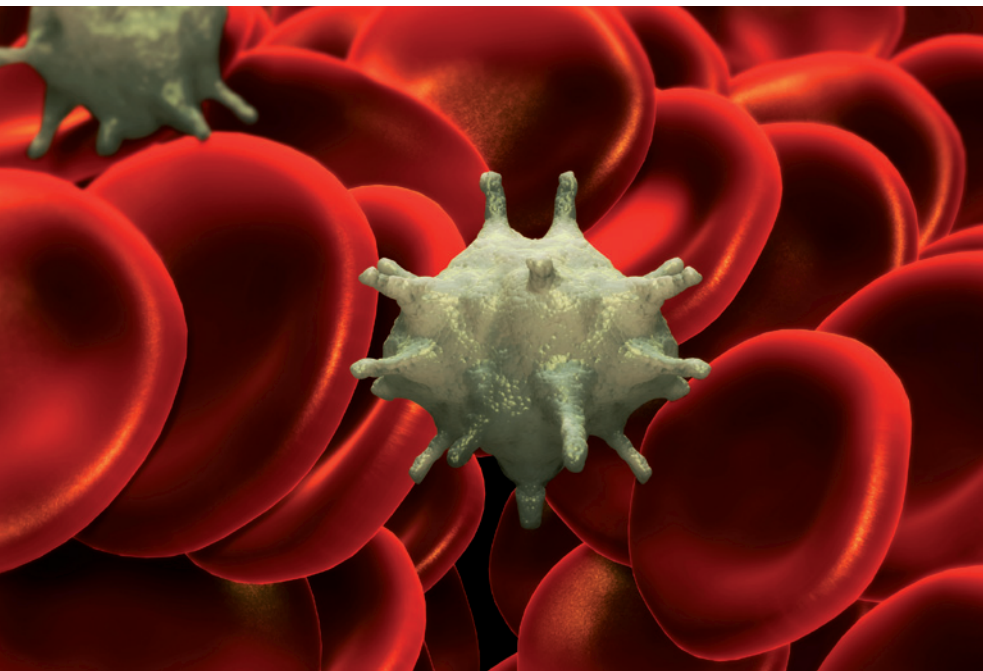


Der informierte Patient

Die essentielle Thrombozythämie (ET)

Prof. Dr. med. Martin Grieshammer



The logo for Shire, featuring a stylized blue 'S' symbol followed by the word 'Shire' in a bold, blue, sans-serif font.

Was ist die essentielle Thrombozythämie?

Die essentielle Thrombozythämie (Kurzbezeichnung: ET) ist eine Erkrankung, bei der eine chronische Erhöhung der Anzahl der Blutplättchen (= Thrombozyten) im Blut vorliegt. Die normale Anzahl der Thrombozyten beträgt zwischen 150 000 und 450 000 pro μ l (d.h. 1/1000 ml) Blut. Bei der ET kann sie jedoch auf Werte über 1 Million pro μ l Blut ansteigen. Die Bezeichnung „essentiell“ bedeutet, dass es keine erkennbare Ursache für die Plättchenerhöhung gibt. Es gibt darüber hinaus verschiedene andere Krankheitszustände, die mit einer Thrombozytenerhöhung verbunden sein können, z.B. Infektionen oder Entzündungen. In diesen Fällen ist jedoch die Ursache für die Thrombozytenerhöhung bekannt und sie werden deswegen als reaktiv (sekundär) bezeichnet.

Die Ursache
der ET
ist unbekannt

In der Hämatologie (= Spezialgebiet der Inneren Medizin, das sich mit den Bluterkrankungen befasst) wird die ET den so genannten „chronischen myeloproliferativen Erkrankungen“ zugerechnet. Darunter fasst man eine Gruppe von Erkrankungen zusammen, die durch eine erhöhte Produktion bestimmter Zellen im Knochenmark charakterisiert sind.



