erythrozyten verursachen einen erhöhten Hämatokrit und damit eine erhöhte Blutviskosität. Durch die Verschlechterung der rheologischen Eigenschaften des Blutes stehen Mikrozirkulationsstörungen und damit einhergehende Beschwerden im Vordergrund: Kopfschmerzen (oft migräneartig), Sehstörungen, Tinnitus, Schwindel, Konzentrationsschwierigkeiten [8]. Transiente Lähmungen oder Parästhesien vor allem im Gesicht und an den Extremitäten sind Vorboten für schwerwiegendere thromboembolische Komplikationen. Thrombosen treten bei etwa 40 %

## 1. Einleitung

---

der Patienten auf. Im Krankheitsverlauf liegt das Thromboserisiko bei 3–4 % pro Jahr [9]. An extrem unangenehmen Symptomen zeigen sich vor allem die sekundäre Erythromelalgie und der wasserinduzierte Juckreiz (Aquagener Pruritus).

Bei einer begleitend auftretenden Thrombozytose kann es zu Blutungskomplikationen wie Hämatombildung nach inadäquatem Trauma, Nasen- oder Zahnfleischbluten kommen. Hier wird von einem erworbenen Von-Willebrand-Syndrom Typ 2 ausgegangen [10, 11], das ab einer Thrombozytenkonzentration von  $> 1\,000\,000/\mu\text{l}$  auftritt. Dabei werden die überempfindlichen Thrombozyten der Polycythaemia Vera durch die erhöhten Scherkräfte der kleinsten Gefäße spontan aktiviert, Gerinnungsmediatoren werden ausgeschüttet und die Thrombozyten interagieren mit dem von-Willebrand-Faktor. Sie können dann entweder von-Willebrand-Faktor-reiche Thromben bilden oder sich wieder auflösen, was die nun aufgebrauchten Plättchen wieder in Umlauf bringt. Dies führt zu einem erhöhten von-Willebrand-Faktor-Verbrauch [11].

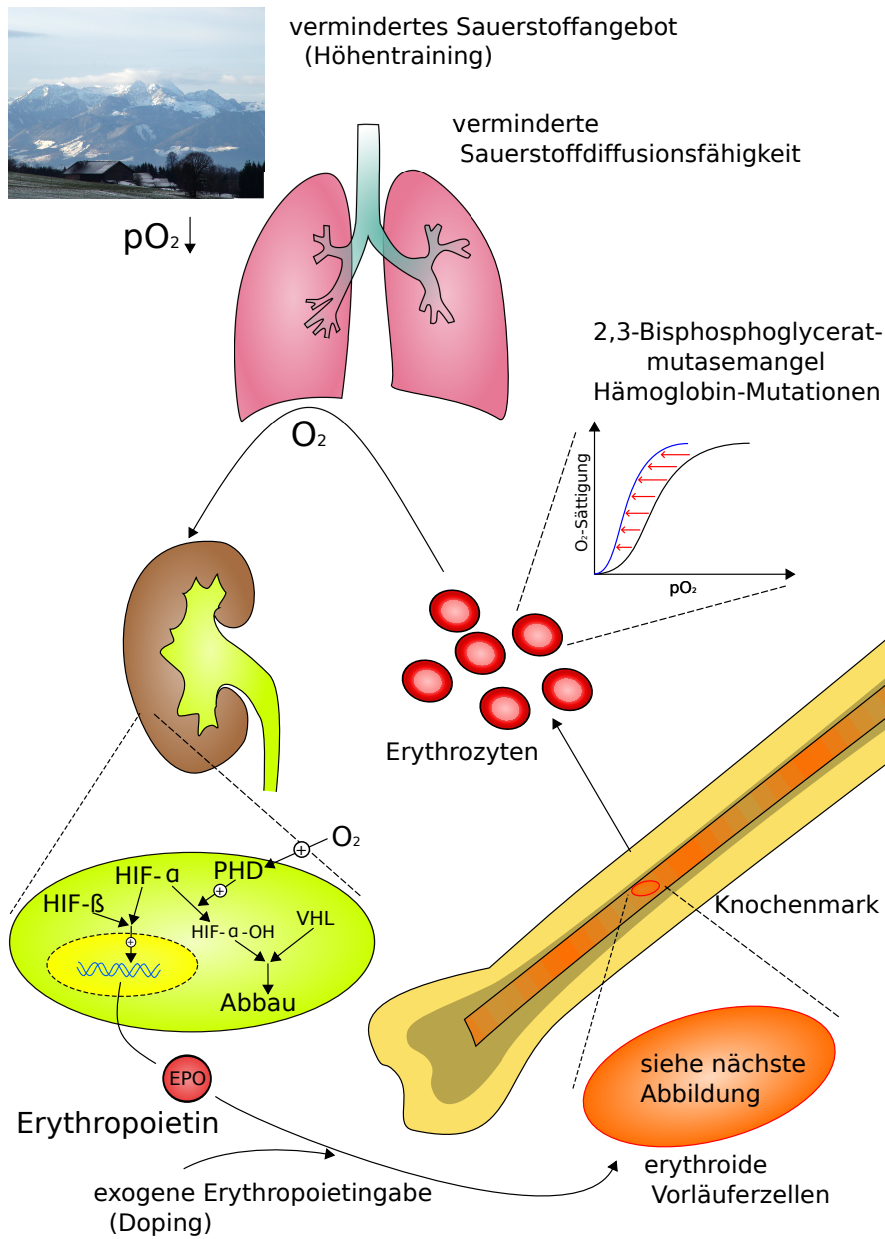
Der Ristocetin-Cofaktor (RCF) ist ein Cofaktor des von-Willebrand-Faktors. Der Abfall des Ristocetin-Cofactor korreliert signifikant mit dem Anstieg der Thrombozytenzahlen bei PV-Patienten. Das Ausmaß bzw. das Vorhandensein eines sekundären von-Willebrand-Faktor-Mangels lässt sich deshalb über den Ristocetin-Cofaktor bestimmen [11].

### 1.1.5. JAK2-Mutation

2005 wurde unabhängig voneinander von mehreren Arbeitsgruppen eine Mutation im Exon 14 des JAK2-Gens, die JAK2<sup>V617F</sup>-Mutation, entdeckt [12–15], die bei mehr als 90 % der Patienten mit Polycythaemia Vera auftritt. Bei der Suche nach Genveränderungen der verbliebenen Patienten ohne JAK2<sup>V617F</sup>-Mutation zeigten sich 4 Mutationen im Exon 12 des Genes [16], die in der Gruppe der JAK2-Exon-12-Mutationen zusammengefasst werden. Die 2013 beschriebene Calreticulin-Mutation kommt dagegen nur bei Patienten mit Essentieller Thrombozythämie und Primärer Myelofibrose vor [17].

### 1.1.6. Pathophysiologie

Das Sauerstoffangebot wird in den Nieren durch die peritubulären Fibroblasten gemessen. Bei normalem Sauerstoffpartialdruck wird die  $\alpha$ -Untereinheit (HIF- $\alpha$ ) des Hypoxie-induzierbaren Faktors 1 (HIF1) durch die sauerstoffabhängige Prolinhydroxylase (PHD) hydroxyliert und in Bindung an das Von-Hippel-Lindau-Protein (VHL-Protein) abgebaut [18, 19]. Bei Hypoxie wird der Abbau des HIF- $\alpha$  durch die fehlende Hydroxylierung gehemmt. Es dimerisiert mit HIF- $\beta$  und aktiviert im Zellkern unter anderem das Erythropoietin-Gen [7, 19, 20]. Das daraufhin gebildete Erythropoietin (EPO) bindet im Knochenmark an den EPO-Rezeptor von erythroiden Vorläuferzellen (Abbildung 1.1).



## 1. Einleitung

---

Abbildung 1.1.: Regulation der Erythropoese: durch vermindertes Sauerstoffangebot in der Luft wird in den Nieren vermindert Sauerstoff registriert: durch die Hypoxie wird der Abbau von HIF- $\alpha$  gehemmt. Dies erfolgt durch Hydroxylierung von HIF- $\alpha$  in den peritubulären Fibroblasten durch eine sauerstoffabhängige Prolinhydroxylase. Das hydroxylierte HIF- $\alpha$  wird in Bindung an das VHL-Protein abgebaut. Dadurch wird mehr Erythropoietin produziert, das im Knochenmark zur verstärkten Erythrozytenproduktion führt. Lungenerkrankungen, Höhengraufenthalt, Doping und Gendefekte können ebenfalls in diesen Kreislauf eingreifen (PHD = Prolinhydroxylase, HIF = Hypoxie induzierbarer Faktor, VHL = Von Hippel Lindau). Abbildung aus [7, 20].

Die JAK2 (Januskinase 2) ist als cytoplasmatische Tyrosinkinase an der Signaltransduktion unter anderem des EPO-Rezeptors beteiligt. Bei Bindung des Liganden (in diesem Fall EPO) dimerisiert der Rezeptor, die hieran gebundene JAK2 wird phosphoryliert. In der Folge bindet der Transkriptionsfaktor STAT (Abkürzung für Signal Transducers and Activators of Transcription) und wird ebenfalls phosphoryliert. Im Folgenden wirkt ein Dimer aus zwei STAT-Molekülen als Transkriptionsfaktor im Zellkern und bewirkt eine gesteigerte Erythropoese [7, 20, 21].

Durch die verschiedenen JAK2-Mutationen wird die autoinhibitorische JH2-Domäne der JAK2 deaktiviert. Die Tyrosinkinase-Aktivität der JH1-Domäne wird dadurch nicht mehr gehemmt. Es kommt so zu einer Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges auch ohne EPO [22] (Abbildung 1.2).

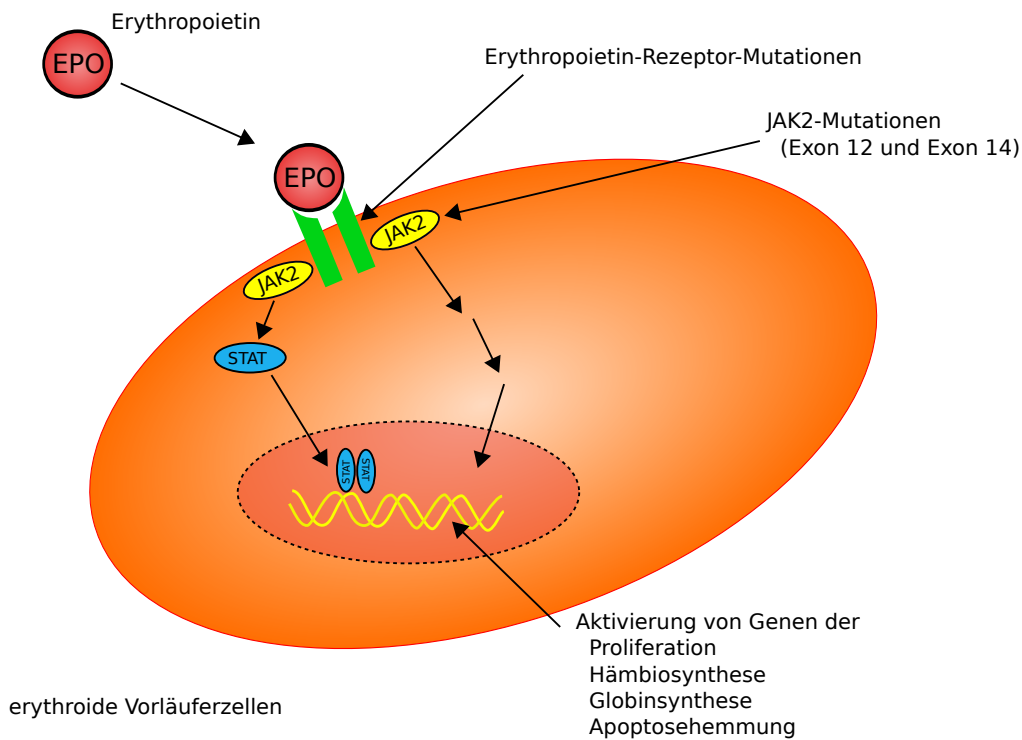


Abbildung 1.2.: Vereinfachte Darstellung der Erythropoietin-Rezeptor-Kaskade über STAT-abhängige und -unabhängige Signalwege. EPO: Erythropoietin; JAK2: Januskinase 2; STAT: signal transducer and activator of transcription. Abbildung aus [7, 20].

### 1.1.7. Diagnose

Die Diagnose wird gemäß den aktuellen WHO-Kriterien [23] auf Grundlage von klinischen und laborchemischen Kriterien gestellt (Tabelle 1.1). Bei Nachweis einer  $JAK2^{V617F}$ - oder JAK2-Exon-12-Mutation ist eine Knochenmarkpunktion nicht mehr zwingend erforderlich.

In der Praxis zeigt sich in der Regel die differentialdiagnostische Abklärung einer Hämatokrit-erhöhung. Ist diese durch mehrfache Messungen bestätigt, soll bei normaler Sauerstoffsättigung zunächst die  $JAK2^{V617F}$ -Mutation und der Erythropoietin-Spiegel bestimmt werden. Ist dieser erniedrigt und die  $JAK2^{V617F}$  positiv, so ist die Polycythaemia Vera gesichert. Bei negativer  $JAK2^{V617F}$ -Mutation sollten als nächstes die JAK2-Exon-12-Mutationen bestimmt werden. Extrem selten ist eine LNK-Mutation bei JAK2-Mutation-negativer Erythrocytose [24]. Das LNK-Protein ist unter anderem ein Inhibitor der JAK2-Phosphorylierung [24]. Sollten diese ebenfalls negativ sein und der Erythropoietin-Spiegel normal oder erhöht sein, so müssen andere Erkrän-

## 1. Einleitung

---

kungen, die zu einer Erythropoietin-Erhöhung führen können oder z. B. Hämoglobin-Mutationen gesucht werden (Abbildung 1.3)[7].

### Polycythaemia Vera Hauptkriterien

- Hämoglobin > 18,5 g/dl (Männer), > 16,5 g/dl (Frauen)  
*oder*  
Hämoglobin oder Hämatokrit oberhalb der 99. Perzentile des Referenzbereiches in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht oder Höhe des Wohnortes  
*oder*  
Erythrozytenmasse > 25 % oberhalb des Durchschnittswertes  
*oder*  
Hämoglobin > 17 g/dl (Männer), > 15 g/dl (Frauen) wenn es mit einem anhaltenden Anstieg von  $\geq 2$  g/dl von der Basis einhergeht, die nicht dem Ausgleich eines Eisenmangels zugeordnet werden kann
- Vorkommen einer JAK2<sup>V617F</sup>- oder JAK2-Exon-12-Mutation

### Nebenkriterien

- Hyperzellularität mit gesteigerter Erythropoese, Granulopoese und Megakaryopoese.
- Niedriger Erythropoetin-Spiegel.
- Nachweis von endogenen erythroiden Kolonien in vitro.

Tabelle 1.1.: WHO-Kriterien (2008) zur Diagnose einer Polycythaemia Vera [23]. Für die Diagnose sind entweder beide Hauptkriterien und ein Nebenkriterium oder das erste Hauptkriterium und mindestens zwei Nebenkriterien notwendig. In Deutschland gehört die Bestimmung der Erythrozytenmasse mit <sup>51</sup>CR-markierten Erythrozyten nicht zur Routine [25].



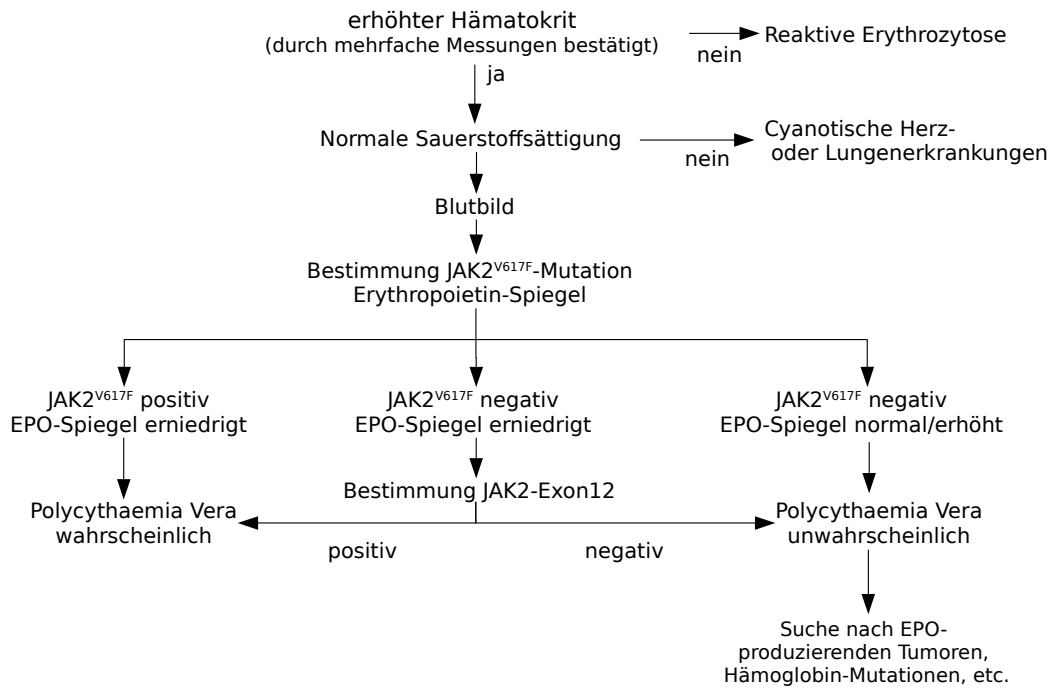


Abbildung 1.3.: Diagnoseschema der Polycythaemia Vera (nach [7]).

Bei manchen Patienten mit normwertigen Hämoglobinwerten kann eine JAK2-Mutation nachgewiesen werden. Zeigt sich in einer Knochenmarksbiopsie eine der PV entsprechende Morphologie, so wird dies als maskierte PV bezeichnet [26]. Die Gruppe der Patienten mit einer maskierten Polycythaemia Vera scheint heterogen zu sein [27]. Ein Teil dieser Patienten zeigen ein signifikant schlechteres prognostisches Ergebnis [27], wohingegen andere sich noch in einer prä-polycythaemischen Phase befinden könnten [27, 28]. Da diese Phase teilweise durch eine isolierte Thrombozytose gekennzeichnet sein kann, besteht die Gefahr, diese mit einer essentiellen Thrombozythämie zu verwechseln. Zur Differenzierung kann die weiter oben beschriebene Calreticulin-Mutation hilfreich sein [29]. Aktuell wird über eine Überarbeitung der diagnostischen Kriterien einer Polycythaemia Vera diskutiert [30].

### 1.1.8. Therapie

Der Grund für das erhöhte Thromboserisiko bei Patienten mit Polycythaemia Vera ist eine erhöhte Erythrozytenzahl und damit ein erhöhter Hämatokrit, die sich durch regelmäßige Aderlässe

## 1. Einleitung

---

(Phlebotomien) gut behandeln lässt [8]. Hierbei sollte ein Zielbereich unter 45 % eingehalten werden. Bei einem Zielbereich von 45–50 % steigt die Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse auf das Vierfache. Es zeigt sich ebenfalls eine erhöhte Rate an Thrombosen [31].

Die Gabe von ASS zur Primärprophylaxe zusätzlich zur Aderlasstherapie sollte bei jedem Patienten geprüft werden [32]. In der ECLAP-Studie hatten sich 2004 hierfür Hinweise gezeigt [33]. Da bei dieser Studie jedoch knapp 60 % der Patienten eine cytoreduktive Therapie erhalten hatten und bei vielen Patienten ein zu hoher Hämatokrit vorlag, wurde die Aussagekraft der Studie diskutiert [32]. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie wird die Gabe von ASS 100 mg/d zur Primärprophylaxe empfohlen, wenn keine Kontraindikationen vorliegen (z. B. vorausgegangene Blutungskomplikationen, Ulcus, Thrombozytose über 1 000 000 / $\mu$ l) [34].

Eine Intensivierung der Therapie der Polycythaemia Vera sollte bei unzureichender Absenkung des Hämatokrits, aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen trotz Aderlasstherapie oder Progression der Myeloproliferation erfolgen [34]. Weitere Gründe hierfür können eine zunehmende Milzvergrößerung oder ein aquagener Pruritus sein [7].

