

Therapie der Essentiellen Thrombozythämie – Wenn weniger mehr ist

N. Chatain, S. Koschmieder



In Kooperation mit:
BAYERISCHE
LANDESÄRZTEKAMMER

Die Essentielle Thrombozythämie (ET) gehört zur Gruppe der Philadelphia-Chromosom-negativen Myeloproliferativen Neoplasien. Auf der Basis molekularbiologischer Analysen (JAK2, CALR, MPL) können verschiedene Subtypen unterschieden werden. Betroffene haben eine beinahe normale Lebenserwartung, jedoch können in Abhängigkeit spezifischer Risikofaktoren bei den Patienten kardiovaskuläre Komplikationen auftreten, die riskoadaptiert mit Thrombozytenaggregationshemmern oder zytoreduktiv wirkenden Medikamenten behandelt werden müssen. Eine Progression in eine Post-ET-Myelofibrose oder in eine akute Leukämie tritt nur selten auf.

Einteilung der Myeloproliferativen Neoplasien und Inzidenz der ET

Myeloproliferative Neoplasien (MPN) sind klonale, chronische hämatologische Erkrankungen, die sich in Philadelphia-Chromosom (Ph)-positive und -negative Neoplasien aufteilen [1]. Die Essentielle Thrombozythämie (ET) gehört, neben der Polyzythämia Vera (PV) und der Primären Myelofibrose (PMF), zu der Gruppe der klassischen Ph-negativen MPN. Die jährliche Inzidenz einer ET beträgt 1–3 auf 100.000 und ist somit eine seltene Erkrankung. Da die ET jedoch zumeist asymptomatisch verläuft, wird sie häufig nur durch Zufall diagnostiziert, und es kann somit vermutet werden, dass die tatsächliche Inzidenz höher liegt. In der Vergangenheit war es häufig schwierig, die ET von einer reaktiven Thrombozytose zu unterscheiden. Die Identifizierung genetischer Marker hat die Diagnose und Klassifizierung dieser Erkrankungen jedoch entscheidend verbessert. In etwa 85–90 % der Ph-negativen MPN-Patienten liegt eine sogenannte „Treiber-Mutation“ in den Genen für JAK2, Calreticulin (CALR) oder MPL (Thrombopoietin-Rezeptor) vor. Ist keine dieser Treibermutationen auffindbar, wird von einer tripel-negativen MPN gespro-

chen (ca. 10–15 %). Die häufigste Genmutation resultiert in der Expression des JAK2-V617F-Onkoproteins, und sie ist in ca. 95 % der PV-, ca. 50 % der ET- und 65 % der PMF-Fälle nachzuweisen [2]. 15–30 % der ET-Fälle weisen eine CALR-Leseraster- und 4–8 % eine MPL-Mutation auf [2]. Funktionell führen diese drei „Treiber-Mutationen“ zu einer Aktivierung der JAK2-Tyrosinkinase im hämatopoetischen System und zu einer gesteigerten Proliferation und reduzierten Apoptoserate. In einem Beobachtungszeitraum von 15 Jahren kommt es in 4–11 % der ET-Fälle zu einer fibrotischen Progression, und das mediane Überleben aller Patienten mit ET betrug in einer Langzeitanalyse ca. 20 Jahre, was zwar nahe an, aber dennoch unter der normalen Lebenserwartung lag [3]. Die 15-Jahres-Rate an Transformationen in eine akute Leukämie bei Patienten mit einer ET beträgt zwischen 2–10 % [4]. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass zur Zeit dieser Analysen die Unterscheidung zwischen ET und Prä-PMF noch nicht in der neuen WHO-Klassifikation vollzogen war.

Neben den drei Treibermutationen ermöglichte es die Entwicklung innovativer Methoden der Exom-

Sequenzierung, eine Vielzahl von Zusatzmutationen (sogenannte „by-stander mutations“) zu identifizieren, die den Verlauf der MPN, vor allem aber die Progression in eine Myelofibrose beeinflussen können [5]. Mit einer Häufigkeit von 10 bis 53 % wurden bei Patienten mit ET Mutationen in den Genen für TET2, ASXL1 und IDH1/2 (in der Häufigkeit gefolgt von DNMT3A und SF3B1) identifiziert [5, 6]. Die Mehrzahl der Zusatzmutationen betreffen sogenannte „chromatin modifier“-Gene, und für sie wurde ein ungünstiger prognostischer Einfluss nachgewiesen. Während die Rolle solcher zusätzlicher Mutationen für das Therapieansprechen bei der ET bisher noch ungeklärt ist, stellen sie jedoch Risikofaktoren für die Progression in eine Post-ET-MF dar [7]. Der Serumlevel der Laktatdehydrogenase (LDH) in der ET korreliert mit einer verkürzten Überlebensdauer und stellt somit einen leicht zu messenden Biomarker dar, anhand dessen die Myeloproliferation abgeschätzt werden kann [8]. Diesem Zusammenhang trägt nun die neue WHO-Klassifikation von 2016 Rechnung, nach der ein erhöhter LDH-Wert ein Minorkriterium für die Prä-PMF und somit ein differenzierendes Kriterium von der ET darstellt [9].

