

Myeloproliferative Syndrome: Polycythaemia vera, essentielle Thrombozythämie, Osteomyelofibrose

Axel Rüfer^a, Andreas Tobler^b, André Tichelli^c, Walter A. Wuillemin^a



Einleitung

Die myeloproliferativen Syndrome (MPS) sind klonale hämatopoetische Stammzellerkrankungen, die sich durch eine Proliferation der granulozytären, der erythroiden und der megakaryozytären Zellreihen – entweder einzeln oder in Kombination – im Knochenmark auszeichnen. Dies resultiert in einer Leukozytose, Erythrozytose und/oder Thrombozytose im peripheren Blut. Ein weiteres Charakteristikum sind die Hepato- und Splenomegalie sowie eine unterschiedlich stark ausgeprägte Tendenz zur Fibrosierung des Knochenmarks. Die MPS werden in Polycythaemia vera (PV), essentielle Thrombozythämie (ET), Osteomyelofibrose (OMF) und chronische myeloische Leukämie (CML) unterteilt. Bei der CML erlaubt der Nachweis eines BCR-ABL-Fusionsgens eine eindeutige Diagnose. Somit unterscheidet sich diese Erkrankung von den anderen MPS.

Der vorliegende Artikel hat zum Ziel, Klinik, Diagnose, Differentialdiagnosen, Therapie, Verlauf und Prognose von PV, ET und OMF darzustellen. Ein separater Artikel wird später die CML behandeln.

Klinische Symptome und Manifestationen

Die klinischen Symptome von PV, ET und OMF sind mannigfaltig; ein gemeinsames klinisches Leitsymptom fehlt. Sie werden in allgemeine Symptome der Grundkrankheit sowie in vaskuläre Komplikationen unterteilt. Der Verdacht auf das Vorliegen einer dieser Erkrankungen ergibt sich beim Auftreten folgender Symptome (Tab. 1). Diese sollten zu weiteren Abklärungen führen.

Bei der PV kann ein hoher Hämatokrit zu neurologischen Symptomen wie Vertigo, Tinnitus, Kopfschmerzen und Sehstörungen führen. Pruritus ist häufig und kommt in ca. 25% der Patienten vor; typischerweise kann dieser

durch warmes Wasser ausgelöst werden. Auch sind eine erhöhte Erythrozytenmasse und ein erhöhtes Plasmavolumen an der Entstehung einer systolischen Hypertonie mitbeteiligt. Eine Hyperurikämie mit sekundärer Gicht und Uratsteinen ist möglich.

Sowohl bei der PV als auch bei der ET können venöse und arterielle Thromboembolien Initialsymptom sein. Intraabdominale Thrombosen wie das Budd-Chiari-Syndrom sowie mesenterische und splenische Thrombosen sind häufig und können vor einer manifesten PV oder ET auftreten. Thrombotische Komplikationen, vor allem Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ischämien und venöse Thromboembolien, sind die häufigsten Todesursachen. Mikrozirkulationsstörungen führen typischerweise zu einer Erythromelalgie, Livedo reticularis oder digitaler Ischämie.

Erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen sowie eine erworbene Verminderung der hochmolekularen von-Willebrand-Faktor-Moleküle bei PV und ET können auch bei einer Thrombozytose zu Blutungen führen. Diese hämorrhagischen Komplikationen sind seltener letal (<3%) als thrombotische [1].

Eine palpable Splenomegalie ist häufig eine Erstmanifestation myeloproliferativer Syndrome, wobei ca. zwei Drittel der Patienten mit PV und ca. ein Drittel der Patienten mit ET eine – oftmals nur ultrasonographisch dokumentierbare – Splenomegalie bei Diagnosestellung haben. Bei der OMF ist eine ausgeprägte Splenomegalie in der Mehrzahl der Patienten bei Diagnosestellung vorhanden, sie wird durch die extramedulläre Blutbildung verursacht. Letztere kann auch zu einer Hepatomegalie und Lymphadenopathie führen oder in den Schleimhäuten auftreten sowie Pleura oder Peritoneum befallen, was zu Pleuraerguss oder Aszites führt. Weitere Manifestationen sind ein pneumonieähnliches Krankheitsbild bei Befall der Lunge oder eine Rückenmark- und Nervenwurzelkompression bedingt durch eine Mitbeteiligung des Paraspinal- und Epiduralraums.