Im gesunden Knochenmark gibt es hämatopoetische (blutbildende) Stammzellen, die für die Produktion der verschiedenen Blutzellen verantwortlich sind. Sie teilen sich in mehreren Schritten in verschiedene Zelltypen auf, die schließlich zur Bildung von roten Blutkörperchen (Erythrozyten), weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) führen (Abb.1). Bei einer krankhaften Veränderung der Stammzellen kommt es zu Veränderungen der Zell-Zusammensetzung sowohl im Knochenmark als auch im Blut.

Abb. 1: Die Blutzellen des Menschen: Erythrozyten (rot), Leukozyten (gelb) und Thrombozyten (grün)

Außerdem kann es im Knochenmark auch zu einer Vermehrung des Bindegewebes kommen, die zu einer Verdrängung der myeloischen Zellbildung führt und damit zu einer Verringerung der Anzahl dieser Zellen im Blut. Auch diese Erkrankung wird zu den myeloproliferativen Erkrankungen gezählt. In Abhängigkeit der jeweils überwiegenden Veränderung im Knochenmark unterscheidet man folgende myeloproliferativen Erkrankungen (Tab. 1).

Myeloproliferative Erkrankung	Überwiegend vermehrter Zelltyp
Essentielle Thrombozythämie (ET)	Blutplättchen (Thrombozyten)
Polycythaemia vera (PV)	Rote Blutkörperchen (Erythrozyten)
Chronische myeloische Leukämie (CML)	Weiße Blutkörperchen (Leukozyten)
Primäre Myelofibrose (PMF)	Bindegewebszellen und -fasern im Knochenmark

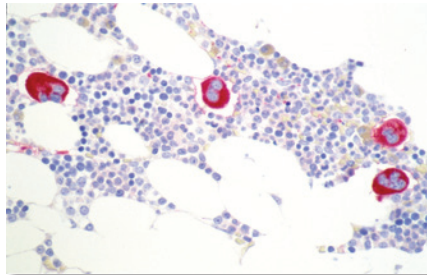
Tab. 1: Klassifizierung der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen

Die ET gehört zu den seltenen Krankheiten. In Deutschland beträgt die Zahl der an essentieller Thrombozythämie pro Jahr neu Erkrankten etwa 1 Neuerkrankung pro 100.000 Einwohner, d.h. es gibt etwa 800 neue Fälle pro Jahr in Deutschland. Frauen sind etwas häufiger als Männer betroffen. Die ET wird meist zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahr diagnostiziert. Nicht selten fällt die bei der ET erhöhte Blutplättchenzahl zufällig im Zusammenhang mit einer Blutuntersuchung, z.B. im Rahmen einer Gesundheitsvorsorgeuntersuchung, auf. Mit der weit verbreiteten Verfügbarkeit von automatischen Blutbildzählgeräten wird die ET jetzt häufiger auch bei jüngeren Patienten festgestellt. Etwa 20% aller ET-Patienten sind bei Diagnosestellung heute jünger als 40 Jahre. Gelegentlich sind auch Kinder und junge Erwachsene von der ET betroffen.

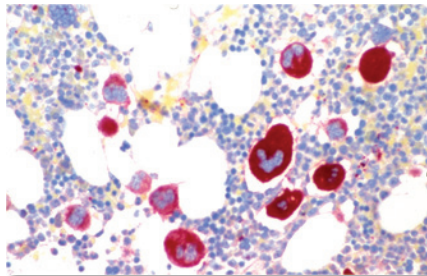
Die ET ist
eine seltene
Erkrankung

Wie werden Thrombozyten gebildet?

Thrombozyten werden, wie alle Blutzellen, im Knochenmark gebildet. Die Thrombozyten entstehen als Endprodukt der Heranreifung so genannter Knochenmarkriesenzellen (Megakaryozyten). Eine Knochenmarkriesenzelle schnürt als reife Zelle einige Tausend Blutplättchen ab, die dann ins Blut abgegeben werden. Bei der ET ist zum einen die Anzahl und die Größe der reifen Knochenmarkriesenzellen erhöht (Abb. 2), zum anderen werden auch pro Knochenmarkriesenzelle mehr Thrombozyten (bis zu 50 000) abgeschnürt. Insgesamt kommt es zur erhöhten Produktion von Thrombozyten und damit zu einer anormal hohen Zahl von Thrombozyten im Blut, nicht selten bis zu mehr als 1 Million pro μl .



