

## Essenzielle Thrombozythämie, Polycythaemia Vera, Primäre Myelofibrose

*Aufbereitung des Vortrags im Workshop „Essenzielle Thrombozythämie, Polycythaemia Vera, Primäre Myelofibrose“ auf dem DLH-Patienten-Kongress, 9./10. Juni 2012 in Hamburg. Referent: Dr. Philippe Schafhausen, Hubertus Wald Tumorzentrum, Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH), Klinik und Poliklinik für Onkologie, Hämatologie und KMT mit Sektion Pneumologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, schafhausen@uke.de*

### Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

Myeloproliferative Neoplasien (MPN) sind Erkrankungen der blutbildenden Zellen im Knochenmark. Sie führen zu einer Vermehrung aller drei Blutzellreihen (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, vgl. Textkasten) sowohl im Knochenmark als auch im Blut.

Im Blut befinden sich verschiedene **Zellarten: rote Blutkörperchen (Erythrozyten), weiße Blutkörperchen (Leukozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten)**. Die Erythrozyten enthalten den roten Blutfarbstoff (Hämoglobin, kurz: Hb), der für den Sauerstofftransport wichtig ist. Die weißen Blutkörperchen (Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten) sind Bestandteil der Immunabwehr, d.h. sie wehren Erreger wie Viren oder Bakterien ab. Die Thrombozyten sorgen dafür, dass z.B. eine Wunde schnell wieder verschlossen wird (zusammen mit weiteren Bestandteilen des Gerinnungssystems).

Je nachdem, welche Zellen vorrangig vermehrt sind, unterscheidet man verschiedene Erkrankungen. Wenn vor allem die Erythrozyten vermehrt sind, handelt es sich um die Polycythaemia Vera (**PV**). Wenn vor allem die Leukozyten vermehrt sind, handelt es sich meistens um die Chronische Myeloische Leukämie (**CML**). Aber auch eine Primäre Myelofibrose (**PMF**; frühere Bezeichnung: Osteomyelofibrose) kann mit einer Erhöhung der Leukozyten einhergehen. Wenn vor allem die Thrombozyten vermehrt sind, handelt es sich um die Essenzielle Thrombozythämie (**ET**) oder um ein frühes Stadium der **PMF**. Letztere wurde als präfibrotische Form der PMF in die aktualisierte WHO-Klassifikation 2016 aufgenommen. Zu den myeloproliferativen Neoplasien gehören außerdem einige seltenerer Formen, wie z.B. die Chronische Neutrophilenleukämie.

### Myeloproliferative Neoplasien nach WHO 2016

Chronische myeloische Leukämie (CML), BCR-ABL1+
Chronische Neutrophilenleukämie (CNL)
Polycythaemia vera (PV)
Primäre Myelofibrose (PMF) PMF präfibrotische Phase / Frühphase PMF manifestes fibrotisches Stadium
Essenzielle Thrombozythämie (ET)
Chronische Eosinophilenleukämie, nicht spezifiziert
Unklassifizierbare myeloproliferative Neoplasien

Ist bei den Patienten z.B. eine bestimmte Veränderung nachweisbar (BCR-ABL1 bzw. das sog. Philadelphia-Chromosom), handelt es sich um die Chronische Myeloische Leukämie. Diese unterscheidet sich nicht nur durch diese spezifische Genveränderung von den anderen MPN, sondern vor allem dadurch, dass sie inzwischen sehr effektiv mit Medikamenten, die gezielt an der zugrunde liegenden Genveränderung ansetzen, behandelt werden kann. Diese Entwicklung war vor ungefähr 15 Jahren ein großer Durchbruch. Eine ähnliche Entwicklung erhoffte man sich bei den BCR-ABL1-negativen MPN. Auch hier wurden inzwischen typische Genveränderungen beschrieben, insbesondere die JAK2-Mutation (zur JAK2-Mutation siehe S. 7). Diese liegt bei fast allen Patienten mit PV vor, aber auch bei ca. der Hälfte der Patienten mit ET und PMF. Es wurden bereits Medikamente entwickelt, die JAK2 hemmen. Der erhoffte Durchbruch im Sinne einer Heilung ist bisher zwar ausgeblieben, da JAK2 nicht die alleinige krankheitsbestimmende bzw. –auslösende Mutation ist, allerdings können bei der PMF und PV v.a. Symptome maßgeblich gebessert werden und auch der Krankheitsverlauf wird bei einem Teil der Patienten positiv beeinflusst. Inzwischen wurden weitere wichtige genetische Veränderungen bei MPN-Patienten entdeckt. Neben der schon länger bekannten

MPL-Mutation bei der ET und PMF zählt hierzu die Calretikulin-Mutation (CALR), die bei der ET und PMF sowohl diagnostische (Beweis einer MPN-Erkrankung) als auch prognostische Bedeutung hat. Neben diesen sog. Treiber-Mutationen (JAK2, MPL und CALR) können weitere Mutationen, sog. Passagier-Mutationen (TET2, DNMT3A, EZH2, SRSF2, IDH1/2 oder ASXL1) nachgewiesen werden, die insbesondere bei der PMF eine prognostische Bedeutung haben.