^a Abteilung für Hämatologie, Medizinische Klinik, Kantonsspital Luzern

^b Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital/Universitätsspital, Bern

^c Abteilung für Hämatologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital Basel

Korrespondenz:
PD Dr. med. Walter A. Wuillemin
Abteilung für Hämatologie
Kantonsspital
CH-6000 Luzern

walter.wuillemin@KSL.ch

Tabelle 1. Klinische Symptome myeloproliferativer Erkrankungen.

| |
|--|
| Neurologische Symptome |
| Vertigo, Tinnitus, Kopfschmerzen, Sehstörungen |
| Pruritus |
| Systolische Hypertonie |
| Hyperurikämie |
| Venöse und arterielle Thrombosen |
| Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, intraabdominal (Budd-Chiari-Syndrom, Pfortader- und Milzvenenthrombose), Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ischämien, digitale Ischämien |
| Hautsymptome |
| Erythromelalgie, Livedo reticularis |
| Blutungen |
| Epistaxis, gastrointestinale Blutungen |
| Organomegalie |
| Splenomegalie, Hepatomegalie |
| B-Symptome |
| Fieber, Nachtschweiss, Gewichtsverlust >10 kg in 6 Monaten |

Abbildung 1.
Blutbild bei Polycythaemia vera.
Erythrozyten mit Aniso- und Poikilozytose, mikrozytär, hypochrom. Thrombozyten mit deutlicher Anisozytose und hypogranulären Formen.

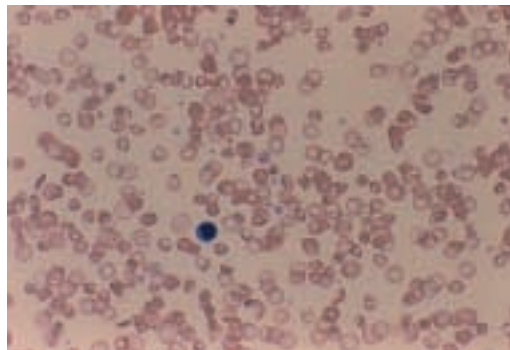
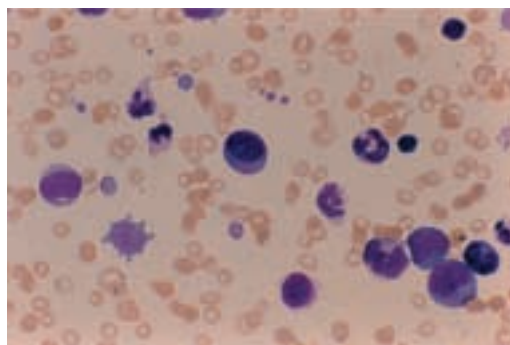


Abbildung 2.
Blutbild bei Osteomyelofibrose.
Leukoerythroblastäres Blutbild mit deutlichen Dysmorphien in den Neutrophilen (Kernpyknose, Hypogranulation) und Thrombozyten (agranuläre Riesenthrombozyten mit Zytoplasmaausstülpungen) und vereinzelt Tränenformen.



Die deutliche Splenomegalie, wie sie vorwiegend bei der OMF vorkommt und bei der die Milz oft bis in das kleine Becken reicht, kann ein abdominales Druck- und ein vorzeitiges Sättigungsgefühl verursachen; schmerzhafte Episoden können bei Milzinfarkten und einer Perisplenitis auftreten. Nicht selten entwickelt sich dann eine portale Hypertonie mit Aszites und Ösophagusvarizenblutung, verursacht ent-

weder durch den erhöhten portalen Blutfluss bei Splenomegalie oder einer intrahepatischen thrombotischen Obliteration der kleinen portalen Venen. Die Patienten klagen vor allem im fortgeschrittenen Stadium über B-Symptome.

Laboruntersuchungen in der Hausarztpraxis

Bei klinischem Verdacht auf ein MPS soll beim Hausarzt eine Beurteilung des Blutbildes erfolgen.

Bei der Polycythaemia vera ist eine Erhöhung des Hämoglobins auf >185 g/l bei Männern und >165 g/l bei Frauen, eine Erhöhung des Hämatokrits sowie der Erythrozytenzahl bei gleichzeitig tiefnormalem oder erniedrigtem MCV typisch. In zwei Dritteln der Patienten mit einer PV kommt es zu einer Leukozytose >12 G/l. Ungefähr die Hälfte der Patienten zeigt eine Thrombozytose >400 G/l. Im *Blutausstrich* (Abb. 1) sind die Erythrozyten morphologisch meist normal; liegt ein sekundärer Eisenmangel vor, sind sie mikrozytär und hypochrom. Die allenfalls auftretende Leukozytose ist eine Neutrophilie, häufig besteht eine leichte Basophilie und Eosinophilie und einzelne myeloische Vorstufen können erkennbar sein. Die Thrombozyten sind anisozytär mit Auftreten von Riesenformen und atypischer Granulation (Hyper- und Hypogranulation). Ein leukoerythroblastäres Blutbild mit Tränenformen der Erythrozyten findet sich erst im fortgeschrittenen Stadium einer PV mit zunehmender Knochenmarkfibrose.