Normales Knochenmark mit wenigen mittelgroßen Knochenmarkriesenzellen



Knochenmark einer ET mit einer vermehrten Anzahl sehr großer Knochenmarkriesenzellen

Abb. 2: Knochenmarkshistologien
(Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. Kvasnicka und Prof. Dr. Thiele, Köln)

Welche Funktionen haben Thrombozyten?

Die Funktion der Thrombozyten im Blut ist die Abdichtung verletzter Blutgefäße. Bei Vorliegen schon von kleinsten Gefäßschädigungen docken die Thrombozyten an der geschädigten Stelle an, verklumpen miteinander und dichten auf diese Weise sehr schnell das Gefäß vorläufig ab. Darüber hinaus setzen sie Botenstoffe frei, die die Blutgerinnung und damit die endgültige Abdichtung des Blutgefäßes einleiten.

Eine krankhaft hohe Anzahl von Thrombozyten im Blut erhöht die Verklumpungsneigung und damit das Risiko einer Thrombose, d.h. der völligen Verstopfung eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel. Bei Verstopfung eines Blutgefäßes wird das umliegende Gewebe nicht mehr mit Sauerstoff versorgt und stirbt ab. Geschieht dies in den Herzkranzgefäßen, so spricht man von einem Herzinfarkt. Ist ein Blutgefäß im Gehirn betroffen, ist dies ein Schlaganfall. Löst sich ein Blutgerinnsel vom ursprünglichen Gerinnungsort ab und wandert mit dem Blutstrom weiter, bis es schließlich ein kleineres Gefäß verstopft, so spricht man von einer Embolie, z. B. wenn dies in der Lunge geschieht von einer Lungenembolie.

Paradoxerweise kann eine übermäßig hohe Thrombozytenzahl aber nicht nur zu Thrombosen, d.h. zu einem erhöhten Blutgerinnungsrisiko führen, sondern auch zur Verminderung der Blutgerinnung und damit zu einer erhöhten Blutungsneigung. Dies kommt dadurch zustande, dass Thrombozyten, auch ohne ein Blutgerinnsel zu bilden, bestimmte Stoffe im Blut, die so genannten Blutgerinnungsfaktoren, an sich binden können. Diese stehen dann jedoch bei einer Verletzung nicht mehr ausreichend zur Verfügung und damit wird die Bildung eines Blutgerinnsels gestört. Eine erhöhte Blutungsneigung bei ET ist im Allgemeinen erst bei Thrombozytenzahlen über 1 Million pro μl zu beobachten.

Bei ET liegen nicht selten mehr als 1 Million Thrombozyten pro μl im Blut vor

Welche Symptome treten bei der essentiellen Thrombozythämie auf?

Die ET ist eine Erkrankung, die häufig über viele Jahre symptomfrei bleibt. Etwa ein Drittel aller Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung völlig beschwerdefrei und werden nur zufällig anhand einer Routine-Blutuntersuchung diagnostiziert (Abb. 3).