### Symptome

Häufig geht die Diagnose einer myeloproliferativen Neoplasie auf einen **Zufallsbefund** zurück, d.h. es wird z.B. aus anderen Gründen ein Blutbild gemacht, bei dem auffällt, dass die roten Blutkörperchen oder die Blutplättchen vermehrt sind. Die Patienten werden dann zur weiteren Abklärung zum Hämatologen geschickt. Auch eine **Milzvergrößerung** (Splénomegalie) ist ein typischer Befund. Normalerweise kann man die Milz bei Gesunden nicht tasten. Wenn sie jedoch vergrößert ist, ist sie unter dem linken Rippenbogen tastbar. Wenn die Milz sehr groß ist, drückt sie auf den Magen. Das kann mit Völlegefühl und Schmerzen einhergehen.

Eine der Hauptkomplikationen, v.a. bei ET oder PV, sind Thrombosen im venösen und im arteriellen System. Eine Thrombose kann sogar das erste Symptom sein, das zur Diagnose führt. (Typischerweise treten Thrombosen bei **allgemein** internistischen oder chirurgischen Patienten in den Beinen auf. Es handelt sich in diesen Fällen meistens um Venenthrombosen.) Bei der **ET** und **PV** können Thrombosen auch an weniger typischen Orten, z.B. in der Pfortader, in den Lebervenen, in den Milzvenen oder anderen Venen der Bauchorgane auftreten. Wenn eine Thrombose in der Leber auftritt, führt dies zu Leberfunktionsstörungen bis hin zum Leberversagen. Wenn der Darm betroffen ist, kann dies mit starken Schmerzen verbunden sein. Bei arteriellen Thromboembolien handelt es sich häufig um Schlaganfälle (Apoplex).

Des Weiteren treten sowohl bei der ET als auch bei der PV **Mikrozirkulationsstörungen** auf, d.h. Durchblutungsstörungen in kleinen Gefäßen, vor allem im Bereich der Finger und Zehen. Dies kann mit schmerzhafter Rötung, Brennen und Schwellung (sog. Erythromelalgie) einhergehen. Eine Mikrozirkulationsstörung im Gehirn kann sich in Form von Seh- oder Sprachstörungen, Schwindel und Migräne bis hin zu kleinen Schlaganfällen (ohne bleibende Folgen) äußern.

Es kann aber auch aufgrund einer Fehlfunktion der Thrombozyten zu **Blutungen** kommen, z.B. in Form von Zahnfleisch- oder Nasenbluten, winzigen Einblutungen an den Beinen (sog. Pete-

chien) oder Blutergüssen. Gravierender sind Hirn-Blutungen oder Blutungen im Magen-Darm-Trakt.

Im fortgeschrittenen Stadium einer PMF sind **Allgemeinsymptome** wie Nachtschweiß, Appetitlosigkeit und Leistungsminderung typisch. Der Hb-Wert und die Thrombozyten sind in diesem Stadium häufig zu niedrig, während die Leukozyten häufig erhöht oder auch erniedrigt sind.

### Diagnostik bei Verdacht auf MPN

Besteht der Verdacht auf eine Myeloproliferative Neoplasie wird der Hämatologe zur weiteren Abklärung ein **Blutbild** veranlassen und einen **Blutausstrich** anfertigen. Die **Knochenmarkpunktion** gehört bis auf wenige Ausnahmen zur Diagnostik dazu. Es wird hierbei Knochenmarkblut angesaugt. Dies ist schmerzhaft, weil das Knochenmark selber nicht betäubt werden kann. Aus dem Knochenmarkblut sollte eine **Chromosomen-Analyse** zum Ausschluss eines Philadelphia-Chromosoms durchgeführt werden. Neben dem Knochenmarkblut gewinnt man kleine Markbröckchen, die man auf einem Objektträger austreichen und färben kann (Knochenmarkzytologie). Mit dieser Methode kann man die Zellen im Knochenmark sehr gut unter dem Mikroskop ansehen. Die einzelnen Zellen werden beurteilt und gezählt. Der prozentuale Anteil der Zellen ist eine wichtige Grundlage für die Diagnosestellung.

Bei der PMF kann es allerdings unter Umständen schwierig sein, diese Untersuchungen durchzuführen, weil häufig kein Knochenmarkblut angesaugt werden kann (sog. „trockene“ Punktion).

Bei der **Knochenmarkstanze** wird mit einer speziellen Nadel ein Stückchen aus dem Knochen herausgebrochen. Die Struktur des Knochenmarks bleibt dabei erhalten (Knochenmarkshistologie). Mit dieser Untersuchung kann man zwar nicht so gut die einzelnen Zellen zählen, dafür kann man die Struktur des Knochenmarks, die Anordnung der Zellen und den Fibrosegrad besser beurteilen. Für die Diagnose einer BCR-ABL1-negativen MPN (also die CML ausgenommen) ist die Knochenmarkshistologie gegenüber der Knochenmarkzytologie die weitaus wichtigere Untersuchung und zwingend zu fordern.

Man bestimmt außerdem weitere **Laborwerte** wie z.B. LDH [Laktatdehydrogenase], Erythropoetin und Ferritin. Die LDH ist Ausdruck eines Zellzerfalls. Erythropoetin wird von der Niere gebildet und regt die rote Blutbildung auf natürliche Weise an (s. S. 7). Anhand des Ferritin-Werts kann beurteilt werden, wie viel Speichereisen sich im Körper befindet. Des Weiteren wird eine **Mutationsanalyse** veranlasst, um zu prüfen, ob eine JAK2-, MPL- oder CALR-Mutation vorliegt.