Standard der cytoreduktiven Therapie ist Hydroxyurea (auch: Hydroxyharnstoff, Hydroxycarbamid). Das Medikament ist aber bei Langzeitanwendung potentiell cancerogen und leukämogen. Bei einzelnen Patienten kommt es zu periodischen Schwankungen der Thrombozytenzahlen [35].

Bei Versagen der Standardtherapie oder bei jungen Patienten (jünger als 40 Jahre) wird eine Therapie mit Interferon- $\alpha$  empfohlen. Interferon- $\alpha$  wird häufig in pegylierter Form verabreicht [36], die besser verträglich ist [37]. Interferon- $\alpha$  wird hierbei als off-label-Medikament zur Behandlung der Polycythaemia Vera verwendet [34].

Zur alleinigen Behandlung einer Thrombozytose (z. B. begleitend zu einer Aderlasstherapie oder Therapie mit Hydroxyurea) kann Anagrelid gegeben werden, obwohl dieses Medikament bei der Polycythaemia Vera nicht zugelassen ist [34, 38].

Früher wurden auch die alkylierenden Medikamente Pipobroman, Busulphan und Melphalan verwendet. Aufgrund ihrer Leukämogenität kommen diese jedoch nur noch in Ausnahmefällen zur Anwendung. Aus demselben Grund wurde die Therapie mit radioaktivem Phosphor-32 ( $^{32}$ P) verlassen. Bei Patienten über 75 Jahren kann jedoch auf diese Medikamente zurückgegriffen werden [34], da die Lebenserwartung unterhalb der Entwicklungszeit einer Leukämie liegt.

In Europa bislang nur bei der Myelofibrose zugelassen ist der JAK2-Inhibitor Ruxolitinib [39–42]. Für die Behandlung der Polycythaemia Vera liegen allerdings mittlerweile Ergebnisse einer Phase 2-Studie vor. Es wurden Patienten, die Hydroxyurea nicht vertragen hatten oder die sich bezüglich einer Hydroxyurea-Therapie refraktär gezeigt hatten untersucht. Von insgesamt 34 Patienten zeigten nach 24 Wochen 59 % ein vollständiges Ansprechen und 38 % ein partielles Ansprechen auf die Therapie mit Ruxolitinib [43]. In den USA ist Ruxolitinib seit Dezember 2014 für die Behandlung der Hydroxyurea-refraktären Polycythaemia Vera zugelassen [44].

## 1.2. Aquagener Pruritus

### 1.2.1. Definition

Der Begriff des aquagenen Pruritus wurde als Beschreibung eines wasserinduzierten Juckreizes erstmalig 1970 von Shelley vorgeschlagen [45]. Er bezeichnet einen nach Wasserkontakt auftretenden Juckreiz ohne sichtbare Hautveränderungen. Eine Quaddelbildung oder Rötung nach Wasserkontakt wird deshalb als aquagene Urtikaria bezeichnet [46]. Diese Beobachtung wurde 1981 von Greaves et al. bestätigt [47].

Es werden 3 Formen unterschieden: der idiopathische aquagene Pruritus, bei dem sich keine zugrunde liegende Krankheit findet, der sekundäre aquagene Pruritus bei einer bekannten Grunderkrankung sowie der aquagene Pruritus des Alters, dem vermutlich eine Xerodermie zugrunde liegt [48].

Der sekundäre aquagene Pruritus ist bei der überwiegenden Mehrzahl mit der Polycythaemia Vera assoziiert. Nur vereinzelt wurde er im Zusammenhang mit folgenden anderen Erkrankungen beschrieben:

- myelodysplastisches Syndrom [49, 50]
- myelodysplastisches Syndrom mit Übergang in T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom [51]
- idiopathisches hypereosinophiles Syndrom [52]
- juveniles Xanthogranulom [53]
- akute lymphatische Leukämie [54]
- metastasiertes adenosquamöses Zervixkarzinom [55]
- Nebenwirkung von Bupropion [56]
- Chloroquin-induziert bei Patienten mit Lupus [57]
- Testosteron-induzierte Erythrozytose [58]
- Hämochromatose [59]

Die Prävalenz der Laktose-Intoleranz ist bei Patienten mit aquagenem Pruritus im Vergleich zur Normalbevölkerung diskret erhöht [60].

Der Polycythaemia Vera-assoziierte aquagene Pruritus tritt bei etwa 50 % der Patienten [61, 62] und viele Jahre vor Diagnosestellung der Polycythaemia Vera auf. Bisher beschrieben sind bis zu 10 Jahre vor Diagnose [62, 63].

Aufgrund der starken Bedeutung von Wasser für unser tägliches Leben besteht für die Betroffenen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität. Manche Patienten duschen nur alle paar Tage. Dies kann sogar bis hin zu suizidalen Absichten führen [61].

Die Symptome beginnen teils mit Beginn des Wasserkontaktes und teils erst einige Minuten später. Der Juckreiz dauert 5 bis 120 min, bei den meisten Patienten 30–45 min, die Zeitspanne ist allerdings mit 5 bis 120 min sehr variabel [61, 64, 65].

### 1.2.2. Diagnose

Steinman und Greaves [64] postulierten 1985 folgende Kriterien zur Diagnose des idiopathischen aquagenen Pruritus:

- Jucken, Stechen oder Brennen der Haut nach Wasserkontakt unabhängig von der Wassertemperatur.
- Die Beschwerden treten innerhalb von Minuten nach Wasserkontakt auf.
- Es zeigen sich keine Hautveränderungen.
- Ausschluß von internistischen oder dermatologischen Erkrankungen, die die Beschwerden erklären können.

Wie zwischenzeitlich bekannt ist, kann aquagener Pruritus bei manchen Menschen temperaturabhängig ausgelöst werden, weiterhin kann er bis zu 120 min nach Wasserkontakt auftreten [64].

Da das Krankheitsbild relativ unbekannt ist und sich keine Hautveränderungen zeigen, wird häufig ein psychogener Pruritus diagnostiziert. Dieser Eindruck wird durch eine häufig begleitend auftretende psychische Erregbarkeit oder Depression verstärkt [64, 66].

### 1.2.3. Pathophysiologie

Zur Pathophysiologie des aquagenen Pruritus existieren nur wenige Arbeiten, die vor meist mehr als 20 Jahren durchgeführt wurden. Die Auswirkungen von neu entdeckten Mediatoren des Juckreizes sind noch unbekannt. Im Folgenden wird deshalb eine Übersicht der allgemein bekannten Mediatoren des Juckreizes gegeben.

#### Allgemeine Pathophysiologie des Pruritus

Der Juckreiz ist eine essentielle Sinneswahrnehmung, die der Erkennung kleiner Tiere, Fremdkörper und Giftstoffe auf der Haut dient [67].

An der Juckreizentstehung sind deutlich mehr Zellen, Nerven und Transmitterstoffe beteiligt als lange vermutet.

Marklose C-Nervenfasern übertragen den Juckreiz spezifisch aus dem Stratum papillare und der Epidermis in das Rückenmark, wo die Umschaltung auf kontralaterale spinothalamische Bahnen erfolgt [68, 69]. Lange Zeit wurde vermutet, Juckreiz sei eine leichte Schmerzform, die von denselben C-Fasern übertragen wird. Diese Vermutung wird durch aktuelle Untersuchungen jedoch nicht unterstützt [68]. Die C-Fasern lassen sich in mehrere Gruppen einteilen [70]:

Einerseits zeigen sich hier die Histamin-sensitiven Fasern (CMi, mechanoinsensitiv), die für Berührung nicht sensitiv sind. Hier finden sich der H<sub>1</sub>-Histamin-Rezeptor und der „Hitze-Rezeptor“ TRPV1 (Details hierzu siehe unten) [70]. Andererseits gibt es polymodale Nozizeptoren (CMH), die sensitiv für Berührung und Hitze sind. Auf diesen werden der Proteinase-aktivierte Rezeptor-2 (PAR-2) und der TRPV1 exprimiert [70].

Die stimulierenden Mediatoren lassen sich einteilen in Transmitterstoffe, die Histamin freisetzen und solche, die unabhängig von Histamin Juckreiz verursachen [67]:

- Histamin-freisetzende Transmitterstoffe: Kallikrein, Beta-Endorphin, Substanz P, vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Calcitonin gene-related peptide (CGRP), Serotonin, möglicherweise Papain
- Histamin-unabhängige Transmitterstoffe: Chymotrypsin, Trypsin, Kallikrein, Opiode, Acetylcholin, Interleukine, Papain [71]

Auf afferenten C-Nervenfasern und Keratinozyten findet sich der Proteinase-aktivierte-Rezeptor-2 (PAR-2), der durch Proteinasen wie Cathepsin S, Tryptase (produziert durch Mastzellen) und Kallikrein (Keratinozyten) aktiviert wird [68, 72–74].

Die PAR2-Aktivierung führt unter anderem zur Freisetzung von CGRP und Substanz P aus den Nervenendigungen [68, 71], die ihrerseits zu Juckreiz führen können (unter Umständen durch Aktivierung der Mastzellen [68, 75]).

Substanz P bindet an den Neurokinin-1-Rezeptor (NK1R) auf Mastzellen, Keratinozyten und Endothelzellen. Die Mastzellen setzen daraufhin Zytokine wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oder Leukotrien-B4 frei [70].

Aquagener Pruritus lässt sich mittels Anhebung des Wasser-pH-Wertes behandeln und ist teilweise temperaturabhängig. Von besonderem Interesse ist deshalb der „Capsaicin“-Rezeptor: Der transient-receptor-potential-vanilloid-receptor-1 (TRPV1) ist ein Ionenkanal auf C-Nervenfasern, der durch einen erniedrigten Umgebungs-pH-Wert (< 5,9), Hitze (> 42°C) und den scharfen Bestandteil der Chili, dem „Capsaicin“, aktiviert wird. Ein erniedrigter pH-Wert im Badewasser senkt auch die nötige Temperatur zur Öffnung des Kanals [76]. TRPV1 wird auf sensorischen Neuronen, Keratinozyten, Mastzellen und Endothelzellen exprimiert [68, 77–79]. TRPV1 wird für den Histamin- und Serotonin-induzierten Juckreiz benötigt [68, 80]. Verschiedene Transmitterstoffe können die Sensitivität des TRPV1 erhöhen. Die bekanntesten sind Bradykinin, Prostaglandine und Nerve Growth Factor (NGF) [81].

**Beteiligte Zellen** Wie zwischenzeitlich bekannt ist, spielen mehr Zellen bei der Juckreizentstehung eine Rolle als bisher angenommen. Unbekannt ist, welche dieser Zellen beim aquagenen Pruritus bei Polycythaemia Vera beteiligt sind. Zum vollständigen Verständnis der Möglichkeiten der lokalen Pruritogenese seien sie hier jedoch erwähnt [70], eine Übersicht findet sich in Tabelle 1.2:

## 1. Einleitung

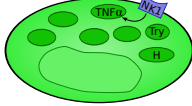
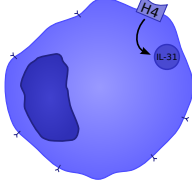
Zellen	Mediatoren	Rezeptoren
<b>Mastzellen</b> 	<i>vorgeformte Mediatoren in Vesikeln:</i> Histamin, Serinproteasen (Tryptase, Chymase), Carboxypeptidase A, Proteoglycane (Heparin, Chondroitinsulfat), Serotonin <i>Neugebildete Lipid-Mediatoren:</i> Prostaglandin D2, Leukotrien-B4, -C4, Plättchen-aktivierender-Faktor (PAF) <i>Zytokine:</i> TNF- $\alpha$ , Interleukin-3, -5, -6, -8, -10, -13, GM-CSF [82]	$\beta_2$ -adrenerger Rezeptor, Adenosin-Rezeptor (A2B), Prostaglandin E2-Rezeptor (EP2), C3a-, C5a-Rezeptoren, IL-3-, -4-, -5-, -9-, -10-Rezeptor, GM-CSF-Rezeptor, Interferon- $\gamma$ -Rezeptor, CCR3, CCR5, CXCR2, CXCR4, nerve growth factor-Rezeptor, Toll-like-Rezeptor [82]
<b>Basophile Granulozyten</b> 	Histamin, Leukotrien-C4, -D4, -E4, Interleukin-4 und -13, GM-CSF	—
<b>Eosinophile Granulozyten</b> 	eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil derived neurotoxin (EDN), major basic protein (MBP), nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Substanz P, vasoaktives intestinales Peptid (VIP)	—
<b>TH<sub>2</sub>-Helferzellen</b> 	Interleukin-31 (IL-31)	H <sub>4</sub> -Histamin-Rezeptor

Tabelle 1.2.: Übersicht der an der Pruritogenese beteiligten Zellen. Die Mediatoren und Rezeptoren beschränken sich auf die für die Pruritogenese relevanten (nach [70]).

**Mastzellen** Mastzellen sind in der Haut befindliche Zellen des Immunsystems, die verschiedene Mediatoren entweder in Vesikeln gespeichert haben oder neu bilden. Sie werden von hämatopoie-

tischen Stammzellen im Knochenmark gebildet und reifen im Bindegewebe aus, sie finden sich damit hauptsächlich in Geweben und haben eine Lebenszeit von einigen Monaten. Sie sind etwa 6–12 µm groß [82]. Zu den vorgeformten Mediatoren in Vesikeln gehören Histamin, Serinproteasen (Tryptase, Chymase), Carboxypeptidase A, Proteoglycane (Heparin, Chondroitinsulfat), Serotonin. Zu den neugebildeten Lipid-Mediatoren gehören Prostaglandin D2, Leukotrien B4 und C4 und der Plättchen-aktivierende-Faktor (PAF). Weiterhin werden verschiedene Zytokine produziert und ausgeschüttet (siehe Tabelle 1.2) [82].

An Rezeptoren finden sich unter anderem der  $\beta_2$ -adrenerge Rezeptor, der Adenosin-Rezeptor A2B und der Prostaglandin E2-Rezeptor EP2. Auf Mastzellen können ebenfalls folgende Komplementsystem- und Interleukin-Rezeptoren sowie verschiedene Rezeptoren des Abwehrsystems exprimiert werden [82]. Eine genaue Auflistung der Mediatoren und Rezeptoren findet sich in Tabelle 1.2.

**Basophile Granulozyten** Die basophilen Granulozyten sind den Mastzellen sehr ähnlich, auch sie werden aus hämatopoietischen Stammzellen gebildet, sie reifen jedoch im Knochenmark und befinden sich hauptsächlich intravaskulär. Sie können jedoch in das Gewebe wandern. Die Größe ist etwa 5–7 µm, die Lebensdauer beträgt einige Tage. Auch die basophilen Granulozyten sezernieren Histamin, das hier allerdings hauptsächlich mit Chondroitinsulfat statt Heparin komplexiert ist [82].

An weiteren Mediatoren werden Leukotrien-C4, -D4, -E4, Interleukin-4 und -13 sowie GM-CSF (Granulocyte macrophage colony-stimulating factor) sezerniert [82].

Hinweise für einen Zusammenhang der basophilen Granulozyten mit der Juckreizentstehung besteht bislang nur bei der Polycythaemia Vera [70, 83] (Nähere Details hierzu finden sich in Abschnitt 1.2.5).

**Eosinophile Granulozyten** Für den Polycythaemia Vera-assoziierten aquagenen Pruritus ist bislang keine Verbindung zu eosinophilen Granulozyten bekannt. Bei anderen juckenden (insbesondere chronisch entzündlichen) Hauterkrankungen spielen diese jedoch eine wichtige Rolle [70]: Sie sezernieren über Granula neurotoxische Proteine wie eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil derived neurotoxin (EDN), major basic protein (MBP) und Neurotrophine wie nerve growth factor (NGF) und brain-derived neurotropic factor (BDNF). Weiterhin werden Neuropeptide wie Substanz P und vasoaktives intestinales Peptid (VIP) freigesetzt, die an der Vermittlung des Pruritus mitwirken [70].

**T-Lymphozyten** TH<sub>2</sub>-Helferzellen produzieren Interleukin-31, das zu Juckreiz führt [68, 70]. Der entsprechende Rezeptor besteht aus dem IL31-Rezeptor-A und dem Oncostatin-M-Rezeptor. Diese befinden sich auf den sensorischen C-Fasern und Keratinozyten. Histamin kann durch Bindung an den H<sub>4</sub>-Rezeptor auf den TH<sub>2</sub>-Zellen die Ausschüttung von Interleukin-31 verstärken.

#### **1.2.4. Pathophysiologie des idiopathischen aquagenen Pruritus**

Bei einigen Patienten führt Wasserkontakt zu einer histologisch nachweisbaren Degranulierung von Mastzellen [47]. Vereinzelt konnte zudem eine konstant erhöhte kutane fibrinspaltende Aktivität beobachtet werden [84]. Es ist unbekannt, ob dies die Ursache oder Folge eines Juckreiz-induzierenden Mediators ist [85].

Die lokale Applikation des Anticholinergikums Scopolamin kann den idiopathischen aquagenen Pruritus bessern [47, 86, 87]. Bircher beobachtete 1988 bei drei Patienten eine lokale Erhöhung der Acetylcholinesterase-Konzentration nach Wassereexposition, dies deutet ebenfalls auf eine erhöhte Acetylcholin-Ausschüttung hin [87].

#### **1.2.5. Spezielle Pathophysiologie des Polycythaemia Vera assoziierten aquagenen Pruritus**

Eine Mastzelldegranulation konnte beim Polycythaemia Vera assoziierten aquagenen Pruritus nicht nachgewiesen werden [88]. Im Blut konnte nach fünfminütigem Duschen mit konsekutivem Pruritus kein erhöhter Tryptasespiegel im Blut bestimmt werden, was als fehlende Mastzelldegranulation gewertet wurde [88].

Bereits 1966 konnten im Blut und im Urin von Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen (63 von 80 Patienten litten an Polycythaemia Vera) allerdings erhöhte Histaminspiegel nachgewiesen werden. Der erhöhte Histaminspiegel korrelierte mit einer Erhöhung der Konzentration an basophilen Granulozyten. Der Histamin-Spiegel zeigte sich bei 67 % der Patienten mit unbehandelter Polycythaemia Vera erhöht, wohingegen der Spiegel nur bei 7 % der Patienten mit zytoreduktiv behandelter Polycythaemia Vera erhöht war. Eine alleinige Phlebotomie ergab keine Änderung des Histamin-Spiegels, lediglich eine myelosuppressive Therapie senkte ihn signifikant [89].

Ähnlich wie beim idiopathischen aquagenen Pruritus konnte auch hier in einem Einzelfallbericht neben dem Anstieg des Histamin-Spiegels im Blut eine Erhöhung der kutanen fibrinspaltenden Aktivität nach Wasserkontakt festgestellt werden [90].

Bei 13 Patienten korrelierte die Zahl der Hautmastzellen signifikant mit dem Auftreten von Juckreiz, allerdings zeigte sich kein Unterschied zwischen juckenden und nicht juckenden Arealen [91]. Die Verteilung des Juckreizes deutete auf Areale hin, in denen die Haut stärker mechanisch mit dem Handtuch abgetrocknet wird. Allerdings besserte sich der Juckreiz bei den meisten Patienten nicht durch das Unterlassen des Abtrocknens. Eine Korrelation des Histamin-Spiegels oder der Basophilen-Zahl mit der Stärke des Juckreizes bestand nicht. Ein Unterschied zu den Patienten ohne Juckreiz konnte nicht nachgewiesen werden [91].

In einer retrospektiven Analyse der Mayoklinik an 397 Patienten korrelierte ein niedriges mittleres corpuskuläres Volumen (MCV), d. h. eine Mikrozytose der Erythrozyten, signifikant mit aquagenem Pruritus. Die Thrombozyten-, Leukozyten- und Basophilen-Zahlen zeigten sich unabhängig vom Auftreten des Juckreizes. Ein erniedrigtes MCV ist Zeichen eines Eisenmangels, die Ferritin-Spiegel waren aber in dieser retrospektiven Arbeit nicht verfügbar [61]. Da in einem



Bericht eine vorsichtige Eisen-Substitution jedoch zu Erfolg geführt hatte [92], kann über den Einfluß des Eisenmangels spekuliert werden. In einer anderen Studie hatte sich durch eine Eisen-Gabe jedoch keine Besserung gezeigt [91].