Diagnostik

Wie zuvor beschrieben, wird die ET häufig bei einer Routineuntersuchung des Blutbildes diagnostiziert. Der häufigste Grund für eine Erhöhung der Thrombozytenzahl ist eine reaktive (sekundäre) Thrombozytose, ausgelöst u. a. durch eine Infektion, chronische Entzündung, akute oder chronische Blutung, Eisenmangel oder Hämolyse. Daher stehen die Anamnese, die körperliche Untersuchung und Labortests zunächst im Vordergrund. Um eine hereditäre Thrombozytose ausschließen zu können, wird überprüft, ob es in der Familienanamnese Fälle von Thrombozytose oder aber einer anderen hämatologischen Erkrankung gab. Familiäre Thrombozytosen sind selten und zum Teil mit nicht-kanonischen Mutationen des Thrombopoietin-, MPL- oder JAK2-Gens assoziiert. ► Tabelle 1 fasst die aktuell gültigen Diagnosekriterien zusammen, welche durch die World Health Organization (WHO) 2016 für Tumorerkrankungen des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes überarbeitet wurden (Zusammenfassung für Myeloproliferative Neoplasien [1]).

Ab einer Thrombozytenzahl von $\geq 450 \times 10^9/L$ spricht man von einer Thrombozytose. Ein Differentialblutbild wird durchgeführt, um das Vorhandensein einer Leukozytose auszuschließen und der Eisenstatus wird überprüft (einschließlich des löslichen Transferrinrezeptors). Das Vorliegen einer chronischen myeloischen Leukämie (CML) wird durch quantitative Real-time (RT)-PCR oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)-Analyse auf das *BCR-ABL1*-Onkogen bzw. das Philadelphia-Chromosom ausgeschlossen. Der Nachweis der Treibermutationen (JAK2-, CALR- oder MPL-Mutationen) erfolgte bisher meist mittels Sanger-Sequenzierung. Mittlerweile wird hierzu immer häufiger eine Next Ge-

Hauptkriterien

1. Thrombozytenzahl $\geq 450 \times 10^9/L$
2. Knochenmarkbiopsie zeigt Proliferation der megakaryozytären Zelllinie (Megakaryozyten sind vergrößert und weisen hyperlobulierten Zellkern auf). Keine signifikante Linksverschiebung der Granulopoese oder Erythropoese und selten eine geringe Zunahme (Grad 1) der Retikulinfasern.
3. WHO-Kriterien für eine BCR-ABL1-positive chronisch myeloische Leukämie, Polyzythämia vera (PV), primäre Myelofibrose (PMF) oder andere myeloische Neoplasien sind nicht erfüllt.
4. Nachweis einer Treibermutation im *JAK2*-, *CALR*- oder *MPL*-Gen

Nebenkriterien

Kein Hinweis auf reaktive Thrombozytose oder Nachweis eines klonalen Markers

Tab. 1: WHO-Diagnosekriterien der Essentiellen Thrombozythämie (ET) 2016 [9].

neration Sequencing (NGS)-Methode durchgeführt. Dies hat den zusätzlichen Vorteil der quantitativen Analyse. Durch die typischerweise angewendeten NGS-Panels werden außerdem die Gene mit den häufigsten zusätzlichen Mutationen abgedeckt, wodurch eine verbesserte Risikostratifizierung möglich ist [10, 11]. Um die Diagnose der ET zu stellen, muss laut WHO-Klassifikation der MPN eine CML, PV, PMF, ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und andere myeloische Neoplasien ausgeschlossen werden. Diagnose-Nebenkriterien sind im Falle einer triplen negativen ET entweder klonale Marker, wie ein abnormaler Karyotyp, oder der Ausschluss einer reaktiven Thrombozytose.