Die zusätzlichen (Passagier-)Mutationen sollten aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung bei PMF nur bei dieser Diagnose untersucht werden, falls dies für eine genauere Risikoeinschätzung vor allogener Stammzelltransplantation erforderlich ist.

## Essenzielle Thrombozythämie (ET)

DIAGNOSEKRITERIEN BEI ET
Thrombozyten > 450.000/µl
Isolierte Megakaryozyten-Vermehrung mit „reifem“ Erscheinungsbild
Ausschluss CML, PV, PMF, MDS
Nachweis eines klonalen Markers (JAK2, MPL oder CALR) oder anderer Genveränderungen oder kein Hinweis auf eine reaktive Thrombozytose

Megakaryozyten = Vorläuferzellen der Thrombozyten im Knochenmark, CML = Chronische Myeloische Leukämie, PV = Polycythaemia vera, PMF = Primäre Myelofibrose, MDS = Myelodysplastisches Syndrom, reaktive Thrombozytose = Thrombozytenerhöhung z.B. als Reaktion auf einen Eisenmangel

### Unterscheidung ET – Primäre Myelofibrose

Die Thrombozyten sind bei der ET erhöht, sie können aber auch in der Frühphase der Primären Myelofibrose erhöht sein. Deswegen ist es manchmal schwierig, eine ET von einer PMF eindeutig zu unterscheiden. Ob es sich um eine ET oder eine Frühphase einer PMF handelt, hat erhebliche Konsequenzen für den Patienten. Die ET hat eine sehr günstige Prognose mit einer weitgehend normalen Lebenserwartung. Die PMF hat eine ungünstigere Prognose – mit entsprechenden Konsequenzen für die Therapie (s.u.).

Spezialisierte Pathologen können eine ET von einer Frühphase der PMF anhand bestimmter Kriterien unterscheiden: Wenn die Megakaryozyten, d.h. die Vorstufen der Thrombozyten, im Knochenmark **einzeln verstreut** liegen, dann handelt es sich vermutlich um eine echte ET. Wenn sie **dicht zusammenliegen**, dann spricht dies eher für eine PMF. Die Megakaryozyten bei der ET haben typischerweise hirschgeweihartig gelappte Zellkerne. Allerdings kann man manchmal die Frage: „**ET oder PMF?**“ tatsächlich nicht ganz eindeutig beantworten. Dann ist es wichtig, den Patienten nicht zu verunsichern, sondern deutlich zu machen, dass sich erst im weiteren Verlauf zeigen wird, in welche Richtung es geht.

### Verlauf bei ET

Bei der ET steigen mit der Zeit die Thrombozyten-Werte immer weiter an. Sehr selten (ca. 3 %) kann die ET in eine Myelofibrose (Post-ET-MF) übergehen, wobei in einigen Fällen evtl. doch ursprünglich eine PMF im frühen Stadium vorlag. Eine Akute Myeloische Leukämie (AML) entwickelt sich bei der ET ebenfalls sehr selten (ca. 3%).

## Risikoeinteilung bei ET

Bei der ET hängt die Therapieentscheidung von der Einteilung in bestimmte Risikogruppen ab. Es werden ein niedriges, ein intermediäres (mittleres) und ein hohes Risiko unterschieden

<b>Niedriges Risiko</b>	<b>Patienten im Alter von &lt;60 Jahren:</b> Keine frühere Thrombose Thrombozyten < 1,5 Million/µl Keine Mikrozirkulationsstörungen
<b>Intermediäres Risiko</b>	<b>Patienten mit:</b> Herz-Kreislauf-Risikofaktoren oder familiärer Thrombophilie (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, erhöhte Cholesterinwerte, Rauchen, bestimmte Marker für ein erhöhtes Thromboserisiko) Thrombozyten < 1,5 Million/µl
<b>Hohes Risiko</b>	<b>Patienten entweder im Alter von &gt;60 Jahren ODER mit einem der folgenden Kriterien:</b> Frühere Thrombose oder schwere Blutung oder Thrombozyten > 1,5 Million/µl

### Therapie bei ET

Liegt ein **niedriges Risiko** vor, besteht die Therapie in der Regel aus „wait & see“, d.h. es wird mit einer Therapie zunächst abgewartet. Der weitere Verlauf wird beobachtet.

Bei **Hochrisiko-Patienten** sollten die Thrombozyten gesenkt werden, denn die Gefahr einer Thrombose ist hier erheblich erhöht. Als Medikament zur Thrombozytensenkung wird bei Hochrisiko-Patienten, **die älter als 60 Jahre sind**, Hydroxyurea empfohlen. Es wird in Tablettenform täglich eingenommen. Anagrelid kann verabreicht werden, wenn Hydroxyurea nicht vertragen wird. Bei **Hochrisiko-Patienten unter 60 Jahren** wird jeweils im Einzelfall entschieden, ob mit Hydroxyurea, Anagrelid oder Interferon alfa behandelt wird. Hydroxyurea wirkt auf die Erbsubstanz. Durch den ständigen Einfluss auf die Erbsubstanz können weitere Mutationen auftreten. Damit steigt das Risiko, dass sich im weiteren Verlauf eine akute Leukämie entwickelt. Auch wenn die Datenlage dazu nicht eindeutig ist, ist dies der Grund, warum bei Patienten unter 60 Jahren eine Behandlung mit Hydroxyurea nur mit Einschränkungen empfohlen wird. Als Alternativen kommen Interferon alfa oder Anagrelid infrage, die nicht das Potenzial haben, in die Erbsubstanz einzugreifen (zu Peg-Interferon siehe S.4/5).