Unklar ist, welche Rolle der Hämatokrit spielt, da eine Senkung des Hämatokrit häufig eine Besserung des Juckreizes bedeutet [65]. Fjellner und Hägermark postulierten deshalb bereits 1979 eine Kaskade der Juckreiz-Entstehung [65]: Durch das Abkühlen der Haut nach Beendigung des Wasserkontaktes setzen adrenerge Nerven Catecholamine zur Vasokonstriktion frei. Dies führt zusammen mit aus Erythrozyten freigesetztem ADP zur Thrombozytenaggregation und Freisetzung von Prostaglandinen und Serotonin. Beide Mediatoren können Juckreiz auslösen oder verstärken. Die Grundlage dieser Annahme ist die Beobachtung, dass aquagener Juckreiz durch Acetylsalicylsäure gebessert und experimentell durch die Kombination Prostaglandin E2 und Serotonin verstärkt werden kann [65].

Eine Analyse an 173 Patienten mit Polycythaemia Vera zeigte eine Korrelation der Häufigkeit des Auftretens von aquagenem Pruritus mit der Allel-Last der JAK2<sup>V617F</sup>-Mutation in Granulozyten. Gegenüber Patienten mit einer Allel-Last von 1–25 % steigt das relative Risiko für aquagenen Pruritus bei 50–75 % und 75–100 % auf jeweils 2,2 und 4,2 an. Zu der Stärke des Pruritus wurden keine Angaben gemacht [93].

Im Jahre 2009 wiesen Pieri et al. eine erhöhte Anzahl an CD36-positiven basophilen Granulozyten im peripheren Blut von JAK2<sup>V617F</sup>-positiven Patienten mit Polycythaemia Vera nach. Die Anzahl korrelierte mit der Allel-Last. Die Basophilen beinhalten eine erhöhte Anzahl an Granula, die sich zumeist leer zeigten, was auf eine kürzliche Degranulation hindeutete. In vitro zeigte sich eine Hypersensitivität der Granulozyten gegenüber Interleukin-3 und f-MLP. Dies konnte durch eine Behandlung mit einem JAK2-Inhibitor reduziert werden. Weiterhin zeigte sich eine signifikant erhöhte Anzahl an CD63-positiven basophilen Granulozyten bei Patienten, die an aquagenem Pruritus litten. Diese Patienten hatten ebenfalls eine erhöhte Mutations-Last [83]. In einer anderen Studie zeigte sich aquagener Juckreiz bei 69 % der JAK2<sup>V617F</sup>-homozygoten Patienten gegenüber 38 % bei JAK2<sup>V617F</sup>-heterozygoten Patienten [94].

Ishii et al. konnten bei Patienten mit Polycythaemia Vera und Primärer Myelofibrose eine erhöhte Ausschüttung juckreizerzeugender Mediatoren (Histamin, Leukotriene, Interleukin-31) durch Mastzellen nachweisen. Die Mastzellen wurden hierbei in vitro durch Inkubation aus CD34+-Vorläuferzellen gewonnen. Weiterhin zeigte sich eine verstärkte Migration nach Stimulation mit Stammzellfaktor (Stem Cell Factor, SCF) oder Interleukin-8. Das Vorkommen von Juckreiz war mit einer höheren Produktion von Mastzellen und Mastzellkolonien durch CD34+ Zellen, einer reduzierten Apoptose und Prostaglandin-D2-Freisetzung durch kultivierte Mastzellen und einem erhöhtem Blutplasma-Spiegel von Interleukin-31 korreliert. Interleukin-31 ist, wie bereits in Abschnitt 1.2.3 beschrieben, ein von TH<sub>2</sub>-Helferzellen ausgeschüttetes Zytokin, das zu Juckreiz führt.

Interessanterweise zeigte sich keine Korrelation mit der Histamin-, Leukotrien- oder Tryptase-Ausschüttung oder der JAK2<sup>V617F</sup>-Allellast [95] (siehe auch Abbildung 1.4).

# 1. Einleitung

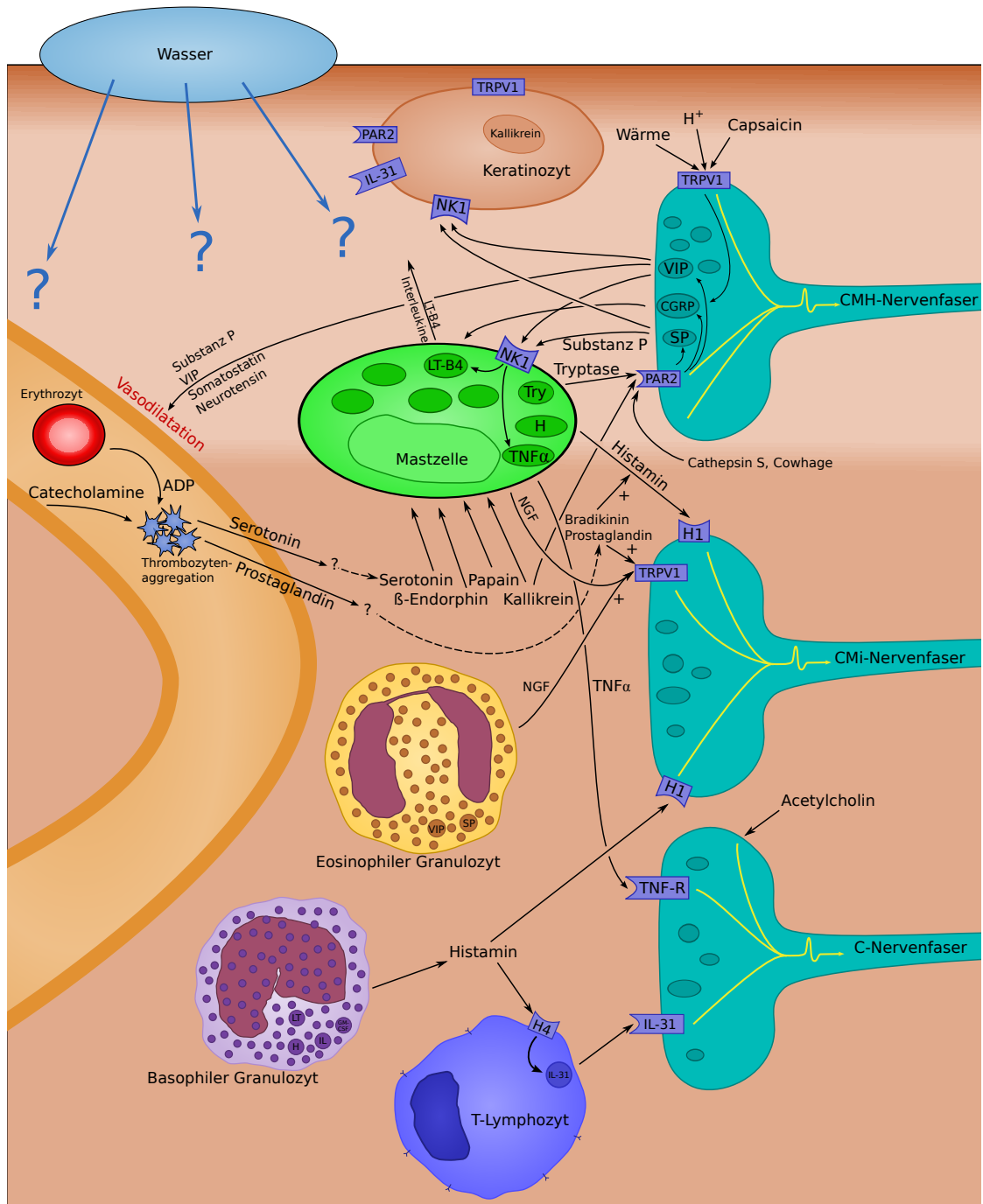


Abbildung 1.4.: Pathophysiologie des aquagenen Pruritus: NK1 = Neurokinin-1-Rezeptor, H = Histamin, H1 = Histamin-Rezeptor-1, H4 = Histamin-Rezeptor-4, CGRP = Calcitonin gene-related peptide, Try = Tryptase, SP = Substanz P, VIP = vasoaktives intestinales Peptid, PAR2 = Proteinase-aktivierter Rezeptor 2, TRPV1 = transient-receptor-potential-vanilloid-receptor-1, TNF- $\alpha$  = Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , TNF-R = TNF- $\alpha$ -Rezeptor, NGF = nerve growth factor, LT = Leukotriene, LT-B4 = Leukotrien-B4, IL = Interleukine, IL-31 = Interleukin-31, NK1 = Neurokinin-1-Rezeptor, ADP = Adenosindiphosphat, GM-CSF = Granulocyte macrophage colony-stimulating factor, H<sup>+</sup> = Säure [65, 67, 68, 70–82, 96].

### 1.2.6. Therapie

Eine Übersicht der therapeutischen Möglichkeiten des idiopathischen und PV-assoziierten aquagenen Pruritus wird in Tabelle 1.4 gegeben.

Wirkstoff	Wirkungsweise	Empfohlene Dosis	Studien IAP	Studien PVAP
<b>Antihistaminika</b>				
Diverse Antihistaminika	H <sub>1</sub> /H <sub>2</sub> -Antihistaminerg, teilweise sedativ	—	(7/42) [47, 64, 86, 97]	(17/47) [92, 98, 99]
<b>Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)</b>				
Pizotifen ( <i>Mosegor</i> ®), seit 11/2005 außer Handel)	SSRI (zusätzlich sedativ, anticholinerg, antihistaminerg)	3 x 0,5 mg/Tag	—	(6/9) [100]
Fluoxetin (z.B. <i>Fluctin</i> ®)	SSRI	10 mg/Tag	(1/1) [101]	(1/1) [102]
Paroxetin (z.B. <i>Paroxat</i> ®)	SSRI	20 mg/Tag	—	(9/14) [103, 104]
<b>Zytokine</b>				
Interferon $\alpha$ -2b ( <i>Intron A</i> ®)	Unbekannt	3–5 x 3 Mio. I. E./Woche	(1/1) [105]	(16/19) [106, 107]
Rekombinantes Interferon- $\alpha$	Unbekannt	3–5 x 3 Mio. I. E./Woche	(8/14) [103, 104]	
<b>Antiadrenerge Wirkstoffe</b>				
Propranolol (z.B. <i>Dociton</i> ®)	$\beta$ -Rezeptorenblocker	10 mg p. o. 20–30 min vor dem Bad	[108]	—
Clonidin (z.B. <i>Catapresan</i> ®)	$\alpha_2$ -Adrenozeptor-agonist	—	4 [109]	—

## 1. Einleitung

Wirkstoff	Wirkungsweise	Empfohlene Dosis	Studien IAP	Studien PVAP
<b>Capsaicin-Rezeptoragonisten</b>				
Capsaicin	Depletion von in Hautnervenfasern gespeicherter Substanz P	0,025%ige Capsaicin-Creme	(5/5) [110]	—
<b>NO-Donatoren</b>				
Transdermales Glyceroltrinitrat	Unbekannt	2% Glyceroltrinitrat-Lösung als Gel; 6 mg Glyceroltrinitrat 5 min vor dem Duschen	(1/1) [111]	—
<b>Glucocorticoide</b>				
Triamcinolonacetonid (z.B. Volon®)	Langwirksames Glucocorticoid	20–40 mg intramuskulär	(4/4) [112]	—
<b>Leukotrienrezeptor-Antagonisten</b>				
Montelukast (z.B. Singulair®)	Leukotrien-D4-Rezeptor-Antagonist	10 mg/Tag	(1/1) [113]	—
<b>Opioid-Antagonisten</b>				
Naltrexon (Nemexin®)	Opioid-Rezeptor-antagonist	25–50 mg/Tag	(2/2) [114, 115]	—
<b>Alkalisierung des Badewassers</b>				
Natriumhydrogencarbonat	Unbekannt	200–500 g/Badewanne	(10/11) [87, 116–120]	—
<b>Phototherapie</b>				
Sonnenexposition	Evtl. Desensitivierung von Nervenzellen	Spaziergang in der Sonne 3 x/Woche 2 Stunden	(7/22) [64]	—
Psoralen-Photochemotherapie	Evtl. Desensitivierung von Nervenzellen	Nach Einnahme von 30 mg 8-MOP	—	(1/1) [121]
PUVA	Evtl. Desensitivierung von Nervenzellen	2–3x/Woche; 0,4–0,6 mg/kg 8-MOP 1–2 h vor Bestrahlung	(5/5) [122–124]	(6/6) [122, 125]

Wirkstoff	Wirkungsweise	Empfohlene Dosis	Studien IAP	Studien PVAP
Bade-PUVA	Evtl. Desensitivierung von Nervenzellen	2,6 mg/l 8-MOP in Badewasser vor UVA-Therapie	(1/1) [126]	—
UV-B	Evtl. Desensitivierung von Nervenzellen	—	(8/14) [64]	—
Schmalband UV-B	Evtl. Desensitivierung von Nervenzellen	3x/Woche, suberythemale Strahlendosis	(2/2) [127]	(9/11) [128, 129]
UVA (90 %) + UVB (10 %)	Evtl. Desensitivierung von Nervenzellen	3x/Woche; Initialdosis 0,03 J/cm <sup>2</sup>	—	(1/1) [130]
<b>Cyclooxygenase(COX)-Inhibitoren</b>				
Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin®)	Unbekannt	1 000–1 500 mg	—	(15/17) [65]
<b>Androgene</b>				
Danazol (seit Anfang 2005 außer Handel)	Synthetisches Androgen	600–800 mg/Tag	—	(3/4) [131]
<b>Ionenaustauscherharze</b>				
Colestyramin (z.B. Quantalan®)	Ionenaustauscherharz	3x 4 g/Tag	—	(2/2) [132]
<b>Sonstiges</b>				
Alkohol (Bier)	Unbekannt	2 Flaschen schottisches Lagerbier p. o. vor Wasserkontakt	(1/1) [133]	—
Enge Kleidung	Unbekannt	Radlerhosen direkt nach Wasserkontakt	(1/1) [134]	—

Tabelle 1.4.: Literaturübersicht der publizierten Therapiemöglichkeiten des aquagenen Pruritus: In runden Klammern ist an erster Stelle die Anzahl der Patienten angegeben, bei der die Therapie zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden geführt hat, an zweiter Stelle die Gesamtzahl der behandelten Patienten. Abkürzungen: IAP = idiopathischer aquagener Pruritus; PVAP = Polycythaemia-vera-assoziiertes aquagener Pruritus. (Tabelle angepasst nach [96]).

### Therapie der Grundkrankheit

Mit der erfolgreichen Therapie der Polycythaemia Vera, d. h. Senkung des Hämatokrits auf unter 45 % bei Männern und unter 40 % bei Frauen durch Aderlass, Hydroxycarbamid- [135] oder Interferon- $\alpha$ -Gabe [106], kann auch der aquagene Pruritus verschwinden [91]. Dabei kann ein Pruritus, der unter Aderlässen oder Hydroxycarbamid-Gabe persistiert, auf die Umstellung der hämatologischen Therapie auf Interferon- $\alpha$  [103, 104] bzw. rekombinantes Interferon- $\alpha$  [136] (sowohl  $\alpha$ -2a [137] als auch  $\alpha$ -2b [107]) ansprechen. Etwa ein Drittel der Patienten muß diese Behandlung jedoch wegen (grippeähnlichen) Nebenwirkungen abbrechen [107]. Bei einer Patientin mit idiopathischem aquagenen Pruritus wirkte rekombinantes Interferon  $\alpha$ -2b ebenfalls gut [105]. Eine Polycythaemia Vera war leider nicht sicher ausgeschlossen.

Diehn und Tefferi [61] bringen die Wirksamkeit von rekombinantem Interferon- $\alpha$  mit dem selteneren Auftreten eines Eisenmangels durch weniger Phlebotomien in Zusammenhang. Eine andere Erklärung wäre eine mögliche Wirkung von Interferon- $\alpha$  auf Mastzellen.

In einer Phase-2-Studie zeigte Ruxolitinib bei Polycythaemia Vera bei 30–50 % der Patienten ein vollständiges Sistieren der Pruritus-Symptomatik und bei 30–40 % eine Reduktion der Symptomstärke um mindestens 50 % [43].

### Symptomatische Therapie

**Antihistaminika** Obwohl im Experiment bei Patienten mit idiopathischem aquagenen Pruritus nach Wassereexposition teilweise steigende Histaminwerte im Blut gemessen wurden [47, 90], spricht der Pruritus bei der überwiegenden Zahl der Patienten nur schlecht oder nicht auf Antihistaminika an [64], auch wenn früher einige positive Fallberichte veröffentlicht wurden [97, 98]. Der Haupteffekt der H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Antagonisten könnte deshalb in ihrer zentral sedierenden Wirkung liegen [91]. Weiterhin ist beispielsweise Cyproheptadin auch ein Serotonin-Rezeptorantagonist und Diphenhydramin ein Anticholinergikum [138]. Es ist deshalb möglich, dass diese Wirkungen auch einen wesentlichen Anteil an der Juckreizkontrolle haben. Beim PV-assoziierten aquagenen Pruritus zeigt sich die Erfahrung ähnlich [98, 139, 140].

**Anticholinergika** Die Behandlung dreier Patienten mit erhöhter Acetylcholinesterase-Aktivität mit einem Scopolamin-Pflaster führte zu einer Besserung der Tolerabilität bei erneuter Wassereexposition. Es ist unklar, ob dies an einer peripheren Acetylcholin-Hemmung oder an einer Veränderung der zentralen Wahrnehmung des Juckreizes liegt [87]. Allerdings lässt sich diese Therapie wegen der starken Nebenwirkungen (Schwindel, Akkommodationsstörungen) nur schlecht dauerhaft anwenden. Bei einem parallel behandelten Patienten mit Polycythaemia Vera wirkte Scopolamin nicht [87].

Über weitere besser verträgliche Anticholinergika, die die Blut-Hirnschranke nicht überwinden, finden sich keine Fallberichte.

**Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)** SSRI sind beim Polycythaemia-Vera-assozierten aquagenen Pruritus deutlich besser erforscht, es gibt jedoch auch eine Kasuistik, die von einer deutlichen Besserung des idiopathischen aquagenen Pruritus durch das Antidepressivum Fluoxetin berichtet [101].

**Antiadrenerge Wirkstoffe** Auf eine noradrenerge Ursache des aquagenen Pruritus deuten Fallberichte hin, die eine antipruritische Wirkung von Propranolol [108, 141] und Clonidin [109] aufzeigen.

**Capsaicin-Rezeptoragonisten** Capsaicin ist der scharfe Bestandteil der Paprika und depletiert bei topischer Anwendung verschiedene Neuropeptide der C- und A- $\delta$ -(Schmerz-)Nervenfasern: Substanz P, CGRP, VIP und Neuropeptid Y [110]. Lotti et al. [110, 142] behandelten 1994 fünf Patienten mit topischer Capsaicin-Creme (0,025 bis 1 %, dreimal täglich). Unabhängig von der Dosierung waren die Nervenfasern nach vier Wochen vollständig depletiert, gleichzeitig war kein Pruritus mehr auslösbar. 10 bis 18 Tage nach dem Absetzen der Behandlung trat dieser wieder auf. Capsaicin ist auch nach langer Therapiedauer noch gut wirksam [143], die Häufigkeit der großflächigen Applikation auf die betroffenen Areale kann für den Patienten allerdings belastend sein.

**NO-Donatoren** Bei einem Patienten ging nach Anwendung einer 2 %igen Glyceroltrinitrat-Creme (6 mg) vor dem Duschen der Juckreiz deutlich zurück [111]. Glyceroltrinitrat wird im Körper in Stickstoffmonoxid (NO) umgewandelt, das der physiologische Mediator von endothel-abhängigen Vasodilatoren wie Acetylcholin ist [144].

**Glucocorticoide** Bei fünf Patienten führte die intramuskuläre Injektion von 40 mg Triamcino-lonacetonid zu einer symptomfreien Periode von drei bis zwölf Monaten [112].

**Opioid-Antagonisten** Opioid-Antagonisten wie Naltrexon können die Juckreizwahrnehmung zentral blockieren [145]. Zwei Fallberichte [114, 115] bestätigen dies für den idiopathischen aquagenen Pruritus.

**Badezusätze** Bereits 1986 haben Bayoumi et al. [116] auf eine Linderung des aquagenen Pruritus durch eine Alkalisierung des Badewassers auf einen pH-Wert von 8 hingewiesen. Dazu werden 200 bis 500 g Natriumhydrogencarbonat pro Badewannenfüllung (5–7 Euro pro kg) benötigt. Der Wirkungsmechanismus dieser Behandlung ist noch unbekannt. Der Effekt wurde auch von anderen Gruppen bestätigt [87, 117–119], kann aber nach einiger Behandlungszeit seine Wirkung verlieren [146]. Als weiterer Badezusatz für Patienten mit Polycythaemia Vera wird von Fruchtman et al. Stärke empfohlen [147].