Bei der essentiellen Thrombozythämie liegt definitionsgemäss eine persistierende Thrombozytose >600 G/l vor. Ungefähr die Hälfte der Patienten mit einer ET zeigen eine Leukozytose. Das Hämoglobin ist meist normal oder leicht vermindert. Im *Blutausstrich* sind die Plättchen stark anisozytär mit Riesenthrombozyten, die Granulation ist atypisch, selten werden Megakaryozytenkernreste ausgeschwemmt. Die Erythrozytenmorphologie ist kaum gestört. Im zellreichen Stadium einer Osteomyelofibrose sind die Blutbildveränderungen häufig unspezifisch. Es besteht meistens eine Thrombozytose und Leukozytose mit normalem oder nur geringgradig erniedrigtem Hämoglobin. Im fortgeschrittenen Stadium entwickelt sich progressiv eine Zytopenie mit zunehmend Zeichen der extramedullären Blutbildung. Aufgrund der ineffektiven Hämatopoese mit Hämolyse ist die LDH oft deutlich erhöht. Im *Blutausstrich* zeigt sich ein leukoerythroblastäres Bild mit Ausschwemmung von myeloischen Vorstufen, häufig mit Dysmorphien, und von Erythroblasten, zum Teil mit Kernausstossung (Karyorrhexis). Tränenformen der Erythrozyten (Dacryocyten) sind typisch und wahrscheinlich Folge

der Knochenmarkfibrose oder möglicherweise der extramedullären Blutbildung. Letztere kann sich mit einer Polychromasie, basophiler Punktierung und Howell-Jolly-Körpern äussern. Wie bei PV und ET sind die Thrombozyten anisozytär mit Riesenformen und Megakaryozytenkernresten (Abb. 2).

Bei einem klinischen Verdacht auf ein MPS, allenfalls erhärtet durch diese initialen Laboruntersuchungen, ist eine weitergehende hämatologische Abklärung indiziert.

Polycythaemia vera

Diagnose

Die aktuellen WHO-Kriterien zur Diagnose einer PV sind in Tabelle 2 dargestellt.

Unter Polyzythämie versteht man definitionsgemäss eine Erhöhung der Hämoglobinkonzentration über die obere Grenze des Normbereichs für Alter und Geschlecht des Patienten. Das Ziel der Abklärung einer Polyzythämie ist, eine relative von einer absoluten Polyzythämie abzugrenzen, und bei einer absoluten Poly-

zythämie eine primäre Erkrankung, die Polycythaemia vera, von reaktiven, sekundären Veränderungen zu unterscheiden.

Neben der Blutbilduntersuchung sollte das Ferritin bestimmt werden. Erniedrigte Ferritinspiegel sind häufig, sowohl bedingt durch okkulte Blutungen als auch durch einen gesteigerten Eisenbedarf bei gesteigerter Erythropoese. Eine arterielle Blutgasanalyse sollte zum Ausschluss sekundärer Erythrozytosen durchgeführt werden. Dabei wird eine Sauerstoffsättigung <92% als ursächlich für eine hypoxisch bedingte absolute Erythrozytose angenommen. Bei Rauchern ist das Kohlenmonoxid-Hämoglobin (COHb) erhöht, welches einen zusätzlichen erythropoetischen Stimulus bei Patienten mit hypoxischen Lungenerkrankungen darstellt und meist per se kein Grund für eine absolute Erythrozytose ist. Beim Verdacht auf eine hypoxische Genese der Erythrozytose wird ein Thoraxröntgen, eine Echokardiographie sowie eine Lungenfunktionstestung empfohlen. Zudem erlaubt die Messung des p_{50} den Ausschluss einer – seltenen – Hämoglobinvariante mit erhöhter Sauerstoffaffinität und eines kongenitalen 2,3-Diphosphoglyzerat (DPG)-Mangels.

Der Erythropoetin-Serumspiegel ist bei einer PV tiefnormal oder vermindert, allerdings trifft das auch für die idiopathische Erythrozytose zu. Tumoren mit übermässiger Erythropoetinproduktion sowie eine kongenitale autonome erhöhte Erythropoetinproduktion können so als Ursache einer primären Erythrozytose ausgeschlossen werden.

Ein Abdomenultraschall ist zur Diagnose einer PV essentiell. Dadurch kann eine klinisch nicht palpable Splenomegalie entdeckt werden, zudem sollten Nieren und Leber sonographisch dargestellt und Kreatinin und Leberenzyme bestimmt werden. Insbesondere Nieren- und Leberzellkarzinome können durch eine inadäquate Erythropoetinzunahme zu einer absoluten Erythrozytose führen.

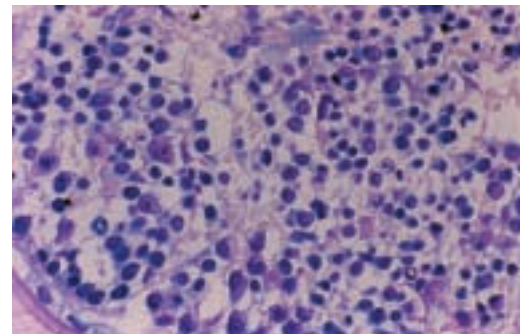
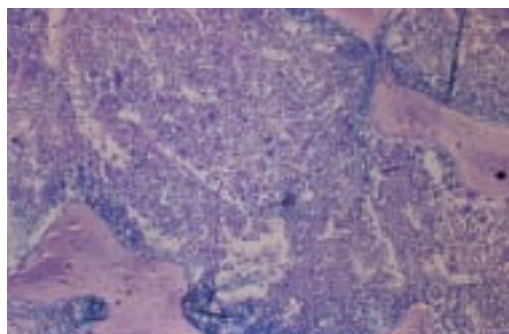
Die Durchführung von Stammzellkulturen aus dem peripheren Blut eignet sich als guter Test zur Diagnose einer PV. Ein signifikantes Spontanwachstum der roten Vorläuferzellen ohne