Patienten mit **mittlerem Risiko**, die bisher noch keine Thrombosen hatten, aber bei denen Herz-Kreislauf-Risikofaktoren vorliegen, werden mit niedrig dosiertem ASS [Acetylsalicylsäure] behandelt. Bei **Niedrig-Risikopatienten** ist dies nicht nötig. Bei **Hochrisiko-Patienten** wird ASS nicht generell empfohlen, weil sie ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen haben.

## Hydroxyurea oder Anagrelid?

In einer Studie (MRC-PT-1) wurden Hochrisiko-ET-Patienten entweder mit Anagrelid oder Hydroxyurea behandelt, überwiegend in Kombination mit ASS.

Auf dieser Studie beruht die Empfehlung, dass Hydroxyurea dem Anagrelid vorzuziehen ist. Hydroxyurea war bezüglich der – relativ häufigen – arteriellen Thrombosen dem Anagrelid überlegen, d.h. es haben weniger Patienten unter Hydroxyurea eine arterielle Thrombose bekommen. Bei den venösen Thrombosen war es umgekehrt, allerdings sind venöse Thrombosen seltener. Anagrelid war aber nicht nur mit einer höheren Rate an arteriellen Thrombosen, sondern auch schweren Blutungen und sekundären Myelofibrosen verbunden. In einer anderen Studie, der Anahydrat-Studie, war hingegen Anagrelid dem Hydroxyurea **nicht** unterlegen. ASS wurde in dieser Studie nicht routinemäßig eingenommen. Thrombosen, Blutungen und die Abbruchrate, die häufig auf Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit zurückzuführen ist, waren in beiden Therapiearmen gleich. Als Nebenwirkung traten unter Hydroxyurea vor allem eine Anämie, unter Anagrelid Herzrasen oder Bluthochdruck auf.

## Schwangerschaft bei ET

Viele Frauen mit ET sind noch im gebärfähigen Alter und haben u.U. Kinderwunsch. Für diese Frauen ist es wichtig zu wissen, dass Schwangerschaften trotz der Erkrankung möglich sind. Die Erfolgsquote liegt, bezogen auf alle Schwangerschaften, bei ca. 60 %. Diese Quote ist nicht viel schlechter als in der Allgemeinbevölkerung. Schon im Vorfeld einer Schwangerschaft sollte nach Möglichkeit geplant werden, wie die Behandlung während der Schwangerschaft weitergeführt werden soll. Günstig wäre es, wenn während der Schwangerschaft überhaupt keine zytoreduktive Therapie durchgeführt werden müsste, denn Hydroxyurea oder Anagrelid sollten während der Zeit der Empfängnis und der weiteren Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Interferon alfa kommt als Alternative in Betracht. ASS wird während der Schwangerschaft empfohlen, ggf. – falls bereits Thrombosen aufgetreten sind – zusätzlich Heparin.

## Polycythaemia Vera (PV)

DIAGNOSEKRITERIEN BEI PV
<b>Hauptkriterien</b>
Hämoglobin > 16,5 g/dl bei Männern, > 16,0 g/dl bei Frauen oder Hämatokrit > 49% bei Männern und > 48% bei Frauen
Hyperzelluläres Knochenmark mit in der Regel Vermehrung aller drei Zellreihen
Nachweis der JAK2V617F-Mutation oder einer anderen funktionell ähnlichen Mutation (z.B. JAK2-Mutation im Exon 12)

## Nebenkriterien

Niedriger Erythropoetin-Spiegel
---------------------------------

Die Diagnose PV kann gestellt werden, wenn alle drei Hauptkriterien oder die ersten beiden Hauptkriterien und das Nebenkriterium zutreffen.

## Verlauf bei PV

Bei der Polycythaemia Vera kann die chronische Phase mit erhöhter Erythrozyten-Produktion zwanzig Jahre und länger andauern. Daran schließt sich die progrediente Spätphase an. Das Knochenmark bildet eine Fibrose aus, d.h. das Knochenmark verödet, „vernarbt“. Es kommt zur Blutbildung außerhalb des Knochenmarks, z.B. in der Milz. Die Milz wird dadurch größer. Es kann zu einem Übergang in eine sekundäre Myelofibrose (Post-PV-Myelofibrose) oder eine Akute Myeloische Leukämie (AML) kommen. Die Rate ist mit ca. 10% für die Myelofibrose bzw. 7% für die AML etwas höher als bei der ET.

Bei den meisten Patienten mit PV ist die Milz zunächst nicht vergrößert. Bei **Zeichen einer Myeloproliferation** mit Nachtschweiß, erhöhten Leukozyten (Leukozytose) und Thrombozyten (Thrombozytose), Linksverschiebung (= Vorstufen der weißen Blutkörperchen im Blut) und Milzvergrößerung besteht der Verdacht auf eine Post-PV-Myelofibrose. Mithilfe einer Knochenmarkuntersuchung wird dann geprüft, ob es zu einer Faservermehrung gekommen ist.