**Phototherapie** UVA/UVB-Bestrahlung wird bei vielen juckenden Dermatosen eingesetzt, ist aber mit dem Risiko einer erhöhten Kanzerogenität verbunden. Der Wirkungsmechanismus beim aquagenen Pruritus ist unbekannt [148]. UV-Bestrahlung reduziert die Histamin- und TNF- $\alpha$ -Freisetzung aus gesunden Mastzellen in vitro [149]. Bei einem geringen Anteil der Patienten ist bereits eine erhöhte Sonnenlichtexposition erfolgreich [64, 121].

Etwa die Hälfte der Patienten reagieren gut auf eine suberythemale UVB-Therapie (2 bis 3 Bestrahlungen pro Woche) [64]. Hiervon profitieren sowohl Patienten mit idiopathischem [127] als auch mit Polycythaemia-Vera-assoziiertem aquagenen Pruritus [128, 129]. In einer retrospektiven Studie an Psoriasis-Patienten konnte keine Erhöhung der Kanzerogenität durch Breit- oder Schmalband-UVB-Phototherapie festgestellt werden [150].

Die Kombination der UVA-Therapie mit dem lichtsensibilisierenden oralen 8-Methoxypsoralen (8-MOP) wird PUVA-Therapie genannt. Diese Therapieform kann Patienten für 2 bis 24 Wochen von dem Juckreiz befreien [122–125].

Zur Verminderung der systemischen Nebenwirkungen (Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen) der Psoralene kann die Aufnahme auch mittels einer Badelösung erfolgen [151], die ebenfalls gute Ergebnisse zeigte [126]. Sowohl die orale [152, 153] als auch die Bade-PUVA-Therapie [152] erhöhen das Risiko nichtmelanotischer Hauttumoren signifikant.

Eine Kombination aus UVA- und UVB-Licht (90 % UVA/10 % UVB) kann ebenfalls eingesetzt werden [130].

**Leukotrienrezeptor-Antagonist** Bei einer 53-jährigen Patientin besserte die Gabe von 10 mg des Leukotrien-D4-Rezeptor-Antagonisten Montelukast pro Tag den Juckreiz deutlich [113].

**Alkohol** Eine sehr günstige und deutlich angenehmere Variante hat ein Patient von Norris [133] entdeckt: Schottisches Lagerbier (per os) vor dem Duschen konnte seine Beschwerden deutlich lindern. Nach einer eigenen Dosisfindungsstudie bestimmte der Patient eine optimale Dosis von zwei Flaschen Lagerbier.

**Kleidung** Bei einigen Patienten vermindert Druck auf die betroffenen Hautareale den Juckreiz, so konnte eine Patientin durch Anziehen enger Radlerhosen sofort nach Beendigung des Wasserkontakts nach dem Trocknen der Haut die Ausprägung des Juckreizes von ein bis zwei Stunden auf fünf Minuten reduzieren [134].

**Eisensalz-Substitution** Diehn und Tefferi [61] beobachteten 2001 in einer retrospektiven Analyse an 397 Patienten mit Polycythaemia Vera eine signifikante Korrelation von einem niedrigen mittleren corpuskulären Volumen (MCV) mit aquagenem Pruritus sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose als auch im späteren Verlauf.

Möglicherweise spielt deshalb ein Eisenmangel eine wichtige Rolle in der Pathogenese des aquagenen Pruritus. In einzelnen Fällen führt eine vorsichtige Eisensalz-Substitution unter Hämatokritkontrolle zu einer Abnahme der Beschwerden [61, 92, 121] andere Autoren konnten dies



jedoch nicht bestätigen [91]. Da die Eisensalz-Gabe zu einer Akzeleration der Erythropoese führt, kann sie als Dauertherapie nicht empfohlen werden [91, 92].

**Cyclooxygenase(COX)-Inhibitoren** In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 17 Patienten profitierten 15 Patienten von einer Therapie mit einer sehr hohen Acetylsalicylsäure-Dosis (3 x 500 mg/Tag), bei 14 Patienten nahm der Juckreiz signifikant ab, bei einem Patienten verschwand er vollständig [65]. Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos bei Polycythaemia-Vera-Patienten ist bei Acetylsalicylsäure-Gaben von mehr als 1 g pro Tag Vorsicht geboten. Jackson et al. berichteten bereits bei einer Dosis von 300 mg von einer guten Wirksamkeit [91].

**Serotonin-Rezeptorantagonisten und SSRI** Bei zehn Patienten besserten die Antidepressiva Paroxetin bzw. Fluoxetin (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI) den Juckreiz deutlich [102]. Bei sechs von neun Patienten milderte der Serotonin-Rezeptorantagonist Pizotifen den Pruritus signifikant [100]. Pizotifen wurde zur Migräneprophylaxe eingesetzt und ist ein starkes Antihistaminikum und Anticholinergikum.

**GABA-Analoga** Pregabalin ist ein Analogon der  $\gamma$ -Aminobuttersäure und wird zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen, Epilepsie und generalisierten Angststörungen verwendet [154]. Der Wirkungsmechanismus auf den Pruritus ist unklar. Die Dosierung von initial 75 mg 2x pro Tag wurde auf 150 mg 2x pro Tag eskaliert. Hierunter zeigte sich bei 2 von 2 Patienten eine deutliche Reduktion des Juckreizes [155].

**Androgene** Durch das synthetische Androgen Danazol konnte bei drei von vier Patienten mit therapierefraktärem Pruritus der Juckreiz bei Wasserkontakt gut kontrolliert werden [131]. Auch hier ist der Wirkungsmechanismus unklar.

**Ionenaustauscherharze** Der Cholesterol-Senker Colestyramin hat bei zwei Patienten mit Polycythaemia Vera die Stärke des Pruritus deutlich reduzieren können [132]. Colestyramin bindet unter anderem Fett- und Gallensäuren im Darm. Der Wirkungsmechanismus auf den Pruritus ist unbekannt.

### **Aquagener Pruritus des Alters**

Der aquagene Pruritus des Alters spricht nicht auf die Behandlungsmethoden der beiden anderen Pruritus-Formen an [118], da ihm offenbar eine andere Pathogenese zugrunde liegt. Da er meist mit auffallend trockener Haut assoziiert ist, reagiert er gut auf fettende Cremes (z. B. Petrolatum, Lanolin, Eucerin) direkt nach dem Wasserkontakt [48, 118].

Nach Kligman et al. [48] kann die Symptomatik des aquagenen Pruritus des Alters durch folgende Maßnahmen verringert werden:

## 1. Einleitung

---

- Maximale Badedauer von 5 Minuten unter Vermeidung starker Seifen
- In hartnäckigen Fällen Schwammbäder und kurze warme Duschen
- Auftragen einer hydrophoben Feuchtigkeitscreme

Topische Glucocorticoide helfen zwar anfangs, verstärken aber unweigerlich die Xerodermie und damit auch den Pruritus. Feuchtigkeitscremes, die potenziell reizende Substanzen enthalten (z. B. mehr als 20 % Propylenglycol, mehr als 5 % Salicylsäure oder mehr als 20 % Harnstoff), sind kontraindiziert.

### Zusammenfassung

Unter Abwägung der Nebenwirkungen und Wirksamkeit der oben genannten Behandlungen wird eine Stufentherapie gemäß Abbildung 1.5 empfohlen [96].

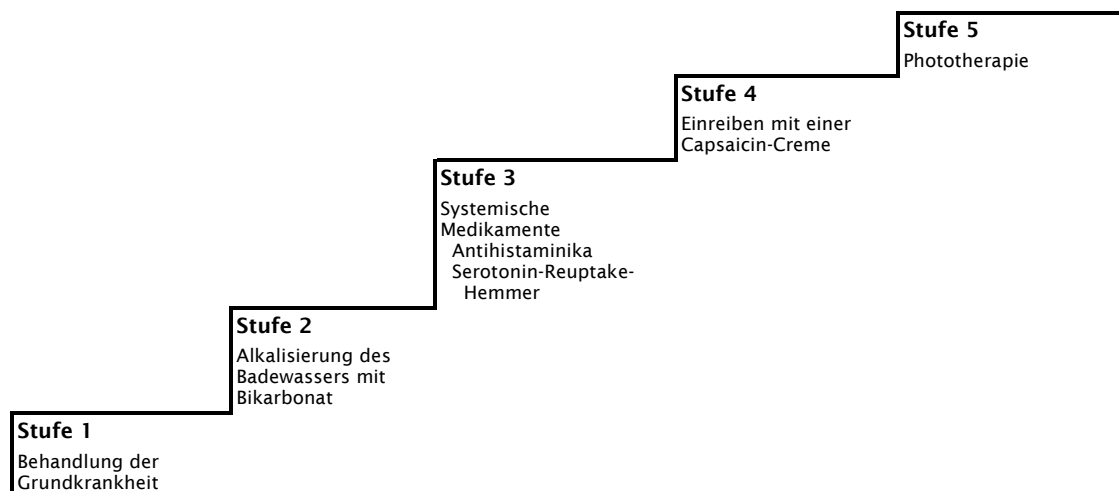


Abbildung 1.5.: Stufentherapie des aquagenen Pruritus [96].

### 1.3. Lebensqualität

Die psychische Belastung durch eine Polycythaemia Vera-Erkrankung wird durch die Symptome wie aquagener Pruritus, Fatigue, Splenomegalie, durch die Gefahr von Thrombosen, Blutungen, Transformation in Leukämie, Entwicklung von Zweittumoren, aber auch durch erhöhte Krankheitskosten negativ beeinflusst [156]. Hierbei zeigen auch Patienten mit asymptomatischer Polycythaemia Vera (und auch anderen Myeloproliferativen Neoplasien) zum Teil deutliche

Fatigue und Einschränkung der Lebensqualität [157]. Die Belastung durch die Polycythaemia Vera korreliert also nicht immer mit den objektiven messbaren Erkrankungsparametern.

Bei Patienten mit Polycythaemia Vera wurde die Lebensqualität mit vielen verschiedenen Hilfsmitteln bestimmt (MPN-SAF TSS, EORTC QLQ-C30, Swedisch Health-Related Quality of Life Survey, Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An), Godin Leisure-Time Activity Score [156]).

#### **1.4. Ziel dieser Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit sollte ein Überblick über die Prävalenz, Qualität, Stärke, Dauer, Lokalisation und Ursachen (Wasserform, Wassertemperatur) des aquagenen Pruritus gewonnen werden. Dies wurde in Verbindung gesetzt zu allgemeinen Krankheitsparametern der Polycythaemia Vera, wie Therapie, Komplikationen, JAK2-Mutationsstatus sowie Allergien. Ein besonderer Fokus wurde auf die Behandlung des aquagenen Pruritus gelegt. Hier sollte sowohl die Häufigkeit bekannter Therapiemöglichkeiten festgestellt, als auch bislang nicht publizierte Medikamente oder Strategien identifiziert werden.



## 2. Methoden

### 2.1. Fragebogen

Ein Fragebogen zur Beurteilung der Polycythaemia Vera und des Pruritus wurde entworfen (Anhang A). Er wurde vor dem Einsatz mit Patienten auf unklare Fragestellungen untersucht.

Der Fragebogen wurde so gestaltet, dass eine schriftliche Einwilligung nicht notwendig war. Er enthielt 21 offene und multiple-choice Fragen zur PV-Erkrankung an sich, zur Therapie der Polycythaemia Vera, zu Begleiterkrankungen, sowie zu Charakteristika des Pruritus (wie Stärke, Dauer und Ort) und zur Behandlung des Pruritus. Weiterhin wurde der standardisierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 zur Beurteilung der Lebensqualität angefügt (Anhang A) [158].

Da der Fragebogen vor der Entdeckung der JAK2-Exon-12-Mutationen erstellt wurde, konnte zwischen einer JAK2<sup>V617F</sup>-Mutation und einer JAK2-Exon-12-Mutation nicht unterschieden werden.

Eine webbasierte Version wurde mittels der Programmiersprache Perl Version 5 erstellt. Die webbasierte Version wurde auf einem Apache 2-Webserver ausgeführt.

### 2.2. Verteilung

Etwa 400 Hämatologen in Deutschland wurden angeschrieben und gebeten, diesen anonymen Fragebogen an ihre Patienten mit Polycythaemia Vera zu verteilen. Nach dem Ausfüllen wurden uns die Fragebogen von den Patienten selbst anonym zugesendet.

Zusätzlich wurde die webbasierte Version einer Selbsthilfegruppe („MPD-Netzwerk Deutschland“) zur Verfügung gestellt.

### 2.3. Datenanalyse

Für die statistische Analyse wurde R Version 2.13.1 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) [159] verwendet. Bei allen Tests wurde für die statistische Signifikanz ein p-Wert  $\leq 0,05$  festgelegt. Kategorische Daten wurden mittels  $\chi^2$ -Test analysiert, kontinuierliche Daten mittels 2-Stichproben-T-Test.



## 3. Ergebnisse

### 3.1. Charakteristika der Patienten

Zwischen 2007 und 2012 haben 441 Patienten mit Polycythaemia Vera den Fragebogen ausgefüllt (Papier: 221 und webbasiert: 220; Tabelle 3.1). Darunter waren 233 Frauen und 208 Männer. Das mittlere Alter betrug 59,2 Jahre (29,0 bis 93,5 Jahre). Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 5,2 Jahre. Aufgrund der Verzögerung der Einführung der JAK2<sup>V617F</sup>-Mutationsanalyse in die klinische Routine wurden lediglich 180 von 441 Patienten auf eine JAK2-Mutation getestet. Von diesen waren etwa 90 % JAK2-positiv (Tabelle 3.1).

	Alle Patienten	Mit aquagenem Pruritus in der Vorgeschichte	Ohne aquagenen Pruritus in der Vorgeschichte	p-Wert
Anzahl	441	301 (68,2 %)	140 (31,8 %)	
Männer	208 (47,2 %)	145 (48,2 %)	63 (45,0 %)	
Frauen	233 (52,8 %)	156 (51,8 %)	77 (55,0 %)	
Mittleres Alter (Intervall)	59,2 (18,4–93,5)	58,6 (29,0–93,5)	60,5 (18,4–93,0)	NS
Mittlere Krankheitsdauer in Jahren (Intervall)	5,2 (0,0–36,8)	5,8 (0,0–36,8)	3,8 (0,0–22,4)	0,00012
Familienmitglied mit PV	18 (4 %)	15 (5 %)	3 (2 %)	NS
JAK2-positiv	161 von 180 (89,4 %)	110 von 119 (92,4 %)	51 von 61 (83,6 %)	0,086

Tabelle 3.1.: Patientenübersicht: JAK2-Mutationen (V617F und die Exon-12-Mutationen) wurden nicht unterschieden. Prozentangaben beziehen sich hier auf die Anzahl an Patienten, die auf eine JAK2-Mutation untersucht wurden (NS = nicht signifikant). (Nach [160]).

### 3.2. Vorkommen des aquagenen Pruritus

301 von 441 Patienten (68,2 %) berichteten über das Auftreten von aquagenem Pruritus in der Anamnese (Tabelle 3.1). Der aquagene Pruritus ging der hämatologischen Diagnose der Polycythaemia Vera bei 195 Patienten voraus (64,8 % der AP-Patienten und 44,2 % aller Patienten), dies führte allerdings nur bei 30 Patienten zu einer Diagnose der Polycythaemia Vera (15,4 %). Der Pruritus trat durchschnittlich 2,9 Jahre vor der Diagnosestellung der Polycythaemia Vera auf (Standardabweichung 7,18). Das früheste Vorkommen des aquagenen Pruritus war in der Kindheit, etwa 38 Jahre vor der Diagnose der Polycythaemia Vera. Der längste Abstand nach Diagnose der Polycythaemia Vera war 18 Jahre (Abbildung 3.1).

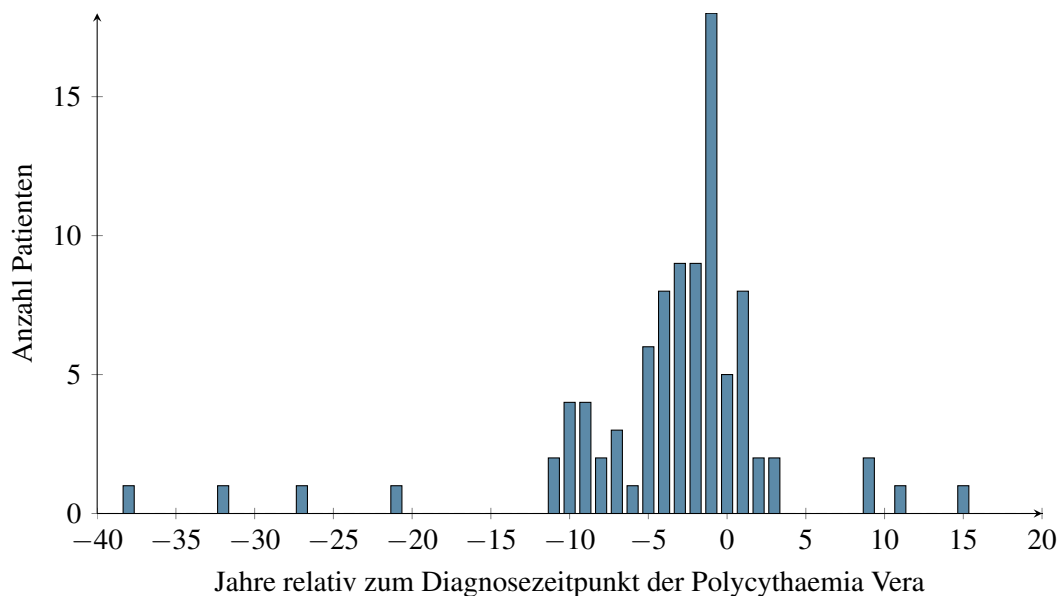


Abbildung 3.1.: Auftreten des aquagenen Pruritus in Jahren relativ zum Diagnosezeitpunkt der Polycythaemia Vera. Negative Jahre bedeuten das Auftreten des Pruritus vor Diagnose der Polycythaemia Vera. (Nach [160]).

### 3.3. Charakteristika des aquagenen Pruritus

Der aquagene Pruritus wurde von 216 Patienten als Juckreiz empfunden (71,8 %), als Kribbeln von 63 (20,9 %), Stechen von 92 (30,6 %) und Brennen von 54 (17,9 %, Tabelle 3.2). 137 Patienten (45,5 %) berichteten, dass warmes Wasser stärkeren Pruritus hervorruft als kaltes Wasser, wohingegen nur 25 Patienten (8,3 %) das Gegenteil beschrieben und 114 Patienten (37,9 %) keinen Unterschied bemerkten. Bei 78,4 % der Patienten begann der Pruritus weniger als 10 min nach Wasserkontakt.



### 3.3. Charakteristika des aquagenen Pruritus

	Insgesamt	Stark	Schwach
Jucken	216 (71,8 %)	148 (49,2 %)	68 (22,6 %)
Kribbeln	63 (20,9 %)	33 (11,0 %)	30 (10,0 %)
Stechen	92 (30,6 %)	60 (19,9 %)	32 (10,6 %)
Brennen	54 (17,9 %)	36 (12,0 %)	18 (6,0 %)

Tabelle 3.2.: Qualitative und quantitative Aspekte des aquagenen Pruritus (Zahlen zeigen Anzahl der Patienten, in Klammern die prozentualen Anteile an der Gesamtzahl der Patienten mit aquagenem Pruritus, mehrfache Antworten waren möglich). (Nach [160]).

Bei den meisten Patienten tritt der aquagene Pruritus an der Brust oder dem Rücken sowie den medialen Seiten der Arme und ventralen Seiten der Beine auf. Der aquagene Pruritus an den Füßen, Händen und im Gesicht war weniger ausgeprägt (Abbildung 3.2). Auf einer Skala von 1 bis 6 klassifizierten 44 Patienten (14,6 %) den Pruritus als „unerträglich“, der Median war 3 (Abbildung 3.3). Ein Patient berichtete, sogar das Waschen von Gemüse sei unmöglich. Mehrere Patienten erwähnten, der Pruritus sei abhängig vom Hämatokrit. Dies konnte allerdings nicht systematisch evaluiert werden.