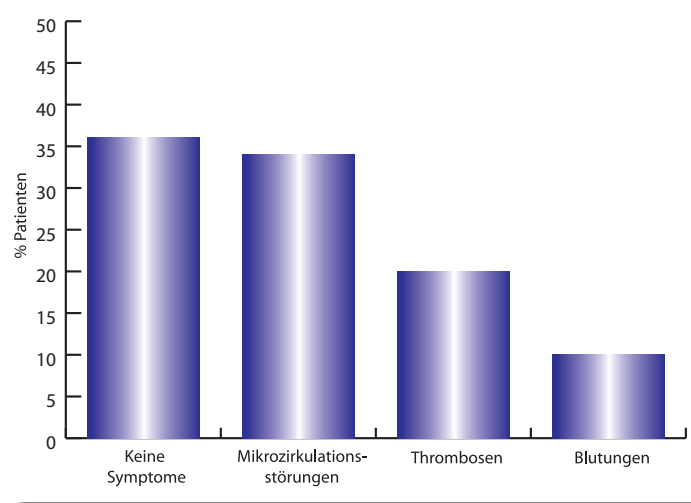


Abb. 3: Typische Beschwerden zum Zeitpunkt der Diagnose einer essentiellen Thrombozythämie (ET).

Wenn Symptome auftreten, sind die häufigsten Beschwerden Mikrozirkulationsstörungen. Sie äußern sich in Form von Durchblutungsstörungen an Händen und Füßen, Schwindel, Kopfschmerzen und Sehstörungen. Seltener ist das Auftreten von Thrombosen; diese können sich nicht selten in lebensbedrohlichen Komplikationen, wie z. B. Herzinfarkt, auswirken. Liegen schon sehr hohe Thrombozytenzahlen von mehr als 1,0-1,5 Millionen pro μl vor, kann es durch eine erhöhte Blutungsneigung auch zu Haut- und Schleimhautblutungen, oder aber im Einzelfall auch zu Magen- oder Hirnblutungen kommen.

Wie wird die essentielle Thrombozythämie diagnostiziert?

Die korrekte Diagnose einer ET wird anhand von definierten Kriterien gestellt, die 2007 von der WHO (Weltgesundheitsorganisation) neu festgelegt worden sind (Tab. 2).

Diagnosekriterien für die ET nach WHO 2007

1. Plättchenzahl über 450 000/ μl
2. Knochenmarkdiagnostik vereinbar mit essentieller Thrombozythämie
3. WHO Kriterien für PV, PMF, CML und MDS nicht erfüllt
4. JAK2-Mutation oder anderer klonaler Marker, oder falls kein klonaler Marker kein Hinweis auf reaktive Thrombozytose

PV: Polycythaemia vera; PMF: primäre Myelofibrose; CML: chronische myeloische Leukämie, MDS: Myelodysplasie

Tab. 2: Diagnosekriterien der WHO für die Diagnosestellung einer essentiellen Thrombozythämie (ET). Die Kriterien 1 bis 4 müssen alle erfüllt sein.

Hierzu gehört also zwingend die Durchführung einer aussagefähigen Knochenmarkdiagnostik (Punkt 2 in Tabelle 2), d.h. die Entnahme einer Knochenmarkprobe für eine feingewebliche (zytologische und histologische) Untersuchung. Eine Knochenmarkprobe wird unter örtlicher Betäubung mit Hilfe einer Biopsienadel aus dem Hüftknochen entnommen. Sie ist entscheidend für die sichere Abgrenzung gegenüber anderen myeloproliferativen Erkrankungen, insbesondere der primären Myelofibrose (PMF), da sich Prognose (Verlauf) und Therapie dieser beiden Erkrankungen grundlegend unterscheiden.

Zur genauen
Diagnose ist eine
Knochenmarkbiopsie
erforderlich

Die häufigste von der ET streng abzugrenzende Ursache einer Thrombozytenerhöhung ist allerdings die reaktive Thrombozytenerhöhung aufgrund einer entzündlichen oder infektiösen Erkrankung. Solche Zustände müssen vor Diagnosestellung einer ET unbedingt abgeklärt werden. Auch hier hilft neben anderen Untersuchungen vor allem die Knochenmarkdiagnostik.

Was ist die Ursache der essentiellen Thrombozythämie?