## Therapie bei PV

In einer Studie wurde gezeigt, dass PV-Patienten unter niedrig dosiertem ASS weniger Thrombosen bekommen. Daher sollten alle PV-Patienten ASS einnehmen. Außerdem sollten Aderlässe durchgeführt werden mit dem Ziel, einen moderaten Eisenmangel zu erzeugen, um so die rote Blutbildung zu bremsen. Der Hämatokrit [Maß für den Anteil aller zellulären Bestandteile am Volumen des Blutes] sollte unter 45 liegen. Bei Zeichen einer Myeloproliferation (s.o.) oder bei hohem Thromboserisiko (Alter > 60 Jahre oder bisher stattgehabte thromboembolische Komplikation) sollte zusätzlich eine zytoreduktive Therapie durchgeführt werden. Auch wenn die Aderlässe sehr häufig sind – diese können un bequem und kreislaufbelastend sein – kommt eine zytoreduktive Therapie infrage. Primär wird als zytoreduktive Therapie Hydroxyurea empfohlen. Hydroxyurea ist relativ gut verträglich und die Häufigkeit der Aderlässe kann damit reduziert werden.

Die Empfehlung für Hydroxyurea (HU) ist zwar grundsätzlich altersunabhängig, aber die erforderliche langjährige Therapie mit HU gilt als nicht unproblematisch. Insbesondere sind vermehrt Hauttumore (bösartiger weißer Hautkrebs) beobachtet worden. Bei älteren Patienten können zu-

dem nicht selten auch Beingschwüre auftreten, die ein Absetzen der Therapie erforderlich machen. Aufgrund der nicht eindeutigen Datenlage hinsichtlich einer erhöhten Leukämiehäufigkeit unter HU-Langzeittherapie wird für jüngere Patienten als Alternative Interferon alfa (IFN) empfohlen. Inzwischen wurde die herkömmliche Form mit dreimal wöchentlicher Anwendung fast vollständig durch die pegylierte Form ersetzt, die nur einmal wöchentlich unter die Haut gespritzt werden muss. Interferon gilt als die einzige medikamentöse Therapie, die nachhaltig den Verlauf der Erkrankung beeinflussen kann, da sie spezifisch den bösartigen Krankheitsklon angreift. Ebenso wird Interferon bei schwangeren Patientinnen oder Patientinnen mit Kinderwunsch empfohlen. Bei älteren Patienten (>75 Jahre) mit mangelnder Wirkung oder Unverträglichkeit auf die bisher beschriebenen Substanzen ist zusätzlich Busulfan eine Alternative.

### Ropeginterferon alfa-2b

Bisher gab es trotz der Empfehlungen und Vorteile keine Zulassung für eine Therapie mit Interferon alfa bei PV. Dies änderte sich nun mit Ropeginterferon alfa-2b, welches im Sommer 2019 für erwachsene Patienten mit PV ohne symptomatische Milzvergrößerung zugelassen wurde und seit September 2019 unter dem Handelsnamen Besremi® als Fertigpen zur Verfügung steht.

Auf dem amerikanischen Hämatologenkongress 2016 wurden erstmals abschließende Daten einer randomisierten Studie (PROUD-PV) vorgestellt, bei der das neue, pegylierte Interferon (Ropeginterferon alfa-2b) mit HU bei PV verglichen wurde. Der Vorteil von Ropeginterferon ist, dass es im Vergleich zu bisherigem pegylierten Interferon nur alle 2 Wochen gespritzt werden muss und dabei besser vertragen wird. Die Studiendaten ergaben neben der guten Verträglichkeit eine vergleichbare Kontrolle des Hämatokritwertes und der weißen Blutkörperchen wie bei mit HU behandelten Patienten. Ende 2018 vorgestellte Langzeitdaten dieser Studie (CONTINUATION-PV) zeigten zudem, dass es im Gegensatz zur HU-Therapie zusätzlich gelingt, die JAK2-Mutationslast und auch weitere genetische Veränderungen im langfristigen Verlauf zu senken. Dies stellt ein deutliches Unterscheidungsmerkmal zu bisherigen Therapien der PV dar, da hierdurch eine krankheitsmodifizierende Wirkung vermutet wird.

### Ruxolitinib

Das Medikament Ruxolitinib (s.S.7) steht im Rahmen einer erweiterten Zulassung seit Frühjahr 2015 für PV-Patienten in der Zweitlinientherapie bei HU-Unverträglichkeit oder bei ungenügen-

dem Ansprechen auf eine HU-Therapie zur Verfügung. Ähnlich wie bei Interferon kann bei einigen Patienten die JAK2-Mutationslast gesenkt werden. Ruxolitinib reguliert den Hämatokritwert und die Milzgröße ähnlich wie HU, auch die Lebensqualität kann insbesondere aufgrund der positiven Wirkung auf PV-assoziierte Symptome wie z.B. den Juckreiz oder die chronische Erschöpfung (Fatigue) deutlich gebessert werden. Bei den inzwischen vorgestellten Langzeitdaten zeigte sich eine dauerhafte Hämatokritkontrolle und ein dauerhaftes Ansprechen der Blutwerte sowohl bei Patienten mit PV und Milzvergrößerung als auch bei Patienten ohne Milzvergrößerung. Insgesamt sind bisher unter Ruxolitinib nur sehr wenige schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet worden.