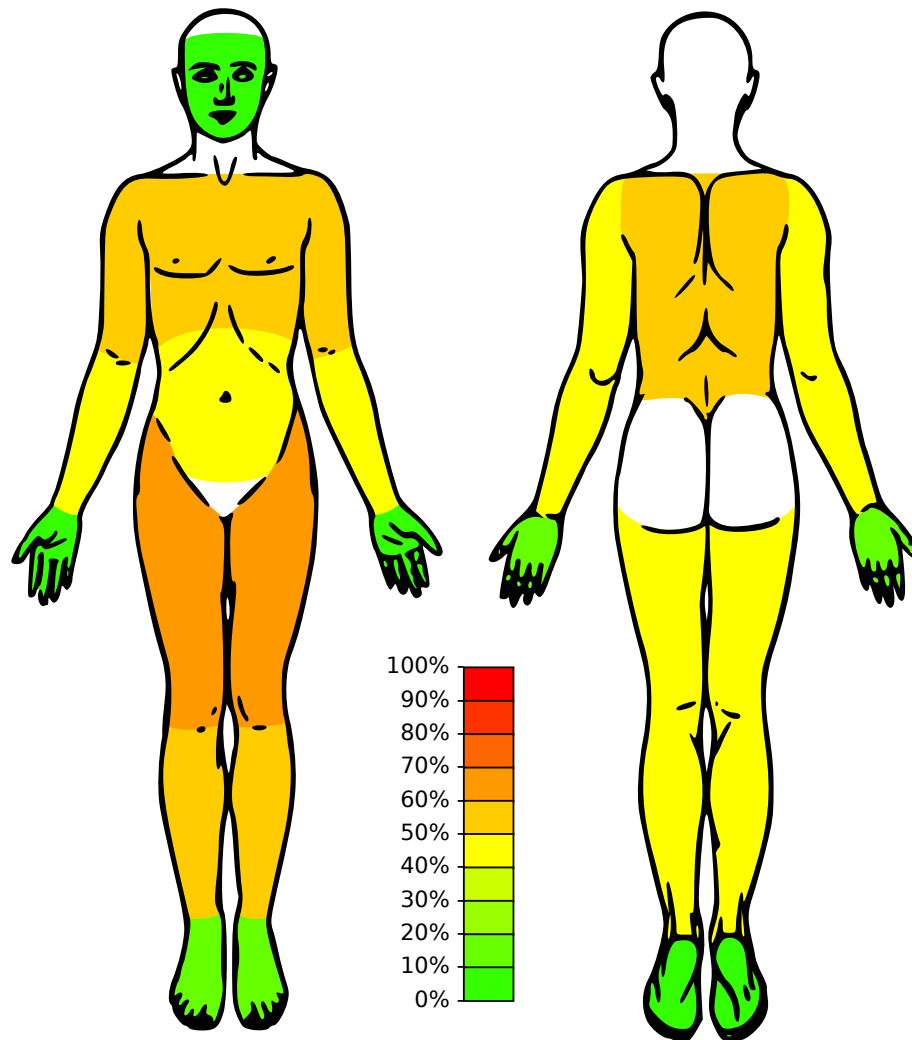


Abbildung 3.2.: Relative Verteilung des aquagenen Pruritus (nach den weißen Stellen wurde nicht gefragt). (Aus [160]).

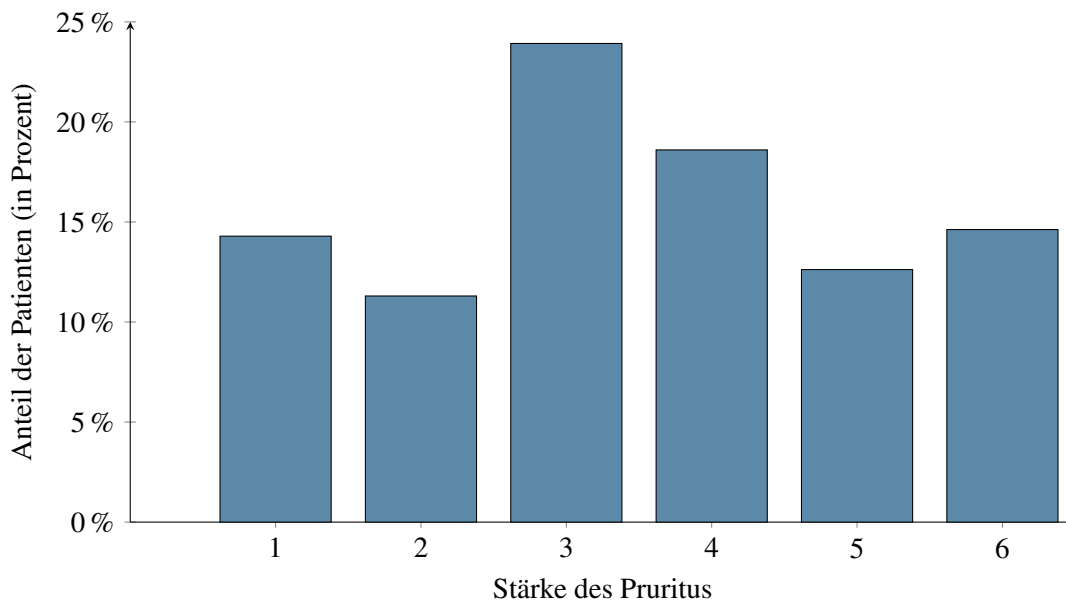


Abbildung 3.3.: Subjektive Stärke des aquagenen Pruritus auf einer Skala von 1 bis 6 (1 = leicht auszuhalten, 6 = unerträglich). (Nach [160]).

Zwei Patienten bemerkten einen Beginn des Pruritus mit Therapiebeginn mit Interferon- $\alpha$  bzw. er war stärker unter der Therapie mit diesem Zytokin. Drei Patienten berichteten über Agitation und Nervosität nach Wasserkontakt. 12 Patienten berichteten über Hautrötung nach Wasserkontakt, jedoch konnte auch dies nicht systematisch evaluiert werden.

### 3.4. Weitere erkrankungsassoziierte Symptome

Patienten mit aquagenem Pruritus berichteten über eine erhöhte Inzidenz von Splenomegalie sowie zentralnervösen Gefäßkomplikationen (wie Kopfschmerzen, Tinnitus, Schwindel oder Sehstörungen). Alle anderen Komplikationen unterschieden sich nicht (Tabelle 3.3), ebenso wie Geschlechts- und Altersverteilung (Tabelle 3.1). 15 Patienten (5 %) in der AP-Gruppe und 3 (2 %) in der nicht-AP-Gruppe berichteten von einem weiteren Familienmitglied mit Polycythaemia Vera.

### 3. Ergebnisse

	Alle Patienten	Mit aquagenem Pruritus in der Vorgeschichte	Ohne aquagenen Pruritus in der Vorgeschichte	p-Wert
Blutungen	43 (9,8 %)	33 (11,0 %)	10 (7,1 %)	NS
Hypertension	199 (45,1 %)	137 (45,5 %)	62 (44,3 %)	NS
Gicht	53 (12,0 %)	45 (15,0 %)	8 (5,7 %)	0,008815
Erythromelalgie	94 (21,3 %)	77 (25,6 %)	17 (12,1 %)	0,002051
Parästhesien	120 (27,2 %)	88 (29,2 %)	32 (22,9 %)	NS
Splenomegalie	241 (54,6 %)	188 (62,5 %)	53 (37,9 %)	0,000002269
Zentral-nervöse Gefäß-Probleme	230 (52,2 %)	183 (60,8 %)	47 (33,6 %)	0,0000001738

Tabelle 3.3.: Andere PV-assozierte Symptome (NS = nicht signifikant). (Nach [160]).

### 3.5. Einfluß auf die Lebensqualität

Wie in Tabelle 3.4 gezeigt, war nicht nur die Lebensqualität bei Patienten mit AP (56 Punkte von 100) erniedrigt im Vergleich zu PV-Patienten ohne AP (64 von 100 Punkten), sie berichteten auch über signifikant verstärkte Fatigue und Schmerzen sowie eine höhere Inzidenz von Dyspnoe, sowie kognitiven Einschränkungen und Rolleneinschränkungen.

	Mit aquagenem Pruritus (n=301)	Ohne aquagenen Pruritus (n=140)	p-Wert
Funktionelle Skalen (höher ist besser)			
Physische Funktion	75,8 (SA 22,4)	79,7 (SA 21,9)	0,0836
Rollenfunktion	61,5 (SA 33,1)	72,3 (SA 31,5)	0,0013
Emotionale Funktion	57,3 (SA 26,5)	65,7 (SA 27,2)	0,0028
Kognitive Funktion	67,7 (SA 28,4)	76,0 (SA 23,3)	0,0014
Soziale Funktion	63,4 (SA 32,4)	77,7 (SA 29,3)	0,000007
Symptom-Skalen (höher ist schlechter)			
Dyspnoe	37,1 (SA 34,5)	25,4 (SA 29,1)	0,0003
Schlaflosigkeit	48,1 (SA 36,6)	41,8 (SA 35,6)	0,0887
Appetitlosigkeit	13,5 (SA 25,6)	12,3 (SA 25,5)	NS
Übelkeit und Erbrechen	7,2 (SA 14,6)	5,2 (SA 14,9)	NS
Verstopfung	13,4 (SA 24,4)	12,8 (SA 26,2)	NS
Durchfall	17,2 (SA 26,8)	16,0 (SA 27,3)	NS
Fatigue	49,8 (SA 28,9)	39,6 (SA 30,1)	0,0010
Schmerzen	32,3 (SA 32,4)	24,1 (SA 29,6)	0,0098
Finanzielle Probleme	22,1 (SA 33,7)	15,2 (SA 26,4)	0,0217
Globaler Gesundheits Status / Lebensqualität (höher ist besser)			
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	56,0 (SA 21,3)	64,1 (SA 23,5)	0,0007

Tabelle 3.4.: Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Fragebogen) bei PV-Patienten mit und ohne aquagenen Pruritus (NS = nicht signifikant, SA = Standardabweichung). (Nach [160]).

### 3.6. Atopie

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Allergien, Asthma oder atopischer Dermatitis in beiden beobachteten Gruppen (Tabelle 3.5). Allerdings zeigte sich der Anteil an Patienten, die den aquagenen Pruritus als kribbelndes oder brennendes Gefühl beschrieben bei Patienten mit Allergien signifikant erhöht (Tabelle 3.6).

	Alle Patienten	Mit aquagenem Pruritus	Ohne aquagenen Pruritus	p-Wert
Asthma	19 (4,3 %)	15 (5,0 %)	4 (2,9 %)	NS
Atopisches Ekzem	15 (3,4 %)	14 (4,7 %)	1 (0,7 %)	0,0656
Allergie	114 (25,9 %)	79 (26,2 %)	35 (25,0 %)	NS

Tabelle 3.5.: Atopie bei Patienten mit Polycythaemia Vera (NS = nicht signifikant). (Nach [160]).

### 3. Ergebnisse

Qualität des AP	Patienten mit Allergien (n = 79)	Patienten ohne Allergien (n = 222)	p-Wert
Jucken	53 (67,1 %)	155 (69,8 %)	NS
Kribbeln	25 (31,6 %)	38 (17,1 %)	0,0103
Stechen	29 (36,7 %)	59 (26,6 %)	NS
Brennen	21 (26,6 %)	32 (14,4 %)	0,0234

Tabelle 3.6.: Qualität des aquagenen Pruritus bei PV-Patienten mit und ohne Allergien: Mehrfachnennungen waren möglich (NS = nicht signifikant). (Nach [160]).

### 3.7. Therapeutische Intervention

72 Patienten (24 %) erhielten eine AP-spezifische Behandlung. Der größte Anteil der Patienten erhielt Antihistaminika, andere Behandlungen bestanden aus neurologischen Medikamenten (Antidepressiva, Antiepileptika, Benzodiazepine), dem Lokalanästhetikum Polidocanol, Cromoglicinsäure, Crotamiton (Medikament gegen Krätze) oder Immunglobulinen (Tabelle 3.7). Lokale Therapien schlossen Öl-Lotionen oder ultraviolette Bestrahlung ein. Manche Patienten berichteten von verschiedenen Ritualen, die ihnen halfen, den aquagenen Pruritus zu erleichtern, wie z. B. nicht an der Haut zu rubbeln beim Abtrocknen, die Haut nicht zu schnell abkühlen zu lassen, nicht zu heiss zu duschen und kühl zu bleiben. Insgesamt zeigte sich die therapeutische Wirksamkeit nicht sehr gut und mußte individualisiert werden (Tabellen 3.8 und 3.9). Dieser Teil des Fragebogens bestand aus Freitextfragen, so dass versuchte und ggf. insuffiziente Behandlungen wahrscheinlich nicht komplett erfasst werden konnten.

Medikament	Insgesamt	Keine Besserung	Leichte Besserung	Deutliche Besserung
Antihistaminika	39 (13,0%)	16 (41,0%)	11 (28,2%)	12 (30,8%)
GABA-Analoga	3 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Benzodiazepine	2 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)
Trizyklische Antidepressiva	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
SSRIs	5 (1,7%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)	0 (0,0%)
Steroide	4 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)
Carbamazepin	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
Polidocanol	1 (0,3%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Cromoglicinsäure	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
Öl-Lotionen	9 (3,0%)	1 (11,1%)	3 (33,3%)	5 (55,6%)
UV-Behandlung	4 (1,3%)	1 (25,0%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)
Crotamiton	1 (0,3%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Immunglobuline	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)

Tabelle 3.7.: Behandlung des aquagenen Pruritus (Zahlen geben die Gesamtzahl an Patienten an; in den Klammern stehen die Prozentangaben (Spalte insgesamt: Anteil an Patienten mit AP; sonstige Spalten Anteil der Gesamtzahl in dieser Spalte). (Nach [160]).

	Verschwunden	Deutlich schwächer	Leicht schwächer	Gleich	Stärker
Anzahl Patienten	17 (5,6 %)	53 (17,6 %)	46 (15,3 %)	121 (40,2 %)	31 (10,3 %)

Tabelle 3.8.: Ansprechen des aquagenen Pruritus auf PV-Therapie (Zahlen geben die Gesamtzahl an Patienten an, in Klammern stehen prozentuale Anteile relativ zu der Gesamtzahl an Patienten mit aquagenem Pruritus). (Nach [160]).

	Anzahl Patienten	Besser	Gleich	Schlechter
Hydroxyurea	101	43 (42,6 %)	42 (41,6 %)	16 (15,8 %)
ASS	113	52 (46,0 %)	54 (47,8 %)	7 (6,2 %)
Clopidogrel	9	4 (44,4 %)	4 (44,4 %)	1 (11,1 %)
Anagrelid	7	3 (42,9 %)	4 (57,1 %)	0 (0,0 %)
Phenprocoumon	11	4 (36,4 %)	5 (45,5 %)	2 (18,2 %)
Interferon- $\alpha$	23	12 (52,2 %)	6 (26,1 %)	5 (21,7 %)
Heparin	1	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Azathioprin	1	0 (0,0 %)	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)
P32	1	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Tabelle 3.9.: Ansprechen des aquagenen Pruritus auf die verschiedenen Möglichkeiten der PV-Therapie (Zahlen geben die Gesamtzahl an Patienten an, in Klammern stehen prozentuale Anteile relativ zu der Gesamtzahl an Patienten, die dieses Medikament eingenommen haben. Mehrere Medikamente waren möglich. Es zeigte sich kein statistischer Unterschied zwischen Hydroxyurea, ASS, Clopidogrel, Anagrelid, Phenprocoumon oder Interferon- $\alpha$ ). (Nach [160]).





## **4. Diskussion**

Diese Analyse ist die erste und größte Dokumentation von Patienten mit Polycythaemia Vera, die sich auf die Prävalenz, Auswirkungen auf die Lebensqualität und Behandlung des aquagenen Pruritus konzentriert.

### **4.1. Auftreten des aquagenen Pruritus und Diagnosezeitpunkt der Polycythaemia Vera**

Während die Therapie der Polycythaemia Vera in der Regel auf die Prävention thromboembolischer Komplikationen abzielt, ist der aquagene Pruritus ein Symptom der Polycythaemia Vera, welches einen großen Einfluß auf das tägliche Leben hat. Deshalb beklagen sich Patienten beim Gespräch über ihre Erkrankung häufig über das Vorhandensein und die mangelnde Therapie dieses Symptoms.

Weiterhin geht der aquagene Pruritus der hämatologischen Diagnose der Polycythaemia Vera in 44,2 % der Patienten voraus. Bei einem Patienten trat er fast 40 Jahre vor der Diagnose der PV auf. Die kleine Zahl an Patienten, bei denen dies wirklich zu einer Diagnose der Polycythaemia Vera geführt hat, ist besorgniserregend und zeigt Raum für Verbesserung der medizinischen Weiterbildung (besonders bei Allgemeinärzten und Dermatologen, die die primären Ansprechpartner für Patienten mit einem Juckreiz sind). Dies ist ein wichtiger Schritt bei der Evaluation sozialmedizinischer Aspekte der Polycythaemia Vera wie z. B. Arbeitsunfähigkeitsrenten.

### **4.2. Unterschiede bei PV-Patienten mit aquagenem Pruritus und ohne**

Patienten mit aquagenem Pruritus schneiden deutlich schlechter auf dem EORTC QLQ-C30 ab als Patienten, die nicht an Pruritus leiden. Der globale Gesundheitsstatus beträgt im Durchschnitt 56,0 (Standardabweichung 21,3) bei Patienten mit aquagenem Pruritus und bessere 64,1 (Standardabweichung 23,5) bei Patienten ohne aquagenen Pruritus (Tabelle 3.4). Im Vergleich hierzu liegt der gleiche Wert bei fortgeschrittenem Pankreaskrebs zwischen 58,3 und 66,7 [156, 161].

Andererseits leiden Patienten mit aquagenem Pruritus auch signifikant häufiger an Gicht, Erythromelalgie, Splenomegalie und cerebralen Gefäßkomplikationen, so dass der quantitative Einfluß des AP an der Lebensqualität nicht genau festgestellt werden kann. Dem entgegengesetzt haben andere Autoren eine niedrigere Rate arterieller Thrombosen bei Patienten mit aquagenem

Pruritus festgestellt [162]. Patienten mit aquagenem Pruritus berichten auch über eine höhere Inzidenz von Fatigue und Schmerzen, was wahrscheinlich auf einen stärkeren Erkrankungsfortschritt hindeutet. In Kombination mit der Tatsache, dass die mittlere Erkrankungsdauer etwa 2 Jahre länger in der AP-Gruppe ist als in der nicht AP-Gruppe, könnte man folgern, dass der Pruritus ein Symptom ist, das in einem späteren Stadium der Erkrankung auftritt. Allerdings zeigte sich in unserer Kohorte ein Beginn des Pruritus im Durchschnitt 2,9 Jahre vor Diagnose der Polycythaemia Vera, was dieser Annahme widerspricht (siehe auch Abbildung 3.1).

Patienten mit aquagenem Pruritus erhalten signifikant häufiger Interferon- $\alpha$ . Der Grund hierfür ist unbekannt. Allerdings kann spekuliert werden, dass Patienten mit persistierendem aquagenem Pruritus auf eine Behandlung mit Interferon- $\alpha$  umgestellt werden [104, 163], um Pruritus-Symptome zu lindern. Obwohl wir keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Hydroxyurea, Aspirin, Anagrelide, Phenprocoumon oder Interferon- $\alpha$  bezüglich der Behandlung des Pruritus zeigen konnten (Tabelle 3.9), könnten Patienten potentiell von einem Wechsel der PV-Therapie profitieren. In dieser Studie konnte ein Wechsel der PV-Therapie nicht systematisch evaluiert werden.

### 4.3. Prävalenz des aquagenen Pruritus

2010 wurde eine Validierungsstudie eines Fragebogens zur Beurteilung von Symptomen bei myeloproliferativen Neoplasien (Myeloproliferative Neoplasm symptom assessment form) vorgestellt [164]. Dieser Fragebogen hob Fatigue und Schmerzsymptomatik hervor. Aquagener Pruritus wurde nur in einer Frage erwähnt. Die Prävalenz des aquagenen Pruritus bei PV-Patienten (65,0 %) war ähnlich zu dieser Studie (68,2 %). Interessanterweise betrug der Schweregrad lediglich 2,8 von 10, wohingegen in unserer Studie der Median 3 von 6 gewesen war, wobei 14,6 % ihn als „unerträglich“ klassifiziert hatten (Abbildung 3.3). Eine kleine Studie zeigte einen Pruritus-Schweregrad mit einem Median von 6 auf einer 10-Punkte-Skala [165], was passend zu den hier vorgestellten Ergebnissen ist.