Eines der Hauptkriterien der ET ist die verstärkte Proliferation von megakaryozytären Zellen, die anhand einer Knochenmarkbiopsie bestätigt werden muss. Charakteristisch ist hier eine Vermehrung und Vergrößerung der reifen Megakaryozyten mit hyperlobulierten Zellkernen (sogenannte „staghorn“-like = Hirschgeweih-förmige Megakaryozytenkerne). Selten ist eine Linksverschiebung der neutrophilen Granulopoese oder Erythropoese und sehr selten eine Vermehrung der Retikulinfasern (maximal Grad 1), als Zeichen einer leichtgradigen Fibrose, nachweisbar. Sollte eine verstärkte Granulopoese oder Myelo-

fibrose sichtbar sein, muss alternativ eine PV oder PMF in Betracht gezogen werden. Obwohl die Knochenmarkbiopsie von besonderer Wichtigkeit für die Diagnose ist, gibt es häufig Schwierigkeiten bei der Unterscheidung der einzelnen MPN-Entitäten. Die Unterscheidung zwischen Prä-PMF und ET ist zu Beginn oft schwierig, kann aber entscheidenden Einfluss auf die Progression in eine offene Myelofibrose, die Ausbildung einer Blastenkrise und die Wahl der Therapie und das Überleben haben. Ebenso verhält es sich bei einer „maskierten“ PV, die fälschlicherweise für eine ET gehalten werden kann. Dies kann zur Folge haben, dass notwendige Aderlässe nicht in Betracht gezogen werden [12].

Die Identifikation spezifischer morphologischer Charakteristika in histologischen Färbungen ist nicht trivial, und die Reproduzierbarkeit hängt stark von dem untersuchenden Hämatopathologen ab. Es wurde gezeigt, dass das Übereinstimmungsniveau in unterschiedlichen Studien zwischen 49–100 % schwanken kann [13]. Barbui und Kollegen zählen in ihrem Übersichtsartikel zu den WHO-Kriterien von 2016 für Myeloproliferative Neoplasien fünf entscheidende Probleme auf, die die Reproduzierbarkeit der histologischen Auswertung negativ beeinflussen können [1]. Unter anderem wird die

Qualität der Biopsien allgemein und Artefakte bei der Färbung für Bestimmung des Fibrosegrades, aber auch die notwendige altersabhängige Anpassung der für die Untersuchung der hämatopoetischen Zellularität genannt. Diese Faktoren und die Erfahrung des Pathologen können die Diagnose maßgeblich beeinflussen. Tatsächlich wurde in einer groß angelegten Studie mit 579 Biopsien und Pathologen aus mehreren Ländern nur eine Gesamtübereinstimmung von 55,8 % (Spanne von 33–100 %) festgestellt [14].

Trotz dieser Limitationen bei der Reproduktion der histologischen Charakteristika ist die Histopathologie unverzichtbar. Der MDS/MPN-Subtyp mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (MDS/MPN-RS-T) kann einer ET sehr ähneln. Zwar hat ein Großteil dieser Patienten eine Kombination einer Treibermutation (JAK2, CALR oder MPL) und einer Mutation im SF3B1-Gen, jedoch ist die Diagnosestellung aufgrund dieser genetischen Marker nicht ausreichend. Eine Knochenmarkbiopsie und die Perls- sowie Gomori-Färbung ermöglichen die Unterscheidung einer ET von einem MDS bzw. einer MDS/MPN-RS-T. Es kann erwartet werden, dass molekulare Analysen und neuartige Biomarker die Histopathologie entscheidend ergänzen, aber nicht völlig verdrängen.

Risiko-Stratifizierung der ET

Drei Risikofaktoren für eine Thrombose ermöglichen die Einteilung der ET-Patienten in vier Risikogruppen, welche dann über die mögliche Therapie entscheiden. „Weniger ist manchmal mehr“, und dies gilt auch für die Therapie der ET, bei der für viele Patienten die „Watchful Waiting“-Strategie indiziert ist und empfohlen wird. Hintergrund dessen ist, dass 1.) keines der zugelassenen oder off-label eingesetzten