### Milzentfernung/Milzbestrahlung

Bei der PV besteht kein zwingender Grund, die Milz zu entfernen, es sei denn, sie ist groß und bereitet Beschwerden, dann handelt es sich meistens um eine Post-PV-Myelofibrose. Der Effekt der Milzentfernung ist häufig nur vorübergehend. Die Milzbestrahlung hilft einigen Patienten, jedoch ebenfalls nur vorübergehend.

### Primäre Myelofibrose (PMF)

DIAGNOSEKRITERIEN BEI PMF oder prePMF
<b>Hauptkriterien</b>
Atypische Megakaryozytenvermehrung mit (PMF) oder ohne Fibrose (prePMF); Falls keine Fibrose: Vermehrung der Granulozyten und oft verminderte Erythrozytenbildung (prePMF)
Ausschluss CML, PV, ET, MDS, andere MPN
Nachweis eines klonalen Markers (JAK2, MPL oder CALR) oder anderer Genveränderungen oder kein Hinweis auf eine reaktive Fibrose
<b>Nebenkriterien</b>
Leukozytose >11.000/ $\mu$ l
Vorläufer der Leukozyten oder Erythrozyten im Blutbild (nur PMF)
LDH-Erhöhung
Anämie
Tastbare Milzvergrößerung

Die Diagnose PMF/prePMF kann gestellt werden, wenn alle drei Hauptkriterien und ein Nebenkriterium erfüllt sind. Megakaryozyten = Vorläuferzellen der Thrombozyten im Knochenmark, CML = Chronische Myeloische Leukämie, PV = Polycythaemia Vera, ET = Essenzielle Thrombozythämie, MDS = Myelodysplastisches Syndrom, MPN = Myeloproliferative Neoplasien

### Verlauf bei präfibrotischer Myelofibrose (prePMF)

Das Frühstadium der PMF (prePMF) ist neu in die WHO-Klassifikation 2016 aufgenommen worden und ist durch eine Zellvermehrung gekennzeichnet. Man bezeichnet dieses Stadium als sog. proliferative Phase, eine Fibrose ist nicht oder kaum vorhanden. Meistens fällt nur auf, dass die Thrombozyten und manchmal die Leukozyten im Blut erhöht sind. Häufig handelt es

sich um jüngere Frauen. Das Frühstadium einer PMF ist nur schwer von der Essenziellen Thrombozythämie zu unterscheiden (s.o.). Patienten mit prePMF entwickeln deutlich später klinische Zeichen der Krankheitsprogression (Anämie, Leukozytose, Blasten, konstitutionelle Symptome) als Patienten mit manifester PMF. Die Prognose der prePMF ist ebenfalls besser als die der PMF, aber schlechter als bei der ET.

### Verlauf bei PMF

Die klassische PMF hingegen ist durch eine Knochenmarkverödung gekennzeichnet, die durch die ausgeprägte Fibrose zustande kommt. Die weißen Blutkörperchen sind meistens vermehrt (Leukozytose > 11.000 pro  $\mu\text{l}$ ) oder aber auch bei ausgeprägter Fibrose vermindert (Leukozytopenie < 4.500 pro  $\mu\text{l}$ ), während die roten Blutkörperchen und der rote Blutfarbstoff vermindert sind - es kommt zu einer Anämie. Auch die Blutplättchen-Werte können sinken, wodurch das Blutungsrisiko steigt. Die Milz wird größer, weil sich die Blutbildung in die Milz verlagert. Die Myelofibrose kann primär auftreten, sie kann aber auch aus einer ET oder PV hervorgehen. Dann bezeichnet man sie als Post-ET-Myelofibrose oder als Post-PV-Myelofibrose. Nachtschweiß kann ein Warnsymptom für einen Übergang sein.

tiger Prognose-Score gemäß Prognose-Score würde man die relativ hohen Risiken, die mit einer allogenen Stammzelltransplantation einhergehen, in Kauf nehmen. Wenn man aber voraussichtlich viele Jahre gut mit der Krankheit leben kann, stehen die Risiken in keinem Verhältnis zum erwarteten Nutzen.

### Therapie der PMF

Bei Niedrigrisikopatienten reicht es aus, zunächst mit einer Therapie abzuwarten und den weiteren Verlauf zu beobachten („wait & see“). Auch Hydroxyurea spielt in der Behandlung der PMF eine Rolle. Wenn der Hb-Wert abfällt, benötigen die Patienten ggf. Bluttransfusionen. Erythropoetin kann die Blutbildung anregen. Cortison kann diesbezüglich ebenfalls hilfreich sein. Die Milzentfernung und die Milzbestrahlung bei großer Milz sind gängige, aber immer weniger genutzte Therapieoptionen. Die allogene Stammzelltransplantation kommt für **Hochrisikopatienten** infrage. Die Altersgrenze liegt derzeit bei ca. 70 Jahren, wobei Patienten mit einem sehr guten Allgemeinzustand auch noch in einem Alter von über 70 Jahren transplantiert werden können. Das Risiko der Erkrankung, das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten müssen stets gegeneinander abgewogen werden. Neuere Medikamente sind die sog. Imide und die JAK2-Inhibitoren.