Tabelle 2. WHO-Kriterien für die Diagnose einer Polycythaemia vera.

| | |
|---|---|
| A1 | Erhöhung des gemessenen Erythrozytenvolumens >25% über den errechneten Normwert des Patienten; oder Hb >185 g/l bei Männern bzw. 165 g/l bei Frauen |
| A2 | Keine sekundäre Erythrozytose |
| A3 | Splenomegalie |
| A4 | Klonale zytogenetische Anomalie ausser dem Philadelphia-Chromosom oder dem BCR-ABL-Fusionsgen |
| A5 | Endogenes Erythrozytenkoloniewachstum <i>in vitro</i> |
| B1 | Thrombozytose >400 G/l |
| B2 | Leukozyten >12 G/l |
| B3 | Knochenmarkbiopsie mit Steigerung aller drei Zellreihen (vorwiegend erythrozytäre und megakaryozytäre Proliferation) |
| B4 | Erythropoietin vermindert |
| Diagnose einer PV wenn | |
| A1 + A2 und ein weiteres Kriterium der Kategorie A oder | |
| A1 + A2 und zwei Kriterien der Kategorie B | |

Abbildung 3.

Histologie bei Polycythaemia vera. Hyperzelluläres Knochenmark mit Steigerung von Erythro-, Myelo- und Megakaryopoese, letztere mit Aggregatbildung und Riesenmegakaryozyten. Das Fettgewebe ist fast vollständig durch die abnorm proliferierende Hämatopoese ersetzt. In der Detailsicht erkennt man die prominente Erythropoese.



Zugabe von Erythropoetin hat einen positiv prädiktiven Wert für die Diagnose einer PV von nahezu 100%. Bei fehlendem Spontanwachstum spricht das Resultat gegen das Vorliegen einer PV, es schliesst diese Diagnose aber nicht aus (ca. 10% falsch negative Resultate) [2]. Bei einem positiven Testresultat können so weitere Abklärungen vermieden werden.

Die gesteigerte Erythrozytenmasse ist eine *conditio sine qua non* einer PV. Sie dient zur Unterscheidung von einer Pseudoerythrozytose oder relativen Polyglobulie (auch Stresserythrozytose oder Gaisböck-Syndrom genannt), bei welcher das verminderte Plasmavolumen mit jedoch normaler Erythrozytenmasse zu einem erhöhten Hämatokrit und Hämoglobinswert führt, aber keine echte Polyglobulie ist. Entsprechend den WHO-Kriterien ist jedoch auch ein Hämoglobin bei Männern >185 g/l und bei Frauen >165 g/l ein Hauptkriterium zur Diagnose einer PV, wobei reaktive, sekundäre Veränderungen ausgeschlossen sein müssen. Liegt das Hämoglobin ≤ 185 g/l beim Mann und ≤ 165 g/l bei der Frau, ist eine echte Polyglobulie nicht ausgeschlossen. Eine Bestimmung der Erythrozytenmasse ist dann indiziert. Bei einem Hämoglobin <130 g/l ist eine Polyglobulie sehr unwahrscheinlich, es kann daher auf die Bestimmung der Erythrozytenmasse verzichtet werden.

Eine Knochenmarkuntersuchung (Abb. 3) gehört nicht zu den Hauptpfeilern für die Diagnose einer PV. Gewisse Zentren empfehlen jedoch deren Durchführung bei Patienten mit hohem Verdacht auf eine PV.

Zum jetzigen Zeitpunkt existiert kein klinisch brauchbarer klonaler Marker. Jedoch sollte eine CML molekulargenetisch ausgeschlossen werden (Ausschluss eines BCR-ABL-Fusionstranskripts mit multiplex RT-PCR).

Differentialdiagnosen

In Tabelle 3 sind die Differentialdiagnosen aufgelistet.

Therapie

Ziel der Therapie ist es, primär das Risiko thrombotischer Komplikationen zu minimieren und weiter die Progression in eine Knochenmarkfibrose oder eine leukämische Transformation zu verhindern. Thrombotische Komplikationen werden vorwiegend durch die Erythrozytose verursacht, so dass nach Diagnosestellung eine Aderlasstherapie mit einem Ziel-Hämatokrit von <0,45 eingeleitet werden muss. Konsequenz der Aderlasstherapie ist die Induktion eines (erwünschten) Eisenmangels, welcher eine akzelerierte Reexpansion des Erythrozytenvolumens verhindert. Der Einsatz von Azetylsalizylsäure (Aspirin®) zur Primärprophylaxe thromboembolischer Komplikationen ist umstritten. Bei asymptomatischen Patienten ist der prophylaktische Nutzen nicht belegt. Andererseits ist bei fehlender hämorrhagischer Diathese auch nichts gegen die Gabe von 100 mg Aspirin® täglich einzuwenden, insbesondere bei älteren Patienten mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren. Dem ist das erhöhte Risiko von PV-Patienten für peptische Ulzera entgegenzusetzen. Für die Therapie der unter Umständen äusserst schmerzhaften Erythromelalgie ist Aspirin® oder ein anderer nicht-steroidaler Entzündungshemmer das Mittel der Wahl.