Die Ursache der ET ist bislang nicht bekannt. Ein Fortschritt in der Erforschung der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen war die Identifizierung der erworbenen, aktivierenden Punktmutation V617F im Gen der Janus-Tyrosinkinase (JAK2) im Jahr 2005. Die JAK2-V617F-Mutation führt dazu, dass das Enzym JAK2 ständig aktiv ist und betroffene Zellen unabhängig von Wachstumsfaktoren verstärkt wachsen. Diese Mutation liegt bei nahezu allen Patienten mit Polyzythämia vera (PV) und bei ca. 50 % aller Fälle mit ET oder primärer Myelofibrose (PMF) vor (Abb. 4). Aus Langzeituntersuchungen ist bekannt, dass sich der JAK2-Status nicht über die Zeit verändert, d.h. einmal positive Patienten bleiben positiv, und JAK2-negative Patienten bleiben negativ. Eine wichtige Bedeutung kommt dem Nachweis der JAK2-V617F-Mutation in der Abgrenzung der essentiellen Thrombozythämie von den sekundären (= reaktiven) Thrombozytenerhöhungen zu, da diese Mutation bei nicht-myeloproliferativen Erkrankungen praktisch nicht vorkommt.

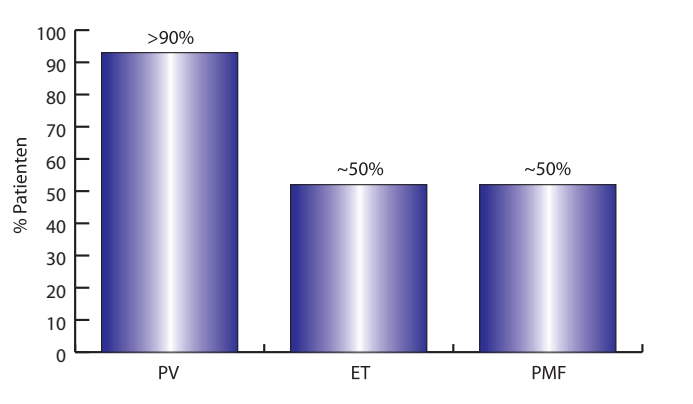


Abb. 4: Häufigkeit des Nachweises der JAK2-V617F-Mutation bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen.

Welche Komplikationen können durch die Erkrankung entstehen?

Innerhalb der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen hat die ET eindeutig den gutartigsten Verlauf. Die Erkrankung kann über viele Jahre symptomlos und stabil bleiben. Die Lebenserwartung von Patienten mit kontrollierter ET ist nahezu normal.

Im Vergleich zu den anderen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen kommt es nur selten zur Entwicklung einer akuten Leukämie. Problematisch ist allerdings das Auftreten von Thrombosen. Diese können die Prognose der Erkrankung deutlich beeinträchtigen. Die Identifikation und Behandlung von thrombosegefährdeten Patienten ist daher besonders wichtig (Tab. 3).

Die Lebenserwartung bei ET unter Behandlung ist praktisch normal

Risikofaktoren für das Auftreten thrombotischer Komplikationen der ET

- Alter \geq 60 Jahre
- Vorangegangene schwere ischämische Ereignisse

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

- Bluthochdruck
- Erhöhter Cholesterinspiegel
- Rauchen
- Diabetes
- Übergewicht

Tab. 3: Übersicht der Risikofaktoren

Welche Risikoeinteilung gibt es für die essentielle Thrombozythämie?

Wegen des unterschiedlichen Verlaufs der ET (keine Beschwerden bis schwere Komplikationen) ist zur Risikoeinschätzung des individuellen Patienten eine Einschätzung der Gefährdung anhand definierter Kriterien nötig. Besonders thrombosegefährdete Patienten (Hochrisiko-ET-Patienten) sind solche, bei denen eines der Kriterien in Tab. 4 erfüllt ist. Patienten mit niedrigerem Risiko, sogenannte Niedrigrisiko-ET-Patienten, sind solche, bei denen alle der in Tab. 4 aufgeführten Kriterien erfüllt sind.