2001 zeigte sich in einer retrospektiven Studie [61] bei Diagnose der Polycythaemia Vera ein aquagener Pruritus lediglich in 17 % der Fälle, wohingegen in unserer Kohorte 64,8 % aller AP-Betroffenen und 44,2 % aller Patienten den aquagenen Pruritus schon vor Diagnose der Polycythaemia Vera bemerkt hatten. In der gleichen Studie zeigte sich eine Pruritus-Dauer von 5 bis 120 Minuten.

1990 wurden 363 konsekutive dermatologische Patienten nach Symptomen eines aquagenen Pruritus befragt und ggf. nachuntersucht. Bei 5 Patienten (1,4 %) bestätigte sich dieser Verdacht [166].

Bei einer Umfrage unter 996 Angestellten eines israelischen Krankenhauses konnte eine Prävalenz von 3,3 % ermittelt werden. Bei 33 % der Betroffenen zeigte sich eine positive Familienanamnese für aquagenen Pruritus [167].

In einer Münsteraner Arbeit aus dem Jahr 2010 wurden mittels einer Datenbank für chronischen Pruritus (Pruritus über 6 Wochen Dauer) 39 Patienten (4,1 %) identifiziert, die an aquagenem

Pruritus litten. Bei 31 % dieser Patienten lag eine Polycythaemia Vera oder Myelofibrose zugrunde. Bei den restlichen 69 % zeigte sich ebenfalls eine positive Familienanamnese in 33 % der Fälle. In dieser Studie zeigte sich ebenfalls ein leicht erhöhter Anteil an Patienten mit Laktoseintoleranz [60].

In einer nigerianischen populationsbasierten Studie an jungen Studenten zeigte sich eine Prävalenz eines „wasserinduzierten Bade-Pruritus“ von 23,8 % [168], bei 8,33 % trat eine Hautschwellung nach dem Baden auf. In der dortigen Population ist allerdings Leitungswasser eine Seltenheit, es wird hauptsächlich mit Regen- und Zisternenwasser gebadet. Aus kulturellen Gründen werden dort hauptsächlich Schwambäder durchgeführt, mit dem Schwamm wird die Haut stark geschrubbt. Ein Schwamm besteht in Nigeria aus zerkleinerter Baumrinde. Das Auftreten dieses Phänomens scheint daher eine lokale Problematik zu sein, die durch die dort bestehenden hygienischen und kulturellen Begebenheiten begünstigt zu sein scheint. Eine lokal irritative oder allergische Komponente erscheint wahrscheinlich zu sein.

#### 4.4. Etablierte Therapiemöglichkeiten des aquagenen Pruritus

Die Therapie des aquagenen Pruritus bei Polycythaemia Vera ist schwierig. Eine übliche Strategie lautet folgendermassen [96] (siehe auch Abbildung 1.5):

1. Behandlung der Polycythaemia Vera
2. Alkalisierung des Badewassers mit Natriumbicarbonat
3. systemische Therapie mit Antihistaminika oder Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern
4. topische Therapie mit Capsaicin
5. Phototherapie.

Die erste Stufe scheint weit verbreitet zu sein, hier wird vermutlich auch auf Interferon- $\alpha$  bei therapierefraktärem Pruritus gewechselt. Bis auf eine Therapie mit Antihistaminika scheint eine weitere systematische Eskalation der AP-Therapie zu fehlen. In Anbetracht der Auswirkungen auf die Lebensqualität scheint dies inakzeptabel.

In der Hoffnung, dass einige bislang unbekannte Therapieoptionen im Fragebogen genannt werden, wurde dieser Teil des Fragebogens gezielt als Freitext-Frage gestaltet. Dies führte vermutlich zu einer Unterrepräsentation erfolgloser Therapieversuche. Wenig überraschend wurden Antihistaminika am häufigsten, wenn auch mit wechselndem Erfolg verschrieben. Es konnte jedoch nicht evaluiert werden, welche Antihistaminika gegeben wurden und ob sie einen sedierenden Effekt hatten. Der teilweise Erfolg von fettenden Cremes/Ölen könnte durch einen teilweise ebenfalls vorhandenen aquagenen Pruritus des Alters erklärt sein [48]. Es liess sich kein Literaturbericht finden, der die Gabe von Crotamiton, Immunglobulinen oder Polidocanol als Behandlungsoption des aquagenen Pruritus beschrieb. Die therapeutische Wirksamkeit war bei allen diesen Optionen gering gewesen.

Überraschenderweise wurde der Badezusatz Natriumbicarbonat von den Patienten nicht genannt, obwohl dieser als potente prophylaktische Behandlungsoption des aquagenen Pruritus bekannt ist [116].

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wurden von 5 Patienten ausprobiert, 3 davon bemerkten keine Besserung hierdurch, 2 nur eine leichte Besserung. Dies steht in Widerspruch zu vorherigen Berichten, die eine sehr gute Wirksamkeit berichteten [61, 102]. Trotzdem ist es nicht zufriedenstellend, dass nur 1,7 % der Patienten ein Medikament erhalten hatten, von dem es bislang sehr gute Fallberichte gegeben hatte.

##### 4.4.1. Allergien

Es hat sich keine erhöhte Inzidenz einer Atopie bei Patienten mit aquagenem Pruritus gezeigt. Allerdings berichteten vermehrt Patienten von einer Atopischen Dermatitis, der p-Wert war hier beinahe signifikant (Tabelle 3.5). Es ist unbekannt, ob diese Diagnose korrekt war oder lediglich auf dem Symptom eines Pruritus basiert und von einem Dermatologen diagnostiziert wurde, der mit der möglichen Verbindung nicht vertraut war. Dies sollte weiter evaluiert werden.

Die Patienten berichteten über verschiedene Ausprägungen des aquagenen Pruritus: Jucken, Kribbeln, Stechen oder Brennen (Tabelle 3.2). Interessanterweise führt die intracutane Injektion von Acetylcholin zu einem Jucken bei Atopikern und zu einem Brennen in der Kontrollgruppe. Es ist unbekannt, ob dies mit der cholinergen Innervation der Schweißdrüsen zusammenhängt [67]. In unserer Studie empfanden Patienten mit Allergien den aquagenen Pruritus signifikant häufiger als Brennen und Kribbeln als Patienten ohne Allergien (Tabelle 3.6). Auch wenn dies anscheinend dem Effekt einer Acetylcholininjektion zu widersprechen scheint, kann dies trotzdem auf einen Einfluß des Acetylcholin bei der Genese des aquagenen Pruritus hinweisen.

##### 4.4.2. Qualität des Pruritus

12 Patienten berichteten über eine Hautrötung nach Wasserkontakt. Dies widerspricht den klassischen Diagnosekriterien eines aquagenen Pruritus. Allerdings traten diese Antworten im Rahmen von Freitext-Antworten auf, so dass die Intensität, Dauer und Prävalenz leider nicht evaluiert werden konnten. Es könnte sich allerdings auch um eine typische Rötung nach dem Kontakt mit warmem Wasser handeln. In jedem Fall sollte dies weiter evaluiert werden.

##### 4.4.3. Lokalisation des Pruritus

Aquagener Pruritus tritt auf der Brust oder dem Rücken sowie den medialen Seiten der Arme und den ventralen Seiten der Beine auf. Der proximale Bereich der Arme und Beine ist stärker betroffen. An den Füßen, Händen und im Gesicht ist dieser schwächer ausgeprägt (Abbildung 3.2). In einer früheren Analyse von Jackson et al. [91] hatte sich bei 9 untersuchten Patienten eine ähnliche Verteilung gezeigt. Obwohl keiner der dort untersuchten Patienten Juckreiz über den Flexorenseiten der Extremitäten hatte, hatten in unserer Studie mehr als 40 % an dieser Stelle

aquagenen Pruritus. Diese Studie zeigte ebenfalls eine Korrelation des aquagenen Pruritus mit der Mastzellichte. Die Konzentration der basophilen Zellen im Blut zeigte sich unverändert. Die Mastzellichte bei gesunden Patienten zeigt allerdings eine umgekehrte Verteilung: Die proximalen Körperstellen wie Rumpf, Oberarme, Oberschenkel zeigen eine signifikant geringere Mastzellichte als Unterschenkel und Unterarme [169].

Es erscheint daher wahrscheinlich, dass bei PV-Patienten eine veränderte Verteilung der Hautmastzellen auftritt, was einen verstärkten proximalen aquagenen Pruritus hervorruft. Möglicherweise besteht auch eine JAK2-unabhängige Mastzellvermehrung.

#### 4.5. Limitationen

Da sich diese Studie auf Patientenberichte stützt, liegt in dieser Studie sicherlich auch ein Auswahl-Bias vor, da Patienten mit schwereren Erkrankungen Studien gegenüber aufgeschlossener sind.

Da der Fragebogen nur kurz nach der Entdeckung der JAK2<sup>V617F</sup>-Mutation und vor der Entdeckung der JAK2-Exon12-Mutationen entwickelt wurde, wurde nur danach gefragt, ob der Patient „JAK2-positiv“ sei. Das Ergebnis von 89,4 % JAK2-positiven Patienten entspricht dem, was entsprechend dem Vorkommen der JAK2<sup>V617F</sup>-Mutation bei PV-Patienten zu erwarten ist [12–15]. Aus demselben Grunde konnte der Anteil der homozygoten JAK2-Mutationen nicht bestimmt werden. Diesbezüglich wurde bereits früher gezeigt, dass JAK2<sup>V617F</sup>-homozygote Patienten im Vergleich zu heterozygoten Patienten eine erhöhte Inzidenz an Pruritus aufweisen [94].

#### 4.6. JAK2-Inhibitoren

Die Therapie des aquagenen Pruritus gestaltete sich bis vor kurzem schwierig. Mit der Einführung der neuen JAK2-Inhibitoren könnte sich diese Situation in der Zukunft verändern. Ruxolitinib ist der erste von der FDA und EMA zugelassene JAK2-/JAK1-Inhibitor für die Behandlung der Myelofibrose. Bei der COMFORT-Studie betrug die Ansprechrate bzgl. Pruritus bis zu 92 % [40, 42]. Dies impliziert eine Beteiligung des JAK2/JAK1-Signalweges bei der Entstehung des aquagenen Pruritus. Bei dem selektiven JAK2-Inhibitor TG101348 haben sich ebenfalls Ansprechraten des Pruritus von 75 % gezeigt (bei 50 % der Patienten komplettes Sistieren des Pruritus)[170]. Es wurde angeregt bzgl. der Pruritus-Kontrolle den Ansatz eines selektiven JAK2-Inhibitors anstatt eines JAK1/2-Inhibitors zu verfolgen [171].

Wir haben ein Vorkommen der JAK2-Mutation in Hautmastzellen bei Patienten mit Polycythaemia Vera zeigen können (Fabian P. Siegel, Jan Tauscher, Karl Sotlar, Petro E. Petrides; Manuskript in Vorbereitung). Andere konnten die JAK2<sup>V617F</sup>-Mutation in basophilen Granulozyten bei Patienten mit Polycythaemia Vera nachweisen [83]. Wenn Langzeitstudien eine gute Verträglichkeit zeigen sollten, könnten JAK2-Inhibitoren auch eine Rolle bei der Therapie des aquagenen Pruritus bei Polycythaemia Vera spielen, wie es bereits bei Myelofibrose nachgewiesen wurde.

Warum leiden nur 2/3 der Patienten mit Polycythaemia Vera an aquagenem Pruritus? Das ausgezeichnete Ansprechen auf JAK2-Inhibitoren und die Beobachtung von JAK2-Mutationen in



## 4.7. Offene Fragen

Aquagener Pruritus trat bei fast 2/3 der Patienten vor Diagnose der Polycythaemia Vera, bei einem Patienten beinahe 40 Jahre vorher auf. Es stellt sich daher die Frage, ob sich zumindest unter einem Teil der Patienten mit idiopathisch klassifiziertem aquagenem Pruritus nicht auch Frühformen einer Polycythaemia Vera verbergen. Möglicherweise ist hier sogar der Hämoglobinwert noch normal: Bei 17,1 % der Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom ist eine JAK2<sup>V617F</sup>-Mutation auch ohne typische hämatologische Anzeichen hierfür nachweisbar [177]. Es erscheint daher sinnvoll, Patienten mit aquagenem Pruritus auf das Vorliegen einer JAK2-Mutation zu screenen. In einer weiteren Arbeit sollte der Anteil JAK2-positiver Patienten an Patienten mit mutmasslich „idiopathischem aquagenem Pruritus“ bestimmt werden.

## 4.8. Zusammenfassung

Zusammenfassend bestätigt diese Analyse die Ansicht, dass aquagener Pruritus bei Patienten mit Polycythaemia Vera „kein triviales Problem und ein Haupteinflußfaktor auf die schlechte Lebensqualität ist“ [178].





## 5. Zusammenfassung

Aquagener Pruritus ist eine stark einschränkende Begleiterscheinung der Polycythemia Vera [179]. Er ist gekennzeichnet durch ein stark juckendes, stechendes, kribbelndes oder brennendes Gefühl nach Wasserkontakt mit der Haut. Sichtbare Veränderungen zeigen sich nicht [64, 180]. Da er die Lebensqualität betroffener Patienten stark einschränkt und für einen Großteil der chronischen Beschwerden der Polycythaemia Vera verantwortlich ist, ist ein besseres Verständnis dieser Erscheinung für eine bessere Behandlung dringend erforderlich.

Obwohl der aquagene Pruritus zuerst vor mehr als 40 Jahren beschrieben wurde [45], ist nur sehr wenig über die Pathophysiologie und Prävalenz bekannt. Ebensovienig ist bekannt über den Charakter, seinen Einfluss auf die Lebensqualität oder die optimale Therapie.

Auch wenn der Juckreiz in manchen klinischen Studien, die die Polycythaemia Vera betreffen erwähnt wird [165], wird er überraschenderweise bei der Bewertung der klinischen Wirksamkeit von Medikamenten bisher noch vernachlässigt.

Andere Marker, wie die Prävention thromboembolischer Komplikationen, Kontrolle des Hämatokrit oder Reduktion einer Splenomegalie werden üblicherweise als wichtigere Parameter der therapeutischen Wirksamkeit erachtet.

Folglich wurde bislang der Einfluß des aquagenen Pruritus auf die Lebensqualität und damit die Notwendigkeit einer Behandlung weitgehend ignoriert.

Deshalb haben wir uns entschlossen, die klinischen Eigenschaften des aquagenen Pruritus sowie seinen Einfluß auf die Lebensqualität an einer großen Kohorte deutscher Patienten mit Polycythaemia Vera mittels eines Patientenfragebogen zu untersuchen.

301 der 441 untersuchten Patienten litten an aquagenem Pruritus. Bei 64,8 % dieser Patienten trat er im Durchschnitt 2,9 Jahre vor der Diagnose der Polycythaemia Vera auf. Nur bei 15,4 % führte dies zu einer hämatologischen Untersuchung.

Aquagener Pruritus tritt hauptsächlich am Körperstamm und den proximalen Extremitäten auf. Die meisten Patienten beschreiben ihn als Juckreiz (71,8 %), der Rest als kribbelnde, stechende oder brennende Empfindung. 44 Patienten (14,6 %) klassifizierten den Pruritus als „unerträglich“.

Patienten mit aquagenem Pruritus erzielten im EORTC-Lebensqualität-Fragebogen erniedrigte Werte bezüglich des Globalen Gesundheitsstatus. Sie litten auch mehr unter Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe.

Nur 24 % der Patienten erhielten eine gegen den aquagenen Pruritus gerichtete Therapie. Meist wurden Antihistaminika verschrieben, die die Symptome in gut der Hälfte der Fälle besserten.

Bei 5,6 % der Fälle konnte eine PV-spezifische Therapie (Aderlässe, Zytoreduktion) eine Symptommfreiheit bewirken.

## 5. Zusammenfassung

---

Zusammenfassend ist der aquagene Pruritus ein ernstzunehmendes Symptom bei Patienten mit Polycythaemia Vera, das schwierig zu behandeln ist. Die Einführung der neuen JAK2-Inhibitoren könnte jedoch neue Therapiemöglichkeiten eröffnen.

## 6. Veröffentlichungen

### 6.1. Veröffentlichungen zum aquagenen Pruritus

Teile der in dieser Dissertation vorgestellten Daten wurden bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht.

#### 6.1.1. Originalarbeiten

**Fabian P. Siegel**, Jan Tauscher, and Petro E. Petrides.

*Aquagenic pruritus in polycythemia vera: Characteristics and influence on quality of life in 441 patients.*

American Journal of Hematology 2013;88:665–669

#### 6.1.2. Übersichtsarbeiten

**Siegel FP**, Petrides PE.

*Angeborene und erworbene Polyzythämien.*

Deutsches Ärzteblatt 2008;105(4):62–68

**Siegel F**, Petrides PE.

*Aquagener Pruritus: Diagnose und Therapie.*

Arzneimitteltherapie 2007;25:9–16

#### 6.1.3. Poster

**Siegel F**, Tauscher J, Petrides PE.

*Aquagener Pruritus bei Polycythemia Vera: Charakteristika und Einfluss auf die Lebensqualität bei 441 Patienten.*

Jahrestagung 2013 der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Onkologie 2013;36(suppl 7):64

#### 6.1.4. Abstracts

**Siegel FP**, Petrides PE.

*Aquagenic Pruritus in Polycythemia Vera (PV): How It Influences Quality of Life And How*

*It Can Be Treated: First Results of A Written Survey of 123 Patients in Germany.*  
Haematologica 2007;92(s1):473–474

## 6.2. Sonstige Veröffentlichungen im Rahmen dieser Dissertation

### 6.2.1. Originalarbeiten

Stephens G, Tauscher J, Andre P, **Siegel FP**, Phillips DR, Petrides PE.  
*Sub-optimal inhibition of thrombus formation ex vivo by aspirin in patients with primary thrombocythaemia.*  
British Journal of Haematology 2012;159(2):240–243.

Tauscher J, **Siegel F**, Petrides PE.  
*Hydroxyurea induced oscillations in twelve patients with polycythemia vera.*  
Haematologica 2010;95:1227–1229

### 6.2.2. Übersichtsarbeiten

Petrides PE, **Siegel F**, Tauscher J.  
*Neue Aspekte der JAK2-positiven chronischen myeloproliferativen Erkrankungen.*  
InFoOnkologie 2007;10:510–513

Petrides PE, **Siegel F**. *Thrombotic complications in essential thrombocythemia (ET): Clinical facts and biochemical riddles.* Blood Cells, Molecules and Diseases 2006;36(3):379–384

### 6.2.3. Poster

**Siegel FP**, Petrides PE.  
*Safety and efficacy of Anagrelide in 32 long-term (up to 16 years) users.*  
Second ESH Euroconference on Myeloproliferative Disorders: molecular pathogenesis and therapy. 2006

**Siegel F**, Petrides PE.  
*Efficacy And Safety of Anagrelide in 30 long-term (up to 14.8 years) users.*  
Onkologie 2005;28(suppl 3):81–82

### 6.2.4. Abstracts

Tauscher J, **Siegel FP**, Petrides PE.  
*Oscillations of Platelets and Leukocytes in Patients With Polycythemia Vera Under Treatment With Hydroxyurea: Analysis of 5 Individuals From Germany.*  
Haematologica 2007;92(s1):397–398

**Siegel FP**, Tauscher J, Petrides PE.

*Bleeding Risk in ET Patients With a Platelet Count of More Than 1.5 Million/ $\mu$ l: A Mandatory Criterium For The Initiation of Cytoreductive Therapy?*

Haematologica 2007;92(s1):528

Petrides PE, **Siegel F**.