© Tatiana Shepeleva – stock.adobe.com

Medikamente eine nachgewiesene krankheitsverändernde Wirkung haben, 2.) relevante unerwünschte Wirkungen für alle potentiellen Medikamente in Betracht gezogen werden müssen, und 3.) nur wenige prospektive Daten sowohl für die Risikoeinteilung als auch für die Differentialtherapie existieren. Aus dieser Überlegung heraus werden derzeit in Deutschland drei therapeutisch relevante Risikogruppen für Patienten mit ET unterschieden: Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko. Hierbei wird ein Niedrigrisiko definiert durch ein Alter ≤ 60 Jahren, die Abwesenheit von stattgefundenen thromboembolischen und schweren hämorrhagischen Ereignissen und eine Thrombozytenzahl $\leq 1.500/\text{nl}$. Ein Intermediärrisiko ist durch die Anwesenheit anderer vaskulärer Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, positive Thrombophilie marker) definiert. Ein Hochrisiko schließlich ist durch mindestens eines der drei folgenden Kriterien definiert: Alter ab 60 Jahren, die Anwesenheit von stattgefundenen thromboembolischen und schweren hämorrhagischen Ereignissen und eine Thrombozytenzahl $> 1.500/\text{nl}$.

Neben dieser konventionellen Risikoeinteilung wurde kürzlich eine neue Risikoeinteilung, berechnet nach dem „IPSET-thrombosis Score“ (IPSET: *International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia*), publiziert [15]. Die Risikofaktoren und die daraus resultierenden Fragen sind im Folgenden genannt:

1. Gab es thrombotische Zwischenfälle in der Vergangenheit (2 Punkte)?
2. Liegt eine JAK2-Mutation vor (2 Punkte)? Obwohl CALR-Mutationen in der ET zu einer extrem hohen Thrombozytenzahl führen können, war das Thrombose-Risiko im Vergleich zu JAK2- und MPL-Mutationen gering, so dass mutiertes CALR nicht als Risikofaktor für Thrombosen bei der ET gezählt wird.
3. Ist der Patient > 60 Jahre alt (1 Punkt)?
4. Liegen kardiovaskuläre Risikofaktoren vor (1 Punkt)?

Die Risikogruppen trennen sich nun wie folgt auf:

1. „niedriges Risiko“ (0–1 Punkte)
2. „intermediäres Risiko“ (2 Punkte)
3. „hohes Risiko“ (≥ 3 Punkte).