### Prognose-Scores

Risikofaktoren gemäß IPSS	Risikofaktoren gemäß DIPSS-PLUS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter &gt;65 Jahre</li> <li>Konstitutionelle Symptome</li> <li>Hämoglobin &lt;10 g/dl</li> <li>Leukozyten &gt;25 000/<math>\mu\text{l}</math></li> <li>Blasten im PB &gt;1%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter &gt;65 Jahre</li> <li>Konstitutionelle Symptome</li> <li>Hämoglobin &lt;10 g/dl</li> <li>Leukozyten &gt;25 000/<math>\mu\text{l}</math></li> <li>Blasten im PB &gt;1%</li> <li>Thrombozyten &lt;100000/<math>\mu\text{l}</math></li> <li>Transfusionsbedürftigkeit für EK</li> <li>Ungünstige Chromosomenveränderungen *</li> </ul>

Risikofaktoren	Risikogruppe	Risikofaktoren	Risikogruppe
0	niedrig	0	Niedrig
1	mittel (intermediate-1)	1	mittel (intermediate-1)
2	mittel (intermediate-2)	2-3	mittel (intermediate-2)
$\geq 3$	hoch	$\geq 4$	Hoch

\*ungünstige Chromosomenveränderungen: komplex, +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), 11q23

Konstitutionelle Symptome: Nachtschweiß, Leistungsminderung, Hautjucken, große Milz, etc., Blasten = unreife weiße Blutkörperchen, PB = Peripheres Blut, EK = Erythrozyten-Konzentrate

Bei der PMF wird die Prognose mithilfe von sog. „Prognose-Scores“ eingeschätzt [vgl. Tab. oben]. Früher wurde der IPSS-Score verwendet (**IPSS** = **I**nternational **P**rognostic **S**coring **S**ystem). Beim **DIPSS-Plus-Score** - D steht für „dynamisch“ - sind weitere Kriterien hinzugekommen. Wichtig ist diese Einschätzung vor allem für die Therapieplanung, d.h. insbesondere für die Frage, ob ein PMF-Patient einer allogenen Stammzelltransplantation (von einem Familien oder Fremdsponder) zugeführt werden sollte. Bei ungüns-

### Imide

Zu den Imiden zählen Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid. Die letzteren beiden haben etwas weniger Nebenwirkungen als Thalidomid. Thalidomid ruft häufig Nervenschädigungen hervor, die mit Missempfindungen und Schmerzen einhergehen. Alle Substanzen konnten bis zu einem gewissen Grad zeigen, dass sie bei der PMF die Anämie und z.T. auch die Thrombozytopenie verbessern. Die Imide sind daher Substanzen, die man einsetzen kann, wenn das Haupt-

problem ein niedriger Hb-Wert oder niedrige Thrombozytenwerte sind. Allerdings sind sie nicht für die PMF zugelassen. Leider haben die Substanzen keinen großen Einfluss auf die Milzgröße und auf den Nachtschweiß. Interessant werden könnten sie z.B. in Kombination mit JAK2-Inhibitoren. Dazu laufen derzeit Studien.

### JAK2-Inhibitoren

Im Jahr 2005 wurde die JAK2-Mutation erstmals beschrieben. Ca. 5 Jahre später wurden die ersten JAK2-Inhibitoren entwickelt. Dies führte zu einer gewissen Euphorie, weil man hoffte, ähnliche Erfolge wie in der Therapie der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) erzielen zu können (s.o.). Die neuen Substanzen sind zwar vielversprechend, aber leider sind die Erfolge bisher nicht mit denen der Behandlung der CML vergleichbar. Die JAK2-Inhibitoren greifen noch nicht gezielt genug an den zugrunde liegenden Genveränderungen an.

### Funktion von JAK2

Die Erbsubstanz, die DNA, steuert alle Prozesse in einer Zelle. An der Außenseite verfügen die Zellen über Rezeptoren, die Signale empfangen können. An einen solchen Rezeptor kann z.B. ein Hormon wie Erythropoetin, das die Blutbildung anregt, binden. Erythropoetin wird von der Niere gebildet und ins Blut abgegeben. Es gelangt mit dem Blut ins Knochenmark und bindet hier an die Rezeptoren auf der Zelloberfläche der blutbildenden Zellen. Daraufhin wird JAK2 (Janus-Tyrosinkinase 2) aktiviert. Dies bewirkt, dass die Information, rote Blutkörperchen zu bilden, in den Zellkern übermittelt wird. JAK2 übermittelt diese Information normalerweise nur, wenn Erythropoetin an den Rezeptor bindet. Wenn eine Mutation vorliegt, wird die Information, weitere Blutkörperchen zu bilden, auch ohne Botenstoff weitergegeben. Dies erklärt, warum es bei Vorliegen einer JAK2-Mutation zur vermehrten Blutbildung kommt. Dies gilt im Übrigen nicht nur für die roten Blutkörperchen, sondern auch für die Blutplättchen. Wenn JAK2 blockiert wird, werden dementsprechend nicht nur weniger rote Blutkörperchen, sondern auch weniger Blutplättchen gebildet.