Daneben wird manchmal noch eine Zwischen-Risikogruppe, die sogenannte intermediäre Risikogruppe, unterschieden. Hierzu zählen Patienten, die kein Hoch-Risiko-Kriterium erfüllen, aber Marker für ein erhöhtes Thromboserisiko oder kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen (Bluthochdruck, Zuckerkrankheit, zu hohe Cholesterinwerte oder Rauchen).

Die Einstufung in unterschiedliche Risikogruppen ist auch die Grundlage für die Auswahl der erforderlichen Behandlung.

Hoch-Risiko-ET-Patienten

Alter \geq 60 Jahre
 oder Vorliegen ET-bedingter Thrombosen
 oder Vorliegen schwerer Blutungen
 oder Plättchenzahl $>$ 1,0–1,5 Mio pro μ l

Niedrig-Risiko-ET-Patienten

Alter $<$ 60 Jahre
 und keine ET-bedingten Thrombosen oder schwere Blutungen
 und Plättchenzahl $<$ 1,0–1,5 Mio pro μ l

Tab. 4: Risikoeinteilung bei der essentiellen Thrombozythämie (ET).

Hochrisikopatienten sind solche mit Symptomen, einem höheren Lebensalter bzw. mit sehr hohen Plättchenzahlen

Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es zurzeit?

Die Behandlung hat zum Ziel, Symptome und das Auftreten krankheitsbedingter Komplikationen auf ein für den Patienten erträgliches und ärztlich vertretbares Maß zu reduzieren. Dies wird durch den Einsatz plättchenreduzierender Medikamente (zytoreduktive Therapie) und gerinnungshemmender Medikamente erreicht (Tab. 5). Da aber alle für die Behandlung der ET eingesetzten Medikamente Risiken und Nebenwirkungen haben, kommt der Abwägung des individuellen Risikos bei der ET entscheidende Bedeutung in der Wahl der Therapie zu. Das kann auch bedeuten, zunächst unter engmaschigen Kontrollen überhaupt keine medikamentöse Therapie durchzuführen. Allerdings ist immer die Reduktion der allgemeinen Risikofaktoren für Thrombosen (Übergewicht, Rauchen etc.) notwendig. Hier können allgemeine Maßnahmen wie Gewichtsnormalisierung, regelmäßige Bewegung, Vermeidung von Austrocknung und langem Sitzen helfen, das Risiko zu reduzieren. Gegebenenfalls sollten Medikamente zur Behandlung von begleitenden Erkrankungen (Bluthochdruck, Zuckerkrankheit, erhöhte Cholesterinspiegel) nach Absprache mit dem Arzt eingenommen werden.

Acetylsalicylsäure senkt das Verklumpungsrisiko der Plättchen, vermindert aber nicht deren Zahl

Als gerinnungshemmender Wirkstoff wird z.B. der Plättchenaggregations-(verklumpungs)-Hemmer **Acetylsalicylsäure** eingesetzt. Der Stellenwert von Acetylsalicylsäure bei der ET ist noch nicht völlig geklärt. Klar ist der Nutzen von Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung beim Auftreten von Mikrozirkulationsstörungen. Ob Acetylsalicylsäure auch effektiv Thrombosen vorbeugen kann, ist unklar. Die Gefahr bei der Behandlung mit Acetylsalicylsäure besteht in einer Steigerung der Blutungsneigung. Acetylsalicylsäure sollte daher bei Vorliegen einer erhöhten Blutungsneigung, bei bekannten

Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren oder bei Vorliegen sehr hoher Plättchenzahlen (über 1 Mio pro μ l) nicht gegeben werden, da die Blutungsneigung dann ohnehin ET-bedingt erhöht ist.