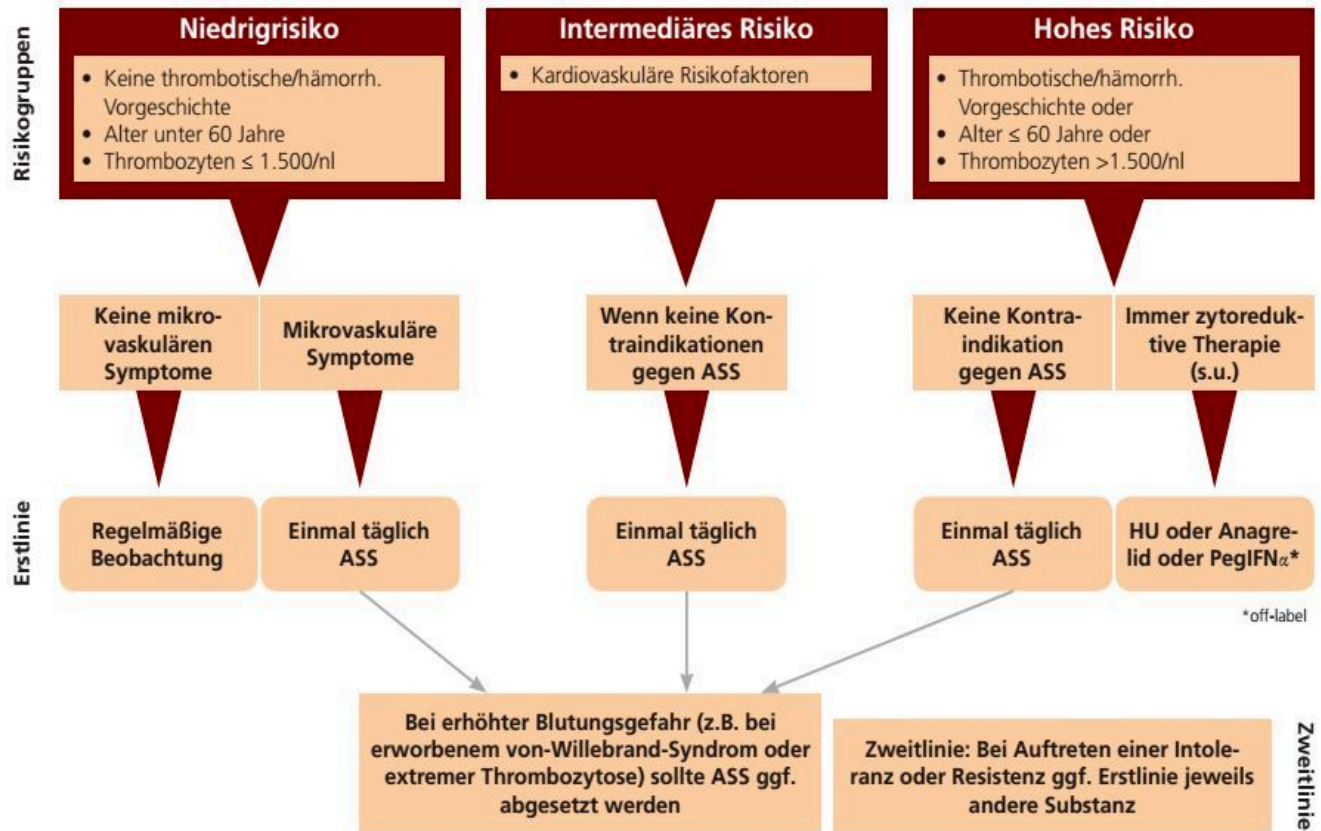


Abb. 1: Behandlungsstrategie der Essentiellen Thrombozythämie.

Patienten mit einem Niedrigrisiko-IPSET-thrombosis-Score (41 % aller Patienten) haben ein thrombosefreies Überleben von 87 % nach 15 Jahren, Patienten mit Hochrisiko (12 % der Patienten) ein thrombosefreies Überleben von 50 %. Die Patienten mit intermediärem Risiko liegen dazwischen. Der IPSET-thrombosis-Score hat sich bisher in Deutschland noch nicht durchgesetzt.

Da Rauchen den Status einer chronischen Entzündung aufrecht erhält, oxidativen Stress verursacht und mit Leukozytose assoziiert ist, gilt es als Risikofaktor für eine Thrombose, und es wird daher dazu geraten, das Rauchen einzustellen [16]. Zudem sollten Adipositas und Bluthochdruck behandelt werden. Eine Zusammenfassung der Behandlungsstrategien in den jeweiligen Risikogruppen ist in ► Abbildung 1 zu finden.

Therapie der ET

Patienten mit Niedrigrisiko-ET werden mittels „Watchful Waiting“ beobachtet. Nur im Falle von mikrovaskulären Störungen (z. B. Erythromelalgie) wird in dieser Risikogruppe mit Acetylsalicylsäure (ASS 100 mg täglich) behandelt. Patienten mit Intermediär-Risiko sollten auch in Abwesenheit von mikrovaskulären Symptomen mit ASS behandelt werden, auch wenn hierfür keine prospektiven randomisierten Studien vorliegen. Bei extremer Thrombozytose ($\geq 1.000/nl$) kann es zum Auftreten eines erworbenen von-Willebrand-Syndroms (AVWS) kommen. In diesem Falle oder bei relevanten Blutungen wird von einer ASS-Gabe abgeraten. Da gezeigt werden konnte, dass die Thromboxan-A₂-Synthese bei der ET bei einmal täglicher ASS-Gabe oft nur unzureichend gehemmt wird [17], wird derzeit für spezielle

Fälle eine zweimalige Dosis diskutiert. Klinische Studien zur Belegung dieses Vorgehens fehlen jedoch zum aktuellen Zeitpunkt.

Das Vorliegen einer JAK2-V617F-Punktmutation ist mit einem höheren Thromboserisiko assoziiert, dies allein hat jedoch nach den aktuellen Empfehlungen der DGHO noch keine therapeutische Konsequenz.

Für Patienten mit Hochrisiko-ET wird zusätzlich zu ASS eine zytoreduktive Therapie empfohlen (► Abb. 1). Hierfür sind derzeit Hydroxyurea und Anagrelid empfohlen und zugelassen. Ebenfalls empfohlen, insbesondere bei jüngeren Patienten, wird pegyliertes Interferon-alpha (pegIFN α), allerdings ist dieses für die ET-Therapie nicht zugelassen. PegIFN α wird auch im Falle einer Schwangerschaft für Patienten mit Hochrisiko-ET empfohlen [18].

Literatur:

1. Barbui T et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J* 2018 Feb 9; 8(2): 15
2. Vainchenker W and Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017 Feb 9; 129(6): 667–679
3. Barbui T et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J* 2015 Nov 27; 5: e369
4. Cerquozzi S and Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J* 2015 Nov 13; 5: e366
5. Mina AA and Stein B. Next-Generation Sequencing in Myeloproliferative Neoplasms: Is This Indicated in All Patients? *Curr Hematol Malig Rep* 2019 Jun; 14(3): 137–144
6. Tefferi A et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv* 2016 Nov 22; 1(1): 21–30
7. Tefferi, Vannucchi AM and Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018 Jan 10; 8(1): 2
8. Mudireddy M et al. The prognostic relevance of serum lactate dehydrogenase and mild bone marrow reticulin fibrosis in essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2017 May; 92(5): 454–459
9. Arber DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 May 19; 127(20): 2391–405
10. Kirschner MMJ et al. Dissecting Genomic Aberrations in Myeloproliferative Neoplasms by Multiplex-PCR and Next Generation Sequencing. *PLoS One* 2015 Apr 20; 10(4): e0123476
11. Czech J et al. JAK2V617F but not CALR mutations confer increased molecular responses to interferon-alpha via JAK1/STAT1 activation. *Leukemia* 2019 Apr; 33(4): 995–1010
12. Barbui T et al. Discriminating between essential thrombocythemia and masked polycythemia vera in JAK2 mutated patients. *Am J Hematol* 2014 Jun; 89(6): 588–90
13. Madelung AB et al. WHO classification 2008 of myeloproliferative neoplasms: a workshop learning effect – the Danish experience. *APMIS* 2015 Sep; 123(9): 787–92
14. Pozdnyakova O, Rodig S, Bhandarkar S, Wu K, Thiele J and Hasserjian R. The

Zusammenfassung

Die Essentielle Thrombozythämie (ET) ist eine indolente, chronische Erkrankung, die zur Gruppe der Philadelphia-Chromosom-negativen Myeloproliferativen Neoplasien (Ph-neg MPN) gehört. Auch wenn bisher keine kurative Behandlung der ET entwickelt wurde, haben Patienten mit ET epidemiologischen Studien zufolge eine beinahe normale Lebenserwartung. Es können jedoch kardiovaskuläre Komplikationen in Form von Thrombosen und Blutungen auftreten. Da diese abhängig von spezifischen Risikofaktoren (Alter über 60 Jahre, stattgehabtes thromboembolisches/hämorrhagisches Ereignis und/oder Thrombozyten über 1.500/nl) sind, erfolgt die Therapie der ET risikoadaptiert. Patienten mit niedrigem Risiko sollten mittels „Watchful Waiting“ verlaufsbeobachtet werden, ET-Patienten mit mittlerem Risiko (hohes familiäres und/oder eigenes kardiovaskuläres Risiko) sollten Aspirin erhalten. Bei ET-Patienten mit hohem Risiko wird eine zytoreduktive Therapie empfohlen, hierfür sind Hydroxyurea und Anagrelid zugelassen. Als Alternativen kommen weitere Medikamente in Frage. Selten kann es zu einer Progression in eine Post-ET-Myelofibrose oder in eine akute Leukämie kommen.

Schlüsselwörter:

Essentielle Thrombozythämie – Myeloproliferative Neoplasien – Risikofaktoren – Therapie – Progression

- importance of central pathology review in international trials: a comparison of local versus central bone marrow reticulin grading. *Leukemia* 2015 Jan; 29(1): 241–4
15. Barbui T et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012 Dec 20; 120(26): 5128–33
 16. Hasselbalch HC. Smoking as a contributing factor for development of polycythemia vera and related neoplasms. *Leuk Res* 2015 Sep 9. pii: S0145-2126(15)30373-8
 17. Dillinger JG, Sideris G, Henry P, Bal dit Sollier C, Ronez E and Drouet L. Twice daily aspirin to improve biological aspirin efficacy in patients with essential thrombocythemia. *Thromb Res* 2012 Jan; 129(1): 91–4
 18. Petrides PE, Baerlocher GM, Döhner K, Gisslinger H, Griesshammer M, Koschmieder S, Lengerfelder E. Essentielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET). *Onkopedia Guidelines, ICD-10: D47.3*, 2018. Letzter Zugriff am 29.11.2019; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/essentielle-oder-primäre-thrombozythaemie-et/@@guideline/html/index.html>

Korrespondenzadresse:

Dr. rer. nat. Nicolas Chatain
Prof. Dr. med. Steffen Koschmieder
Klinik für Hämatologie, Onkologie,
Hämostaseologie und
Stammzelltransplantation
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
nchatain@ukaachen.de
skoschmieder@ukaachen.de

Dr.
Nicolas Chatain



Prof. Dr. Steffen
Koschmieder