### Verschiedene Substanzen

**Ruxolitinib** und **Momelotinib** sind JAK2-Inhibitoren, die nicht nur JAK2, sondern auch JAK1 blockieren. Außerdem blockieren sie nicht nur das krankhaft veränderte JAK2, sondern auch das normale JAK2. Weitere JAK2-Inhibitoren in Entwicklung sind **Pacritinib** und **Fedratinib**, die JAK2 und die Rezeptor-Tyrosinkinase FLT-3 blockieren. Die JAK2-Inhibitoren haben unterschiedliche Profile. **Ruxolitinib** kontrolliert in erster Linie die Symptome und Milzgröße.

**Momelotinib** zeigte in frühen Studien bei vergleichbarer Symptomkontrolle auch eine positive Wirkung auf die Anämie. Bei einer vergleichenden Studie mit Ruxolitinib in der Primärtherapie und auch nach Ruxolitinib konnten aber bisher keine therapierelevanten Vorteile gezeigt werden. Für Ende 2019 ist eine neue Studie mit Momelotinib für symptomatische und anämische Patienten, die zuvor schon mit Ruxolitinib behandelt wurden, geplant. **Pacritinib** scheint vor allem auf die Milzgröße eine gute Wirkung zu zeigen und ist wie **Fedratinib** möglicherweise auch bei niedrigeren Thrombozytenzahlen einsetzbar. Für Pacritinib ist eine Studie für Patienten mit sehr niedrigen Thrombozytenzahlen (<50/nl) geplant, für die bisher keine Therapien zur Verfügung stehen. Das Studienprogramm von Fedratinib war vorübergehend aufgrund von Verdachtsfällen auf Wernicke-Enzephalopathie (eine neurologische Erkrankung mit Gedächtnisstörungen, Gangunsicherheit, Verwirrtheit u.a.) gestoppt worden. Inzwischen haben sich die meisten dieser Verdachtsfälle nicht bestätigt und es wird kein Zusammenhang mehr zwischen Fedratinib und einer Wernicke-Enzephalopathie gesehen. Für Fedratinib wird eine Zulassung in 2020, wahrscheinlich nach Ruxolitinibversagen oder -unverträglichkeit, angestrebt.

### Ruxolitinib

Ruxolitinib ist bisher der einzige bereits zugelassene JAK2-Inhibitor. Die Zulassung erfolgte in der EU im August 2012 für die fortgeschrittene Myelofibrose. Das Medikament ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie (Milzvergrößerung) oder konstitutionellen Symptomen, wie z.B. Nachtschweiß oder Gewichtsverlust, bei Erwachsenen mit **PMF**, **Post-PV-Myelofibrose** oder **Post-ET-Myelofibrose**. Die Substanz wurde bisher bei PMF-Patienten mit höherem Risiko (intermediär 2 und höher) geprüft, nicht bei PMF-Patienten in frühen Stadien. Bei fast allen Patienten bewirkt Ruxolitinib eine **Milzverkleinerung** um ca. 30% und zwar unabhängig vom Myelofibrose-Typ, dem Risiko nach IPSS, dem Alter, Hb-Wert und der Milzgröße. Sogar bei Patienten, die **keine JAK2-Mutation** haben, wird die Milz kleiner.

Patienten mit Myelofibrose stehen unter einem starken Zytokin-Einfluss (Zytokine sind Botenstoffe, die das Wachstum und die Ausreifung von Zellen regulieren). Dieser Zytokin-Einfluss wird durch Ruxolitinib sehr breit unterbunden. Das Medikament bewirkt auf diese Art und Weise, dass die sog. konstitutionellen Symptome, wie Nachtschweiß, Leistungsminderung, Hautjucken, große Milz etc., unterdrückt werden. Den Patienten geht es erstaunlich schnell deutlich

besser. Wenn Ruxolitinib abgesetzt wird, kehren die vorherigen Symptome häufig schnell zurück.

Unter Ruxolitinib sollten regelmäßige Blutbildkontrollen erfolgen, da als Nebenwirkungen eine Anämie und Thrombozytopenie auftreten oder, wenn bereits schon vorbestehend, sich verschlechtern können. Die Ruxolitinib-Dosis wird daher an die Thrombozytenwerte angepasst. Die Anfangsdosis beträgt 2 x 20 mg bei Thrombozyten-Werten  $>200.000/\mu\text{l}$ . Auf die Leukozyten hat Ruxolitinib wahrscheinlich einen geringeren Einfluss. Falls eine krankheitsbedingte Leukozytose unter Ruxolitinib nicht ausreichend kontrolliert werden kann, sollte in diesem Fall alternativ (ggf. auch in Kombination) eine konventionelle zytoreduktive Therapie mit Hydroxyurea eingesetzt werden.

Die Knochenmark-Fibrose wird unter Ruxolitinib nach neueren Untersuchungen bei einem Teil der Patienten gebessert. Dies war häufig mit einem guten Milzansprechen, längerem Überleben und einer Senkung der JAK2-Mutationslast verbunden.

Ruxolitinib heilt nach bisherigen Erkenntnissen die Erkrankung nicht, aber das Gesamtüberleben kann bei bestimmten Patienten verlängert werden. Ein weiterer Stellenwert des Medikaments bei der Myelofibrose besteht darin, dass Patienten aus der Hochrisikogruppe durch Symptomkontrolle hinsichtlich der Prognose in die intermediäre Risikogruppe überführt werden, um z.B. vor einer geplanten allogenen Stammzelltransplantation einen besseren Ausgangszustand zu erreichen.