Zu den plättchenreduzierenden (zytoreduktiven) Medikamenten zählen:

1. Zytostatische Wirkstoffe (Zellteilungsgifte) wie Hydroxyurea (HU)
2. Plättchenselektive Wirkstoffe wie Anagrelid
3. Zytokine wie Interferon (IFN)

Tab. 5: Plättchenreduzierende Medikamente

Der zellteilungshemmende Wirkstoff **Hydroxyurea (HU)** wird schon seit vielen Jahrzehnten bei der ET eingesetzt. Es ist allerdings kein spezifischer Plättchenhemmer, sondern reduziert auch die

Bildung anderer Blutzellen (rote und weiße Blutkörperchen). Hydroxyurea wird als Kapsel verabreicht und muss einmal pro Tag eingenommen werden. Da es sich um ein Chemotherapeutikum handelt, besteht die Möglichkeit, dass es durch die langjährige Einnahme von Hydroxyurea zur Entwicklung einer akuten Leukämie kommen kann. Heute werden vor allem ältere Patienten oder Hoch-Risiko-Patienten mit Hydroxyurea behandelt. Bekannte Nebenwirkungen von Hydroxyurea bestehen in erster Linie in Übelkeit, Hautausschlägen, verstärkter Pigmentierung der Haut und Verminderung der Zahl der weißen Blutkörperchen.

Hydroxyurea ist relativ gut verträglich, Langzeitwirkungen können jedoch nicht ausgeschlossen werden

Interferon ist ein körpereigener, hormonähnlicher Botenstoff, der beispielsweise bei der Abwehr von Virusinfektionen gebildet wird. Es muss täglich einmal subkutan, das heißt unter die Haut, gespritzt werden. Die Wirksamkeit liegt leicht unter der von Hydroxyurea; Interferon ist aber der einzige Wirkstoff, der in der Schwangerschaft eingesetzt werden kann. Die Nebenwirkungsrate von Interferon ist allerdings deutlich höher und bei etwa einem Drittel aller Patienten muss das Medikament wegen zu starker Nebenwirkungen abgesetzt werden. Die Nebenwirkungen

Interferon muss unter die Haut gespritzt werden und ist häufig mit grippeähnlichen Nebenwirkungen verbunden

sind grippeartige Symptome, vor allem Fieber, Abgeschlagenheit und Knochenschmerzen, die v.a. zu Behandlungsbeginn auftreten. Schwerwiegendere und seltene Nebenwirkungen sind das Auftreten von Gewichtsverlust, andauernder Müdigkeit und Leistungsschwäche, Haarausfall, neurologischen und psychiatrischen Symptomen. Momentan werden neuere Zubereitungen von Interferonen, die sogenannten **pegylierten Interferone**, in der Therapie der ET erprobt, die ein besseres Wirkungspotential und weniger Nebenwirkungen versprechen.

Anagrelid ist ein innovativer Wirkstoff in der Behandlung der ET. Es handelt sich um Kapseln, die wie Hydroxyurea täglich eingenommen werden. Anagrelid verzögert die Reifung der plättchenproduzierenden Knochenmarkriesenzellen, so dass weniger Plättchen gebildet werden und die Thrombozytenzahl im Blut deutlich gesenkt wird.

Anagrelid ist ein innovativer Wirkstoff, der selektiv die Reifung der Knochenmarkriesenzellen verzögert

Anagrelid ist der einzige plättchenspezifische Wirkstoff, der die Bildung anderer Blutzellen weitgehend unbeeinflusst lässt. Es handelt sich nicht um ein Chemotherapeutikum und Anagrelid steht daher nicht im Verdacht, bösartige Erkrankungen auszulösen. Die Wirksamkeit von Anagrelid ist mit der von Hydroxyurea vergleichbar. Nebenwirkungen von Anagrelid bestehen in Kopfschmerzen, Durchfällen, Ödembildung, Schwindel und Herzklopfen. Ein langsames Einschleichen in die endgültige Dosierung verbessert die Verträglichkeit deutlich.

Die Behandlung der ET ist heute ein Kompromiss zwischen der medikamentösen Reduktion von ET-bedingten Komplikationen einerseits und Nebenwirkungen der eingesetzten Substanzen andererseits. Es muss daher individuell auf den Patienten abgestimmt vom behandelnden Arzt über die Therapie entschieden werden.



Fortschritt in der Hämatologie

Heute handeln-
an morgen denken!