*Bleeding Risk in Patients with Essential Thrombocythemia and a Platelet Count of More Than 1.5 Million/ $\mu$ l: A Challenge of the Dogma of Mandatory Initiation of Cytoreductive Therapy.*

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007;110:Abstract 4660



## 7. Literatur

1. Vaquez LH. Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante. *Comptes Rendus Société Biol.* 1892;44:384–388.
2. Osler W. Chronic cyanosis, with polycythaemia and enlarged spleen: a new clinical entity. *Am J Med Sci* 1903;126:187–201.
3. Osler W. Chronic cyanosis, with polycythaemia and enlarged spleen: a new clinical entity. 1903. *Am J Med Sci* 2008;335:411–417.
4. Türk W. Beiträge zur Kenntnis des Symptombildes Polycythaemie mit Milztumor und Zyanose. *Wien Klin Wochenschr* 1904;17:153–158.
5. Anía BJ, Suman VJ, Sobell JL, Codd MB, Silverstein MN und Melton L J r. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol* 1994;47:89–93.
6. Kutti J und Ridell B. Epidemiology of the myeloproliferative disorders: essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and idiopathic myelofibrosis. *Pathol Biol* 2001;49:164–166.
7. Siegel FP und Petrides PE. Angeborene und erworbene Polyzythämien. *Dtsch Arztebl* 2008;105:62–68.
8. Spivak JL. Polycythaemia vera. *Hematology* 2013;18:244–245.
9. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995;123:656–664.
10. Landolfi R, Cipriani MC und Novarese L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: pathogenetic mechanisms and prevention. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:617–633.
11. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, Finazzi G, Budde U und Vliet HHDM van. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:589–604.
12. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M und Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779–1790.

13. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJP, Boggon TJ, Wlodarska I, Clark JJ, Moore S, Adelsperger J, Koo S, Lee JC, Gabriel S, Mercher T, D'Andrea A, Fröhling S, Döhner K, Marynen P, Vandenberghe P, Mesa RA, Tefferi A, Griffin JD, Eck MJ, Sellers WR, Meyerson M, Golub TR, Lee SJ und Gilliland DG. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387–397.
14. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN und Green AR. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054–1061.
15. James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, Garçon L, Raslova H, Berger R, Bennaceur-Griscelli A, Villeval JL, Constantinescu SN, Casadevall N und Vainchenker W. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144–1148.
16. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, Futreal PA, Erber WN, McMullin MF, Harrison CN, Warren AJ, Gilliland DG, Lodish HF und Green AR. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007;356:459–468.
17. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ u. a. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369:2391–2405.
18. Semenza GL. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr Opin Cell Biol* 2001;13:167–171.
19. Qutub AA und Popel AS. A computational model of intracellular oxygen sensing by hypoxia-inducible factor HIF1 alpha. *J Cell Sci* 2006;119:3467–3480.
20. Petrides PE. CMPE 2014: Aktuelle Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie Chronisch MyeloProliferativer Erkrankungen. 4. Aufl. München, 2014.
21. Yoshimura n und Arai n. Physician Education: The Erythropoietin Receptor and Signal Transduction. *Oncologist* 1996;1:337–339.
22. James C, Ugo V, Casadevall N, Constantinescu SN und Vainchenker W. A JAK2 mutation in myeloproliferative disorders: pathogenesis and therapeutic and scientific prospects. *Trends Mol Med* 2005;11:546–554.
23. Tefferi A und Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14–22.
24. Lasho TL, Pardanani A und Tefferi A. LNK mutations in JAK2 mutation-negative erythrocytosis. *N Engl J Med* 2010;363:1189–1190.
25. Lengfelder E, Baerlocher GM, Gisslinger H, Griesshammer M und Petrides PE. DGHO Polycythaemia Vera (PV) — Onkopedia. 2014.



- 
26. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Carobbio A, Rumi E, Luigia Randi M, Betozzi I, Vannucchi AM, Pieri L, Carrai V, Gisslinger B, Müllauer L, Ruggeri M, Rambaldi A und Tefferi A. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *Am J Hematol* 2014;89:52–54.
  27. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Gisslinger H, Finazzi G, Rumi E, Luigia Randi M, Vannucchi AM, Gisslinger B, Müllauer L, Ruggeri M, Rambaldi A und Tefferi A. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. *Am J Hematol* 2014;89:199–202.
  28. Gianelli U, Iurlo A, Vener C, Moro A, Fermo E, Bianchi P, Graziani D, Radaelli F, Coggi G, Bosari S, Deliliers GL und Zanella A. The significance of bone marrow biopsy and JAK2V617F mutation in the differential diagnosis between the "early" prepolycythemic phase of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Clin Pathol* 2008;130:336–342.
  29. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Guglielmelli P, Rambaldi A, Vannucchi AM und Tefferi A. Discriminating between essential thrombocythemia and masked polycythemia vera in JAK2 mutated patients. *Am J Hematol* 2014;89:588–590.
  30. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM und Tefferi A. Rethinking the diagnostic criteria of polycythemia vera. *Leukemia* 2014;28:1191–1195.
  31. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, De Stefano V, Elli E, Iurlo A, Latagliata R, Lunghi F, Lunghi M, Marfisi RM, Musto P, Masciulli A, Musolino C, Cascavilla N, Quarta G, Randi ML, Rapezzi D, Ruggeri M, Rumi E, Scortechini AR, Santini S, Scarano M, Siragusa S, Spadea A, Tieghi A, Angelucci E, Visani G, Vannucchi AM, Barbui T und CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368:22–33.
  32. Spivak J. Daily aspirin—only half the answer. *N Engl J Med* 2004;350:99–101.
  33. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T und European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114–124.
  34. Lengfelder E, Petrides PE und Griesshammer M. DGHO Leitlinie Polycythaemia Vera (PV) - Onkopedia. 2010.
  35. Tauscher J, Siegel F und Petrides PE. Hydroxyurea induced oscillations in twelve patients with polycythemia vera. *Haematologica* 2010;95:1227–1229.
  36. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, Temerinac S, Brandberg Y, Merup M, Linder O, Bjorkholm M, Pahl HL, Birgegard G und Nordic Study Group for Myeloproliferative Disorders. A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer* 2006;106:2397–2405.

## 7. Literatur

---

37. Verstovsek S und Komrokji RS. Novel and emerging therapies for the treatment of polycythemia vera. *Expert Rev Hematol* 2015;8:101–113.
38. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation Xagrid® 0,5 mg Hartkapseln. 2013.
39. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T und Barosi G. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:787–798.
40. Tefferi A, Litzow MR und Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1455–1457.
41. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey Jimmie H J, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Koumenis IL, Sun W, Sandor V und Kantarjian HM. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799–807.
42. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, Estrov Z, Fridman JS, Bradley EC, Erickson-Viitanen S, Vaddi K, Levy R und Tefferi A. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:1117–1127.
43. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, Barosi G, Rosen PJ, Rumi E, Gattoni E, Pieri L, Guglielmelli P, Elena C, He S, Contel N, Mookerjee B, Sandor V, Cazzola M, Kantarjian HM, Barbui T und Vannucchi AM. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 Inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer* 2014;120:513–520.
44. Center for Drug Evaluation and Research. Approved Drugs - Ruxolitinib. [www.fda.gov](http://www.fda.gov). 2014.
45. Shelley WB. Post-wetness (aquagenic) pruritus. *JAMA* 1970;212:1385.
46. Shelley WB und Rawnsley HM. Aquagenic urticaria. Contact sensitivity reaction to water. *JAMA* 1964;189:895–898.
47. Greaves MW, Black AK, Eady RA und Coutts A. Aquagenic pruritus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:2008–2010.
48. Kligman AM, Greaves MW und Steinman H. Water-induced itching without cutaneous signs. Aquagenic pruritus. *Arch Dermatol* 1986;122:183–186.
49. McGrath JA, Greaves MW und Warin AP. Aquagenic pruritus and myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 1991;37:63.
50. McGrath JA und Greaves MW. Aquagenic pruritus and the myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol* 1990;123:414–415.

- 
51. Khalifa N, Singer CRJ und Black AK. Aquagenic pruritus in a patient associated with myelodysplasia and T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:144–145.
  52. Newton JA, Singh AK, Greaves MW und Spry CJ. Aquagenic pruritus associated with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol* 1990;122:103–106.
  53. Handfield-Jones SE, Hills RJ, Ive FA und Greaves MW. Aquagenic pruritus associated with juvenile xanthogranuloma. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:253–255.
  54. Ratnaval RC, Burrows NP, Marcus RE und Norris PG. Aquagenic pruritus and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Dermatol* 1993;129:348–349.
  55. Ferguson JE, August PJ und Guy AJ. Aquagenic pruritus associated with metastatic squamous cell carcinoma of the cervix. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:257–258.
  56. Moreno Caballero B, Castro Barrio M und Blanco Andrés C. [Aquagenic pruritus due to use of bupropion]. *Aten Primaria* 2002;30:662–663.
  57. Jiménez-Alonso J, Tercedor J, Jáimez L und García-Lora E. Antimalarial drug-induced aquagenic-type pruritus in patients with lupus. *Arthritis Rheum* 1998;41:744–745.
  58. Liu M und Shinkai K. Reversible aquagenic pruritus associated with testosterone-induced erythrocytosis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:e139–140.
  59. Nestler JE. Hemochromatosis and pruritus. *Ann Intern Med* 1983;98:1026.
  60. Heitkemper T, Hofmann T, Phan NQ und Ständer S. Aquagenic pruritus: associated diseases and clinical pruritus characteristics. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:797–804.
  61. Diehn F und Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol* 2001;115:619–621.
  62. Peloux Menagé H du und Greaves MW. Aquagenic pruritus. *Semin Dermatol* 1995;14:313–316.
  63. Reid CD. Pruritus preceding the development of polycythaemia vera. *Lancet* 1988;2:964.
  64. Steinman HK und Greaves MW. Aquagenic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:91–96.
  65. Fjellner B und Hägermark O. Pruritus in polycythemia vera: treatment with aspirin and possibility of platelet involvement. *Acta Derm Venereol* 1979;59:505–512.
  66. Sekar CS, Srinivas CR und Jacob S. Aquagenic pruritus: beneath water "lies". *Indian J Dermatol* 2011;56:446–447.
  67. Ständer S, Weisshaar E, Steinhoff M, Luger TA und Metzke D. [Pruritus–pathophysiology, clinical features and therapy–an overview]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003;1:105–118.
  68. Garibyan L, Rheingold CG und Lerner EA. Understanding the pathophysiology of itch. *Dermatol Ther* 2013;26:84–91.

69. Yosipovitch G und Fleischer A. Itch associated with skin disease: advances in pathophysiology and emerging therapies. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:617–622.
70. Ständer S, Raap U, Weisshaar E, Schmelz M, Mettang T, Handwerker H und Luger TA. Pathogenesis of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:456–463.
71. Hägermark O. Itch mediators. *Semin Dermatol* 1995;14:271–276.
72. Reddy VB, Iuga AO, Shimada SG, LaMotte RH und Lerner EA. Cowhage-evoked itch is mediated by a novel cysteine protease: a ligand of protease-activated receptors. *J Neurosci* 2008;28:4331–4335.
73. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, Luger TA und Schmelz M. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci* 2003;23:6176–6180.
74. Steinhoff M, Vergnolle N, Young SH, Tognetto M, Amadesi S, Ennes HS, Trevisani M, Hollenberg MD, Wallace JL, Caughey GH, Mitchell SE, Williams LM, Geppetti P, Mayer EA und Bunnett NW. Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nat Med* 2000;6:151–158.
75. Weidner C, Klede M, Rukwied R, Lischetzki G, Neisius U, Skov PS, Petersen LJ und Schmelz M. Acute effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in human skin—a microdialysis study. *J Invest Dermatol* 2000;115:1015–1020.
76. Caterina MJ und Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:487–517.
77. Ständer S, Moormann C, Schumacher M, Buddenkotte J, Artuc M, Shpacovitch V, Brzoska T, Lippert U, Henz BM, Luger TA, Metze D und Steinhoff M. Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures. *Exp Dermatol* 2004;13:129–139.
78. Bodó E, Kovács I, Telek A, Varga A, Paus R, Kovács L und Bíró T. Vanilloid receptor-1 (VR1) is widely expressed on various epithelial and mesenchymal cell types of human skin. *J Invest Dermatol* 2004;123:410–413.
79. Denda M, Fuziwara S, Inoue K, Denda S, Akamatsu H, Tomitaka A und Matsunaga K. Immunoreactivity of VR1 on epidermal keratinocyte of human skin. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:1250–1252.
80. Imamachi N, Park GH, Lee H, Anderson DJ, Simon MI, Basbaum AI und Han SK. TRPV1-expressing primary afferents generate behavioral responses to pruritogens via multiple mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:11330–11335.
81. White JPM, Urban L und Nagy I. TRPV1 function in health and disease. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:130–144.
82. Stone KD, Prussin C und Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S73–S80.

- 
83. Pieri L, Bogani C, Guglielmelli P, Zingariello M, Rana RA, Bartalucci N, Bosi A und Vannucchi AM. The JAK2V617 mutation induces constitutive activation and agonist hypersensitivity in basophils from patients with polycythemia vera. *Haematologica* 2009;94:1537–1545.
  84. Lotti T, Steinman HK, Greaves MW, Fabbri P, Brunetti L und Panconesi E. Increased cutaneous fibrinolytic activity in aquagenic pruritus. *Int J Dermatol* 1986;25:508–510.
  85. Greaves MW und Handfield-Jones SE. Aquagenic pruritus: pharmacological findings and treatment. *Eur J Dermatol* 1992;2:482–484.
  86. Hausteil UF. [Aquagenic pruritus]. *Dermatol Monatsschr* 1984;170:654–656.
  87. Bircher AJ und Meier-Ruge W. Aquagenic pruritus. Water-induced activation of acetylcholinesterase. *Arch Dermatol* 1988;124:84–89.
  88. Buchanan JG, Ameratunga RV und Hawkins RC. Polycythemia vera and water-induced pruritus: evidence against mast cell involvement. *Pathology* 1994;26:43–45.
  89. Gilbert HS, Warner RR und Wasserman LR. A study of histamine in myeloproliferative disease. *Blood* 1966;28:795–806.
  90. Steinman HK, Kobza-Black A, Lotti TM, Brunetti L, Panconesi E und Greaves MW. Polycythaemia rubra vera and water-induced pruritus: blood histamine levels and cutaneous fibrinolytic activity before and after water challenge. *Br J Dermatol* 1987;116:329–333.
  91. Jackson N, Burt D, Crocker J und Boughton B. Skin mast cells in polycythaemia vera: relationship to the pathogenesis and treatment of pruritus. *Br J Dermatol* 1987;116:21–29.
  92. Salem HH, Weyden MB Van der, Young IF und Wiley JS. Pruritus and severe iron deficiency in polycythaemia vera. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:91–92.
  93. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Longo G, Pancrazzi A, Ponziani V, Bogani C, Ferrini PR, Rambaldi A, Guerini V, Bosi A und Barbui T. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia* 2007;21:1952–1959.
  94. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, Strand JS, Elliott M, Mesa R, Li CY, Wadleigh M, Lee SJ und Gilliland DG. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. *Cancer* 2006;106:631–635.
  95. Ishii T, Wang J, Zhang W, Mascarenhas J, Hoffman R, Dai Y, Wisch N und Xu M. Pivotal role of mast cells in pruritogenesis in patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 2009;113:5942–5950.
  96. Siegel F und Petrides PE. Aquagener Pruritus. *AMT* 2007;25:9–16.
  97. Fisher AA. Aquagenic pruritus. *Cutis* 1993;51:146–147.
  98. Easton P und Galbraith PR. Cimetidine treatment of pruritus in polycythemia vera. *N Engl J Med* 1978;299:1134.

99. Lengfelder E, Berger U und Hehlmann R. Interferon alpha in the treatment of polycythemia vera. *Ann Hematol* 2000;79:103–109.
100. Fitzsimons EJ, Dagg JH und McAllister EJ. Pruritus of polycythaemia vera: a place for pizotifen? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:277.
101. Kalliel JN. Aquagenic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:1123.
102. Tefferi A und Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood* 2002;99:2627.
103. Ariad S und Bezwoda WR. Alpha-interferon for polycythemia vera. *Blood* 1991;77:670.
104. Finelli C, Gugliotta L, Gamberi B, Vianelli N, Visani G und Tura S. Relief of intractable pruritus in polycythemia vera with recombinant interferon alfa. *Am J Hematol* 1993;43:316–318.
105. Reinhold U, Hartl C, Gerdson R und Kreysel HW. Treatment of aquagenic pruritus using recombinant interferon-alpha. *Br J Dermatol* 1997;137:324–325.
106. Wolf JT de, Hendriks DW, Egger RC, Esselink MT, Halie MR und Vellenga E. Alpha-interferon for intractable pruritus in polycythaemia vera. *Lancet* 1991;337:241.
107. Muller EW, Wolf JT de, Egger R, Wijermans PW, Huijgens PC, Halie MR und Vellenga E. Long-term treatment with interferon-alpha 2b for severe pruritus in patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol* 1995;89:313–318.
108. Thomsen K. Aquagenic pruritus responds to propranolol. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:697.
109. Shelley WB und Shelley ED. Aquadynia: noradrenergic pain induced by bathing and responsive to clonidine. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:357–358.
110. Lotti T, Teofoli P und Tsampau D. Treatment of aquagenic pruritus with topical capsaicin cream. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:232–235.
111. Berrazueta JR, Riestra A, Salas E, Poveda JJ, Fernández-Llaca H, Navarro-Baldeweg O und Amado JA. Aquagenic pruritus response to the exogenous nitric oxide donor, transdermal nitroglycerin. *Int J Dermatol* 1994;33:752–753.
112. Carson TE. Aquagenic pruritus: effective treatment with intramuscular triamcinolone acetone. *Cutis* 1991;48:382.
113. Herman-Kideckel SM und Binkley K. Successful treatment of aquagenic pruritus with montelukast. *J Cutan Med Surg* 2012;16:151–152.
114. Metze D, Reimann S, Beissert S und Luger T. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:533–539.
115. Ingber S und Cohen PD. Successful treatment of refractory aquagenic pruritus with naltrexone. *J Cutan Med Surg* 2005;9:215–216.

- 
116. Bayoumi AH und Highet AS. Baking soda baths for aquagenic pruritus. *Lancet* 1986;2:464.
  117. Meunier L, Levy A, Costes Y und Meynadier J. [Idiopathic aquagenic pruritus treated with the addition of sodium bicarbonate to bath water]. *Presse Med* 1988;17:962.
  118. Wolf R und Krakowski A. Variations in aquagenic pruritus and treatment alternatives. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1081–1083.
  119. Dupond JL. [Pruritus caused by sweat: prevention by ablutions using Vichy Saint-Yorre water]. *Presse Med* 1988;17:2038.
  120. Dannaker CJ und Greenway H. Failure of sodium bicarbonate baths in the treatment of aquagenic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:1136.
  121. Swerlick RA. Photochemotherapy treatment of pruritus associated with polycythemia vera. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:675–677.
  122. Menagé HD, Norris PG, Hawk JL und Graves MW. The efficacy of psoralen photochemotherapy in the treatment of aquagenic pruritus. *Br J Dermatol* 1993;129:163–165.
  123. Holme SA und Anstey AV. Aquagenic pruritus responding to intermittent photochemotherapy. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:40–41.
  124. Goodkin R und Bernhard JD. Repeated PUVA treatment of aquagenic pruritus. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:164–165.
  125. Morison WL und Nesbitt JA. Oral psoralen photochemotherapy (PUVA) for pruritus associated with polycythemia vera and myelofibrosis. *Am J Hematol* 1993;42:409–410.
  126. Smith RA, Ross JS und Staughton RC. Bath PUVA as a treatment for aquagenic pruritus. *Br J Dermatol* 1994;131:584.
  127. Xifra A, Carrascosa JM und Ferrándiz C. Narrow-band ultraviolet B in aquagenic pruritus. *Br J Dermatol* 2005;153:1233–1234.
  128. Baldo A, Sammarco E, Plaitano R, Martinelli V und Monfrecola n. Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polycythaemia vera. *Br J Dermatol* 2002;147:979–981.
  129. Madkan VK, Bandow GD und Koo JYM. Resolution of pruritus secondary to polycythemia vera in a patient treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *J Dermatolog Treat* 2005;16:56–57.
  130. Hernández-Núñez A, Daudén E, Córdoba S, Aragüés M und García-Díez A. Water-induced pruritus in haematologically controlled polycythaemia vera: response to phototherapy. *J Dermatolog Treat* 2001;12:107–109.
  131. Kolodny L, Horstman LL, Sevin BU, Brown H und Ahn YS. Danazol relieves refractory pruritus associated with myeloproliferative disorders and other diseases. *Am J Hematol* 1996;51:112–116.