Während die Phlebotomie als primäre therapeutische Intervention akzeptiert ist, sind die Notwendigkeit und die Art einer myelosuppressiven Therapie umstritten. Die Leukozytose per se ist bei der PV selten stark ausgeprägt und bedarf in der Regel keiner Therapie. Der Nutzen einer Normalisierung der Thrombozytenzahl und der dadurch möglicherweise verbundenen Senkung des Thromboserisikos ist schlecht belegt und rechtfertigt bei asymptomatischen Patienten die Therapie mit Zytostatika nicht. Hingegen ist in Analogie zur ET ein Alter über 60 Jahre oder eine Vorgeschichte einer thromboembolischen Komplikation mit einem erhöhten Risiko einer thromboembolischen Komplikation verbunden. Bei diesen Patienten sollte die erhöhte Thrombozytenzahl mittels zytoreduktiver Behandlung korrigiert werden. Möglicherweise kann durch eine myelosuppressive Therapie der Übergang in eine Knochenmarkfibrose verzögert werden. Es konnte gezeigt werden, dass ^{32}P und Busulfan (Myleran®) thrombotische Komplikationen

Tabelle 3. Differentialdiagnose der absoluten Erythrozytose.

Primäre Erythrozytose

kongenital

Mutation des Erythropoetinrezeptors

erworben

Polycythaemia vera

Sekundäre Erythrozytose

kongenital

Hämoglobinvariante mit erhöhter Sauerstoffaffinität

autonome erhöhte Erythropoetinproduktion

erworben

Arterielle Hypoxie: zyanotisches Herzvitium, chronische Lungenerkrankung, Höhe, Rauchen

Nierenerkrankungen: Tumor, Zysten, Hydronephrose, Nierenarterienstenose, Nierentransplantation

Lebererkrankungen: Hepatom, Zirrhose, Hepatitis

Tumorerkrankungen: Nebennierentumor, Bronchialkarzinom, zerebelläres Hämangioblastom, Androgene

Idiopathische Erythrozytose

reduzieren und den Übergang in eine Knochenmarkfibrose verzögern können. Aufgrund ihres leukämogenen Risikos sollten diese Therapien jedoch nur in Ausnahmesituationen und bei Patienten >70 Jahre angewendet werden. Hydroxyurea (Litalir®) ist die Therapie der Wahl zur Behandlung der Thrombozytose. Das Medikament wird meistens gut toleriert und ist einfach zu steuern. Es hemmt die Ribonukleotidreduktase und damit die DNS-Synthese. Hydroxyurea reduziert Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten, verursacht eine Makrozytose und führt zu einer Reduktion der Milzgrösse. Das Medikament muss täglich eingenommen und die Dosierung individuell angepasst werden. Das leukämogene Risiko ist möglicherweise gegenüber einer alleinigen Aderlasstherapie leicht erhöht. Daher sollte bei jüngeren Patienten der Einsatz von Interferon- α oder Anagrelid (s. unten) erwogen werden. Allerdings gibt es keine grösseren kontrollierten Studien, welche die Wirksamkeit von Interferon- α belegen. Interferon- α führt in ungefähr zwei Dritteln der Patienten mit PV zu einem Hämatokrit <0,45 L/L, zur Reduktion der Milzgrösse und Kontrolle der Thrombozytose [3]. Es ist das einzige myelosuppressive Medikament, welches zur Therapie der PV oder einer ET in der Schwangerschaft angewendet werden kann. Aufgrund von grippeähnlichen und anderen Nebenwirkungen wird Interferon- α von ca. einem Drittel der Patienten nicht toleriert. Interferon- α ist zudem für die Indikation PV nicht kassenpflichtig. Anagrelid (Xagrid®) inhibiert die zyklische Nukleotid-Phosphodiesterase und hemmt die Thrombozytenaggregation. Es führt zu einer Thrombozytenreduktion und wird daher zur Thrombozytenkontrolle bei PV und ET eingesetzt. Es ist vor allem bei jüngeren Patienten indiziert. Anagrelid hat keinen Einfluss auf die Leukozyten und die Milzgrösse und ersetzt auch die Aderlasstherapie nicht. Die Nebenwirkungen werden vorwiegend durch den vasodilatatorischen und positiv inotropen Effekt

hervorgerufen und umfassen Kopfschmerzen, Palpitationen, Flüssigkeitsretention und Arrhythmien. Die Langzeitbehandlung mit Anagrelid geht mit einer Hämoglobinverminderung einher.

Verlauf und Prognose

In ca. 10 bis 20% der Patienten mit einer PV kommt es zu einem Übergang in eine Knochenmarkfibrose mit progredienter und transfusionsbedürftiger Anämie sowie zunehmender Splenomegalie. Dies kann bis 25 Jahre nach Erstmanifestation der Erkrankung auftreten. In ca. 1 bis 10% der Patienten, abhängig von der Vorbehandlung, kommt es zu einer leukämischen Transformation, meist in eine akute myeloische Leukämie.

Essentielle Thrombozythämie

Diagnose

Die ET ist – wie auch die PV – eine klonale Erkrankung der multipotenten Stammzellen und führt zu einer Thrombozytose. Die Diagnose ist oft schwierig und basiert praktisch ausschliesslich auf Ausschlusskriterien. Häufig kann erst nach wiederholter Untersuchung und langzeitiger Beobachtung die definitive Diagnose gestellt werden. Die wichtigsten Positivkriterien sind eine persistierende Thrombozytose >600 G/l und die Knochenmarkuntersuchung. Diese zeigt eine höchstens leicht gesteigerte Zellularität mit abnorm proliferierender Megakaryopoese. Die übrigen diagnostischen Parameter sind Ausschlusskriterien.

Tabelle 4 zeigt die WHO-Kriterien der ET. Zunächst wird eine PV ausgeschlossen. Liegt ein Eisenmangel vor, muss dieser substituiert und eine nachfolgende Erhöhung des Erythrozytenvolumens ausgeschlossen werden. Eine CML muss molekular-biologisch mittels Bestimmung des BCR-ABL-Fusionstranskripts ausgeschlossen werden, ebenso die OMF oder ein myelodysplastisches Syndrom (z.B. Thrombozytose beim 5q-Syndrom). Eine der Schwierigkeiten der Diagnostik ist, eine sekundäre Thrombozytose sicher auszuschliessen. Das Vorliegen entzündlicher Parameter wie erhöhtes CRP oder Fibrinogen sprechen eher für eine reaktive Ursache.

Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch muss eine reaktive Thrombozytose, z.B. durch akute Blutungen, Entzündungen, Infektionen, maligne Erkrankungen, Eisenmangel oder nach Splenektomie, ausgeschlossen werden. Diese reaktiven Thrombozytosen gehen normalerweise nicht mit thrombotischen Komplikationen einher, wie sie typisch sind für die ET.

Tabelle 4. WHO-Kriterien für die Diagnose einer essentiellen Thrombozythämie.

1. Persistierende Thrombozytose >600 G/l
2. Knochenmarkbiopsie mit Proliferation der megakaryozytären Zellreihe mit Vermehrung grosser, reifer Megakaryozyten
3. Kein Hinweis für
 - eine Polycythaemia vera
 - eine chronische myeloische Leukämie
 - eine Osteomyelofibrose
 - ein myelodysplastisches Syndrom
 - eine reaktive Thrombozytose

Therapie

Während bei symptomatischen Patienten eine eindeutige Indikation für eine myelosuppressive und antithrombotische Therapie besteht, ist die Therapieindikation bei asymptomatischen Patienten umstritten. Gegen den Einsatz zytoreduktiver Medikamente sprechen ihr potentiell leukämogenes Risiko und der fehlende Nachweis, dass sie den Übergang einer ET in eine Knochenmarkfibrose verzögern. Eine Therapieentscheidung sollte daher das Risiko für thrombotische Komplikationen und den Grundsatz *prima non nocere* einbeziehen. Der Thrombozytenwert ist bei der Therapieentscheidung nicht hilfreich, da selbst bei normalen Thrombozyten thrombotische Komplikationen auftreten können. Eindeutige Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen sind Alter und Vorgeschichte einer thromboembolischen Komplikation. Hingegen treten Blutungskomplikationen häufiger bei Thrombozyten >1000 G/l auf.

Als «high-risk»-Patienten gelten somit Patienten >60 Jahre mit Thrombozyten >1000 G/l oder einer Thromboseanamnese oder mit Hinweisen für Ischämien, Diabetes mellitus oder Hypertonie. Diese Patienten sollten zytoreduktiv therapiert werden. Das Ziel sind Thrombozyten <400 G/l. Bei «low-risk»-Patienten, <40 Jahre und ohne Risikofaktoren, sollte eine zytoreduktive Therapie vermieden werden. Die verbleibenden Patienten gelten als «intermediate-risk» und die Therapieentscheidung ist von der individuellen Risiko/Nutzen-Einschätzung abhängig.

Als Standardtherapie zur Zytoreduktion gilt Hydroxyurea (Litalir®), dessen Effizienz bezüglich Reduktion thrombotischer Komplikationen bei Hochrisikopatienten nachgewiesen wurde [4]. Aufgrund des potentiellen leukämogenen Risikos von Hydroxyurea sollten bei jüngeren Patienten Anagrelid (Xagrid®) oder Interferon- α eingesetzt werden. Es konnte gezeigt werden, dass eine Thrombozytenkontrolle mit Anagrelid zu einer substantiellen Reduktion lebensgefährlicher thrombotischer Komplikationen führt. Auch mit Interferon- α kann in der Mehrzahl der Patienten eine Thrombozytenkontrolle

erreicht werden. Interferon- α ist jedoch auch für diese Indikation nicht kassenpflichtig.

Bei klinisch manifesten Störungen der Mikrozirkulation ist eine Hemmung der Thrombozytenaggregation absolut notwendig. Ansonsten kann Aspirin® in einer Dosis von 100 mg täglich allen Patienten ohne spezifische Kontraindikationen verabreicht werden. Allerdings gibt es keine prospektiven Studien, die das Risiko/Nutzen-Verhältnis von Aspirin® untersucht haben. Das Risiko von Blutungen ist bei Thrombozyten >1000 G/l erhöht und wird durch Aspirin® verstärkt. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass in einer Dosierung von 100 mg täglich Aspirin® sicher ist und potentiell thrombotische Komplikationen reduziert [5].

Verlauf und Prognose

Der Verlauf der ET ist möglicherweise indolenter als angenommen wurde und das Risiko einer leukämischen Transformation könnte auch die Konsequenz einer vorangegangenen myelosuppressiven Therapie sein [6]. Bei älteren Patienten scheint die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ursachen nur marginal erhöht zu sein im Vergleich zu einer altersentsprechenden Population. Daten zur mittleren Überlebenszeit jüngerer Patienten liegen noch nicht vor. Ein Übergang in eine OMF ist aber möglich und tritt in ca. 25% der Patienten mit einer ET auf.

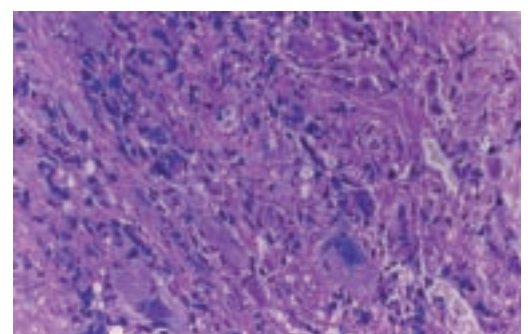
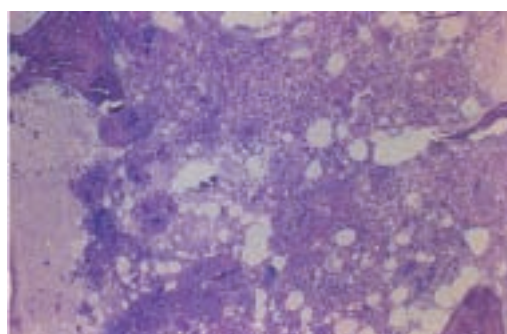
Osteomyelofibrose

Diagnose

Die OMF ist eine klonale Erkrankung mit Proliferation vorwiegend megakaryozytärer und granulozytärer Elemente im Knochenmark (Abb. 4), was mit einer zunehmenden Knochenmarkfibrosierung und extramedullären Blutbildung verbunden ist. Typischerweise liegt eine ausgeprägte Splenomegalie vor. Man unterscheidet ein frühes, zellreiches Stadium mit präfibrotischen Veränderungen und ein Spätstadium mit fibrotischen Veränderungen des Knochenmarks. Initial manifestiert sich die

Abbildung 4.

Histologie bei Osteomyelofibrose. Hyperzelluläres und fibrosierendes Knochenmark mit abnorm proliferierender Megakaryopoese mit Riesenergakaryozyten in Aggregaten und fast vollständiger Verdrängung des Fettgewebes.



OMF durch eine Thrombozytose mit mässiger Leukozytose und Ausschwemmung unreifer myeloischer Zellen. Mit fortschreitender Erkrankung ist das *leukoerythroblastäre Blutbild* wie oben beschrieben charakteristisch. Allerdings kann ein leukoerythroblastäres Blutbild auch bei einer CML, bei myelodysplastischen Syndromen, bei metastasierenden Karzinomen und bei lymphoproliferativen Erkrankungen auftreten. Daher sollte als nächster Schritt eine Knochenmarkuntersuchung erfolgen. Im Spätstadium der Krankheit ist die Zytopenie im Vordergrund. Ein Knochenmarkaspirat ist meist nur in einem präfibrotischen Stadium zu gewinnen. In der Knochenmarkbiopsie variiert die Zellularität stark mit hyperplastischen Feldern mit trilineärer Proliferation bis hinzu hypo- und agranulären Regionen, welche vollständig fibrosiert sind. Immer ist die Markarchitektur zerstört und die Megakaryozyten sind vermehrt dysmorph und atypisch angeordnet.

Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch sollten andere MPS, insbesondere die CML mit Fibrose, aber auch PV und ET ausgeschlossen werden. Letztere können im Verlauf in eine OMF übergehen. Die Abgrenzung zum fibrosierenden myelodysplastischen Syndrom ist schwierig und häufig nur am Ausmass der Dysmorphien und den möglichen zytogenetischen Veränderungen abzuschätzen. Auch eine akute OMF muss aus therapeutischen und prognostischen Gründen ausgeschlossen werden, bei dieser fehlt häufig die ausgeprägte Splenomegalie.

Therapie

Die konventionelle Therapie der OMF ist palliativ und verlängert das Überleben nicht. Hydroxyurea (Litalir®) ist das Mittel der Wahl zur Kontrolle der Thrombozytose und Organome-

galie. Die Leukozytose bedarf in den meisten Fällen keiner Therapie. Häufig wird unter dieser Therapie allerdings die Anämie akzentuiert. Interferon- α hat einen ähnlichen Effekt wie Hydroxyurea, wird allerdings weniger gut toleriert. Zudem ist Interferon- α bei der OMF nicht kassenpflichtig. Der Einsatz von Steroiden kann erwogen werden, zudem können Androgene eingesetzt werden [7]. Die Anämie spricht nur in seltenen Fällen auf Erythropoietin an. Weder Anagrelid noch Thalidomid haben bisher überzeugende Therapieresultate gezeigt.

Eine Splenektomie sollte diskutiert werden bei Hydroxyurea-resistenter symptomatischer Splenomegalie, ausgeprägter portaler Hypertonie und transfusionsabhängiger Anämie [8]. Eine Milzbestrahlung kann zu einer Schmerzlinderung durch eine Reduktion der Milzgrösse führen. Allerdings hält dieser Effekt im Mittel nur 6 Monate an, auch ist die myelosuppressive Toxizität nicht vorhersagbar, so dass prolongierte Zytopenien auftreten können, welche dosisunabhängig sind.

Eine allogene Stammzelltransplantation ist die einzige kurative Behandlung und sollte bei jungen Patienten mit einer schlechten Prognose in Betracht gezogen werden. Allerdings liegen dazu keine Resultate grösserer Studien vor.

Verlauf und Prognose

Von allen MPS hat die OMF die schlechteste Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von 3,5 bis 5,5 Jahren. Dabei sind fortgeschrittenes Alter und eine Anämie prognostisch ungünstig. Zusätzlich ungünstige Faktoren sind eine Leukozytose, eine Leukopenie, zirkulierende Blasten, ein hoher Anteil myeloischer Vorstufen, eine Thrombozytopenie und karyotypische Anomalien. Todesursachen sind Infektionen, thrombohämorrhagische Komplikationen, Herzinsuffizienz und in ca. 20% eine leukämische Transformation in den ersten 10 Jahren der Krankheit [9].

Ausschau

Die MPS sind eine heterogene Krankheitsgruppe, deren molekulare Basis mit Ausnahme der CML weitgehend im Dunkeln liegt. Neue Erkenntnisse auf molekularer Ebene würden wesentliche Fortschritte in der Diagnostik und Therapie ermöglichen.

Quintessenz

- PV, ET, und OMF sind charakterisiert durch die gesteigerte Bildung hämatopoetischer Zellen. Ein gemeinsames klinisches Leitsymptom fehlt.
- Venöse und arterielle Thromboembolien, Blutungen sowie Splenomegalie sind häufig.
- Klinische Symptomatik und Blutbildbeurteilung ergeben den Verdacht auf ein MPS und müssen eine weitergehende hämatologische Abklärung veranlassen.
- Die Therapie ist palliativ und hat insbesondere das Verhindern von Sekundärkomplikationen zum Ziel.
- Ein klinisch verwertbarer klonaler Marker existiert derzeit noch nicht. Neue Erkenntnisse auf molekularer Ebene würden zu Fortschritten in der Diagnostik führen und neue Therapieansätze erlauben.

Literatur

- 1 Gruppo Italiano Studio Policitemia (GISP). Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed over 20 years. *Ann Int Med* 1995; 123:656-64.
- 2 Zwicky C, Theiler L, Zbären K, et al. The predictive value of clonogenic stem cell assays for the diagnosis of polycythaemia vera. *Br J Haematol* 2002;117:598-604.
- 3 Elliott MA, Tefferi A. Interferon- α therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Haemost* 1997;23:463-72.
- 4 Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-36.
- 5 van Genderen PJ, Mulder PG, Waleboer M, et al. Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythemia: efficacy and safety of aspirin. *Br J Haematol* 1997;97:179-84.
- 6 Brodmann S, Passweg JR, Gratwohl A, et al. Myeloproliferative disorders: complications, survival and causes of death. *Ann Hematol* 2000;79: 312-18.
- 7 Levy V, Bourgarit A, Delmer A, et al. Treatment of agnogenic myeloid metaplasia with danazol: a report of four cases. *Am J Haematol* 1996;53: 239-41.
- 8 Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000;342: 1255-65.
- 9 Cervantes F, Barosi G, Demory JL, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol* 1998;102:684-90.