132. Chanarin I und Szur L. Letter: Relief of intractable pruritus in polycythaemia rubra vera with cholestyramine. *Br J Haematol* 1975;29:669–670.
133. Norris JF. Treatment of aquagenic pruritus with alcohol. *Br J Dermatol* 1998;138:927.
134. Spelman L und Dicker T. Aquagenic pruritus relieved by tight fitting clothing. *Australas J Dermatol* 2001;42:146.
135. Sharon R, Tatarsky I und Ben-Arieh Y. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea. *Cancer* 1986;57:718–720.
136. Taylor PC, Dolan G, Ng JP, Paul B, Collin R und Reilly JT. Efficacy of recombinant interferon-alpha (rIFN-alpha) in polycythaemia vera: a study of 17 patients and an analysis of published data. *Br J Haematol* 1996;92:55–59.
137. Foa P, Massaro P, Caldiera S, LaTargia ML, Iurlo A, Clerici C, Fornier M, Bertoni F und Maiolo AT. Long-term therapeutic efficacy and toxicity of recombinant interferon-alpha 2a in polycythaemia vera. *Eur J Haematol* 1998;60:273–277.
138. Orzechowski RF, Currie DS und Valancius CA. Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H1 receptor antagonists in two functional models. *Eur J Pharmacol* 2005;506:257–264.
139. Scott GL und Horton RJ. Pruritus, cimetidine and polycythemia. *N Engl J Med* 1979;300:433–434.
140. Weick JK, Donovan PB, Najean Y, Dresch C, Pisciotto AV, Cooperberg AA und Goldberg JD. The use of cimetidine for the treatment of pruritus in polycythemia vera. *Arch Intern Med* 1982;142:241–242.
141. Nosbaum A, Pecquet C, Bayrou O, Amsler E, Nicolas JF, Bérard F und Francès C. Treatment with propranolol of 6 patients with idiopathic aquagenic pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1113.
142. Hautmann G, Teofoli P und Lotti T. Aquagenic pruritus, PUVA and capsaicin treatments. *Br J Dermatol* 1994;131:920–921.
143. Reimann S, Luger T und Metze D. [Topical administration of capsaicin in dermatology for treatment of itching and pain]. *Hautarzt* 2000;51:164–172.
144. Löffler G, Petrides PE und Heinrich PC. Biochemie und Pathobiochemie. Auflage: 8., völlig neu bearb. Aufl. 2007. Heidelberg: Springer, 2006.
145. Summerfield JA. Naloxone modulates the perception of itch in man. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10:180–183.
146. Bircher AJ. Aquagenic pruritus: treatment with sodium bicarbonate and evidence for a seasonal form. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:817.
147. Fruchtman S und Wasserman L. Therapeutic recommendations for polycythemia vera. In: *Polycythemia Vera and the Myeloproliferative Disorders*. Hrsg. von Wasserman LR, Berk PD und Berlin NI. W.B. Saunders, 1995:337.



- 
148. Rivard J und Lim HW. Ultraviolet phototherapy for pruritus. *Dermatol Ther* 2005;18:344–354.
  149. Guhl S, Stefaniak R, Strathmann M, Babina M, Piazena H, Henz BM und Zuberbier T. Bivalent effect of UV light on human skin mast cells-low-level mediator release at baseline but potent suppression upon mast cell triggering. *J Invest Dermatol* 2005;124:453–456.
  150. Weischer M, Blum A, Eberhard F, Röcken M und Berneburg M. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2004;84:370–374.
  151. Lüftl M, Degitz K, Plewig G und Röcken M. Psoralen bath plus UV-A therapy. Possibilities and limitations. *Arch Dermatol* 1997;133:1597–1603.
  152. Shephard SE und Panizzon RG. Carcinogenic risk of bath PUVA in comparison to oral PUVA therapy. *Dermatology (Basel)* 1999;199:106–112.
  153. Stern RS und Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy Follow-up Study. *Cancer* 1994;73:2759–2764.
  154. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Lyrica® Hartkapseln. 2013.
  155. Ehrchen J und Ständer S. Pregabalin in the treatment of chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:S36–37.
  156. Stein BL, Moliterno AR und Tiu RV. Polycythemia vera disease burden: contributing factors, impact on quality of life, and emerging treatment options. *Ann Hematol* 2014;93:1965–1976.
  157. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, Tan AD, Atherton PJ, Sloan JA und Tefferi A. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007;109:68–76.
  158. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB und Haes JC de. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–376.
  159. Team RDC. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2010.
  160. Siegel FP, Tauscher J und Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol* 2013;88:665–669.

## 7. Literatur

---

161. Conroy T, Paillot B, François E, Bugat R, Jacob JH, Stein U, Nasca S, Metges JP, Rixe O, Michel P, Magherini E, Hua A und Deplanque G. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer—a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol* 2005;23:1228–1236.
162. Gangat N, Strand JJ, Lasho TL, Li CY, Pardanani A und Tefferi A. Pruritus in polycythemia vera is associated with a lower risk of arterial thrombosis. *Am J Hematol* 2008;83:451–453.
163. Elliott MA und Tefferi A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:463–472.
164. Scherber R, Dueck AC, Johansson P, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, Passamonti F, Andreasson B, Ferarri ML, Rambaldi A, Samuelsson J, Birgegard G, Tefferi A, Harrison CN, Radia D und Mesa RA. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood* 2011;118:401–408.
165. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, Barosi G, Rosen PJ, Levy R, Bradley E, Garrett W, Vaddi K, Contel N, Sandor V, Huber RM, Schacter LP, Rumi E, Gattoni E, Antonioli E, Pieri L, Cazzola M, Kantarjian H, Barbui T und Vannucchi AM. Durable Responses with the JAK1/ JAK2 Inhibitor, INCB018424, In Patients with Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET) Refractory or Intolerant to Hydroxyurea (HU). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010;116:313.
166. Bircher AJ. Water-induced itching. *Dermatologica* 1990;181:83–87.
167. Potasman I, Heinrich I und Bassan HM. Aquagenic pruritus: prevalence and clinical characteristics. *Isr J Med Sci* 1990;26:499–503.
168. Salami TA, Samuel SO, Eze KC, Irekpita E, Oziegbe E und Momoh MO. Prevalence and characteristics of aquagenic pruritus in a young African population. *BMC Dermatol* 2009;9:4.
169. Janssens AS, Heide R, Hollander JC den, Mulder PGM, Tank B und Oranje AP. Mast cell distribution in normal adult skin. *J Clin Pathol* 2005;58:285–289.
170. Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, Cortes JE, Talpaz M, Stone RM, Silverman MH, Gilliland DG, Shorr J und Tefferi A. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2011;29:789–796.
171. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:285–293.
172. Li S, Kralovics R, De Libero G, Theocharides A, Gisslinger H und Skoda RC. Clonal heterogeneity in polycythemia vera patients with JAK2 exon12 and JAK2-V617F mutations. *Blood* 2008;111:3863–3866.

- 
173. Metcalf D. Concise review: hematopoietic stem cells and tissue stem cells: current concepts and unanswered questions. *Stem Cells* 2007;25:2390–2395.
  174. Dahlin JS und Hallgren J. Mast cell progenitors: origin, development and migration to tissues. *Mol Immunol* 2015;63:9–17.
  175. Pelosi E, Castelli G und Testa U. Endothelial progenitors. *Blood Cells Mol Dis* 2014;52:186–194.
  176. Oppliger Leibundgut E, Horn MP, Brunold C, Pfanner-Meyer B, Marti D, Hirsiger H, Tobler A und Zwicky C. Hematopoietic and endothelial progenitor cell trafficking in patients with myeloproliferative diseases. *Haematologica* 2006;91:1465–1472.
  177. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HLA und Leebeek FWG. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012;120:4921–4928.
  178. Mishchenko E und Tefferi A. Treatment options for hydroxyurea-refractory disease complications in myeloproliferative neoplasms: JAK2 inhibitors, radiotherapy, splenectomy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Haematol* 2010;85:192–199.
  179. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood* 2002;100:4272–4290.
  180. Saini KS, Patnaik MM und Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest* 2010;40:828–834.



## 8. Abkürzungsverzeichnis

<b>AP</b>	Aquagener Pruritus
<b>BDNF</b>	Brain-derived neurotropic factor
<b>BFU-E</b>	burst-forming units-erythroid
<b>BMCP</b>	Basophil/Mast cell Progenitor
<b>CGRP</b>	Calcitonin gene-related peptide
<b>CFU-E</b>	colony-forming units-erythroid
<b>CLP</b>	Common Lymphoid Progenitor
<b>CMP</b>	Common Myeloid Progenitor
<b>CMPE</b>	Chronisch Myeloproliferative Erkrankungen
<b>CMPN</b>	Chronisch Myeloproliferative Neoplasien
<b>ECFC</b>	Endothelial colony-forming cells
<b>ECLAP</b>	European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera
<b>ECP</b>	Eosinophil Cationic Protein
<b>EDN</b>	Eosinophil Derived Neurotoxin
<b>Eo-CFC</b>	eosinophil-colony-forming cells
<b>EPO</b>	Erythropoietin
<b>ET</b>	Essentielle Thrombozythämie
<b>GABA</b>	$\gamma$ -Aminobuttersäure
<b>G-CFC</b>	granulocyte-colony-forming cells
<b>GM-CFC</b>	granulocyte macrophage-colony-forming cells
<b>GMP</b>	Granulocyte Macrophage Progenitor

## 8. Abkürzungsverzeichnis

---

<b>HSC</b>	Hämatopoetische Stammzelle
<b>HIF1</b>	Hypoxie-induzierbarer Faktor 1
<b>IAP</b>	idiopathischer aquagener Pruritus
<b>I. E.</b>	Internationale Einheit
<b>JAK2</b>	Januskinase-2
<b>MBP</b>	Major Basic Protein
<b>Mast-CFC</b>	mast-colony-forming cells
<b>M-CFC</b>	macrophage-colony-forming cells
<b>MCV</b>	Mean Corpuscular Volume / Mittleres Korpuskuläres Volumen
<b>Meg-CFC</b>	Megacaryocyte-colony-forming cells
<b>MEP</b>	Megakaryocyte Erythroid Progenitor
<b>NGF</b>	Nerve Growth Factor
<b>NKR1</b>	Neurokinin-Rezeptor-1
<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>PAF</b>	Plättchen-aktivierender Faktor
<b>PAR-2</b>	Proteinase-aktivierter Rezeptor 2
<b>PHD</b>	Prolinhydroxylase
<b>PMF</b>	Primäre Myelofibrose
<b>p. o.</b>	per os
<b>PT</b>	Primäre Thrombozythämie
<b>PV</b>	Polycythaemia Vera
<b>PVAP</b>	Polycythaemia Vera assoziierter aquagener Pruritus
<b>PVSG</b>	Polycythemia Vera Study Group
<b>RCF</b>	Ristocetin-Cofaktor
<b>SA</b>	Standardabweichung

---

**SCF** Stammzefaktor / Stem Cell Factor  
**SSRI** Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer  
**STAT** Signal transducer and activator of transcription  
**TNF** Tumornekrosefaktor  
**TRPV1** Transient Receptor Potential Vanilloid 1  
**VHL** Von-Hippel-Lindau  
**VIP** Vasoaktives Intestinales Peptid  
**WHO** Weltgesundheitsorganisation





## 9. Danksagung

Ich danke den 441 Patienten, die Fragebögen eingeschendet haben. Vielen Dank der Selbsthilfegruppe „MPD-Netzwerk Deutschland“ für das Placieren des Fragebogens auf ihrer internen Webseite. Diese Forschung wurde unterstützt von CMPE e. V. München. Ganz herzlich danke ich allen Hämatologen, die bei der Verteilung der Fragebögen behilflich waren.

Herzlicher Dank gilt auch den Mitarbeitern der Hämatologisch-Onkologischen Schwerpunktpraxis am Isartor für ihre große Hilfsbereitschaft.

Ganz besonders Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Petro E. Petrides für die hervorragende Betreuung, die Überlassung des Themas sowie die Einführung in die gute klinische Forschungspraxis, die mich für meine weitere Forschungslaufbahn stark prägen wird. Gleichsam möchte ich seiner Frau, Frau Dr. med. Maria Beykirch, für die stets offene Tür danken.

Bei meinem Mitdoktoranden Herrn Dr. med. Jan Tauscher bedanke ich mich für die stetige Unterstützung, die motivierenden und kreativen Gespräche und für die gemeinsam erlebte Zeit.

Herrn Dr. Eckehard König danke ich für die gewissenhafte Korrektur der Rechtschreib-, Tipp- und Satzfehler in dieser Arbeit.

Frau Dr. med. Christine Kranz danke ich für die unermüdliche Geduld und ausdauernde Unterstützung, ohne die diese Arbeit so nicht fertig geworden wäre.



## **10. Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen gestrichen.

## *10. Lebenslauf*

---

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen gestrichen.



## A. Fragebogen

### Fragebogen zur Polyzythämia Vera (PV)

Initialen: \_\_\_\_\_  
Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Herrn  
cand. med. Fabian Siegel

Bitte senden an nebenstehende  
Adresse (passend für Fenster-  
umschlag).

**81373 München**

Bei Fragen:  
pv@fabian-siegel.de

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie uns für weitere Fragen Ihre Kontaktdaten mitteilen würden. Wir werden Sie nur kontaktieren, wenn wir zu Ihren Antworten weitere Fragen haben sollten. Selbstverständlich behandeln wir Ihre Angaben streng vertraulich.

#### Freiwillig

Name: \_\_\_\_\_  
Adresse: \_\_\_\_\_  
Telefon: \_\_\_\_\_  
Telefax: \_\_\_\_\_  
EMailadresse: \_\_\_\_\_

Geschlecht:     männlich                       weiblich

#### Diagnose der Polyzythämia Vera

1. Wann wurde bei Ihnen die Polyzythämia Vera erstmalig diagnostiziert? \_\_\_\_\_

#### Therapie der Polyzythämia Vera

2. Wie werden Sie wegen der Polyzythämia Vera behandelt?

Aderlaß, wie häufig (pro Jahr) \_\_\_\_\_  
Wieviel ml werden normalerweise entnommen? \_\_\_\_\_

Medikamente, welche? \_\_\_\_\_

3. Seit wann werden Sie behandelt? \_\_\_\_\_

---

### Beschwerden der Polyzythämia Vera

4. Unter welchen der folgenden Beschwerden leiden/litten Sie? (mehrere Antworten sind möglich)

- Thrombose
  - Blutungen
  - Bluthochdruck
  - Gichtanfall
  - schmerzhafte Rötung im Finger/Zehenbereich (Erythromelalgie)
  - Kribbeln in den Fingern (Parästhesien)
  - Milzvergrößerung
  - TIA (Kopfschmerzen, Tinnitus, Benommenheit, Sehstörungen)
  - \_\_\_\_\_
  - \_\_\_\_\_
  - \_\_\_\_\_
- 

### JAK2

5. Wurde bei Ihnen bereits eine Untersuchung auf die JAK2-Mutation durchgeführt?

- ja                       nein                       weiß ich nicht

6. Wenn bereits eine Untersuchung durchgeführt wurde, wie war das Ergebnis?

- JAK2 positiv                       JAK2 negativ
- 

### Familie

7. Leidet einer Ihrer Verwandten ebenfalls an Polyzythämia Vera?

- ja                       nein

wenn ja, wer? \_\_\_\_\_

---

### Andere Erkrankungen

8. Leiden Sie an einer der folgenden Erkrankungen? (Mehrfachauswahl ist möglich)

- Asthma
  - Neurodermitis (atopische Dermatitis, atopisches Ekzem)
  - Allergien gegen \_\_\_\_\_
-

## A. Fragebogen

---

Initialen: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

### Juckreiz

9. Hatten Sie schon einmal bei Wasserkontakt einen Juckreiz?  
 ja  nein

### Wenn ja, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen:

10. Wann ist der Juckreiz erstmalig aufgetreten? \_\_\_\_\_  
 vor Diagnose der Polyzythämia Vera  
 nach Diagnose der Polyzythämia Vera  
 Juckreiz hat zur Diagnose der Polyzythämia Vera geführt

11. Wie stark ist der Juckreiz?  
 1 – leicht auszuhalten  
 2 –  
 3 –  
 4 –  
 5 –  
 6 – unerträglich

12. Wie ist die Qualität des Juckreizes?  
 starkes Jucken  leichtes Jucken  
 starkes Kribbeln  leichtes Kribbeln  
 starkes Stechen  leichtes Stechen  
 starkes Brennen  leichtes Brennen  
 \_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_

13. Treten noch andere Symptome bei Wasserkontakt auf? Wenn ja, welche?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

14. Bei welcher Art von Wasser oder anderen Reizen tritt der Juckreiz auf?

- warmes Wasser  
 kaltes Wasser  
 Salzwasser (Meer/Nordsee/Südsee)  
 Eiswürfel  
 Schweiß  
 beim Baden  
 beim Duschen  
 beim Händewaschen  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

15. Ist die Stärke des Juckreizes temperaturabhängig?  
 ja, Wärme ruft einen stärkeren Juckreiz hervor als Kälte  
 ja, Kälte ruft einen stärkeren Juckreiz hervor als Wärme  
 nein, der Juckreiz hängt nicht von der Temperatur ab



---

16. Wie lange dauert es, bis es nach dem Wasserkontakt anfängt zu jucken?

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> sofort           | <input type="checkbox"/> unter 45 Minuten  |
| <input type="checkbox"/> unter 5 Minuten  | <input type="checkbox"/> unter 1 Stunde    |
| <input type="checkbox"/> unter 10 Minuten | <input type="checkbox"/> unter 1,5 Stunden |
| <input type="checkbox"/> unter 20 Minuten | <input type="checkbox"/> unter 2 Stunden   |
| <input type="checkbox"/> unter 30 Minuten | <input type="checkbox"/> _____             |

17. Wo tritt der Juckreiz auf (*Mehrfachauswahl ist möglich*)

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Gesicht            | <input type="checkbox"/> Handrücken               |
| <input type="checkbox"/> Rücken             | <input type="checkbox"/> Handinnenfläche          |
| <input type="checkbox"/> Brust              | <input type="checkbox"/> Oberschenkelvorderseite  |
| <input type="checkbox"/> Bauch              | <input type="checkbox"/> Oberschenkelrückseite    |
| <input type="checkbox"/> Oberarminnenseite  | <input type="checkbox"/> Unterschenkelvorderseite |
| <input type="checkbox"/> Oberarmaußenseite  | <input type="checkbox"/> Unterschenkelrückseite   |
| <input type="checkbox"/> Unterarminnenseite | <input type="checkbox"/> Fußrücken                |
| <input type="checkbox"/> Unterarmaußenseite | <input type="checkbox"/> Fußsohle                 |
| <input type="checkbox"/> _____              |   |
| <input type="checkbox"/> _____              |   |
| <input type="checkbox"/> _____              |   |
| <input type="checkbox"/> _____              |   |

18. Können Sie den Juckreiz verhindern/vermindern? Wenn ja, wie? (z.B. Badezusätze?)

---

---

---

---

19. Ist der Juckreiz mit der Behandlung der Polyzythämie verschwunden/weniger geworden?

- verschwunden  
 deutlich schwächer geworden  
 ein bißchen schwächer geworden  
 gleich geblieben  
 stärker geworden  
 \_\_\_\_\_

20. Bekommen/bekamen Sie spezielle Medikamente oder eine andere Therapie gegen den Juckreiz und hilft dies?

- |       |                                    |  |                                      |
|-------|------------------------------------|--|--------------------------------------|
| _____ | <input type="checkbox"/> Hilft gut | <input type="checkbox"/> hilft weniger gut | <input type="checkbox"/> hilft nicht |
| _____ | <input type="checkbox"/> Hilft gut | <input type="checkbox"/> hilft weniger gut | <input type="checkbox"/> hilft nicht |
| _____ | <input type="checkbox"/> Hilft gut | <input type="checkbox"/> hilft weniger gut | <input type="checkbox"/> hilft nicht |
| _____ | <input type="checkbox"/> Hilft gut | <input type="checkbox"/> hilft weniger gut | <input type="checkbox"/> hilft nicht |

21. Platz für weitere Anmerkungen:

---

---

---

Vielen Dank!



**EORTC QLQ-C30 (version 3.0)**

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mässig</b>	<b>Sehr</b>
1. Bereit es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereit es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereit es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke assen Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

**Während der letzten Woche:**

	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mässig</b>	<b>Sehr</b>
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden





# Eidesstattliche Versicherung

**Siegel, Philipp Fabian**

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

## **Aquagener Pruritus bei Polycythaemia Vera: Charakteristika und Einfluss auf die Lebensqualität bei 441 Patienten**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Karlsruhe, 23.05.2015

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorand