



Essentielle Thrombozythämie (ET)

Stand: Oktober 2020

Diagnostische Empfehlung

Methode	Antikoagulans	Empfehlung
Zytomorphologie	EDTA	obligat
Immunphänotypisierung	EDTA oder Heparin	fakultativ
Chromosomenanalyse	Heparin	fakultativ
FISH	EDTA oder Heparin	fakultativ
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	obligat



Essentielle Thrombozythämie - Definition und Merkmale

Die Essentielle (oder auch primäre) Thrombozythämie (ET) zählt zu den myeloproliferativen, BCR-ABL1-negativen Neoplasien (MPN). Sie ist charakterisiert durch eine vermehrte Proliferation der megakaryozytären Reihe im Knochenmark sowie durch eine Funktionsstörung und eine progrediente Vermehrung von Thrombozyten im peripheren Blut. Aufgrund des Fehlens spezifischer Marker ist die Diagnose nicht immer eindeutig, weswegen eine sekundäre Thrombozytose differentialdiagnostisch immer ausgeschlossen werden sollte. Verursacht werden sekundäre Thrombozytosen vor allem durch Entzündungen oder Eisenmangel.

Bis zu einem Drittel der Patienten ist bei Erstdiagnose der ET symptomfrei, da die Diagnose häufig im Zuge einer Routine-Blutuntersuchung festgestellt wird. Der Großteil der Patienten bleibt auch über mehrere Jahre hinweg beschwerdefrei und hat eine annähernd normale Lebenserwartung. Im Verlauf der Erkrankung können allerdings Komplikationen wie Mikrozirkulationsstörungen im Sinne von Durchblutungsstörungen an Händen und Füßen, thromboembolische Komplikationen und Blutungen auftreten. Das Risiko von Thrombosen ist bei Vorliegen einer ET erhöht und liegt bei Patienten über 60 Jahre bei 15% pro Patient und Jahr und zählt zu den häufigsten Todesursachen bei der ET (Elliott et al. 2005). Bei einem kleinen Teil der Patienten geht die Krankheit in eine **Polycythemia Vera (PV)**, eine Post-ET-Myelofibrose oder ein **Myelodysplastisches Syndrom (MDS)** bzw. eine sekundäre akute Leukämie über.

Die jährliche Inzidenz der ET ist nicht sicher erfasst und stützt sich auf die Schätzung der Polycythemia Vera Study Group (PVSG) für den europäischen Raum und die USA: 0,2 – 2,3 / 100.000 Einwohner. Sie tritt im medianen Alter von 50-60 Jahren auf und bei Frauen etwas häufiger als bei Männern. Dennoch sind knapp 20 Prozent der Patienten mit Essentieller Thrombozythämie 40 Jahre oder jünger, teilweise können auch Kinder und junge Erwachsene betroffen sein (Swerdlow et al. 2017).

Essentielle Thrombozythämie - Klassifikation

Gemäß der WHO-Klassifikation 2017 gehört die ET zu den sogenannten BCR-ABL1-negativen myeloproliferativen Neoplasien. Die klinische Abgrenzung innerhalb der MPN erfolgt unter anderem durch den Nachweis einer klonalen Thrombozytose (siehe auch Kriterien zur Essentiellen Thrombozythämie). Im peripheren Blutaussstrich sind bei 90% der Patienten die Thrombozyten morphologisch verändert: vergrößert und/oder unterschiedlich groß. Eine Einteilung in Subgruppen wurde innerhalb der WHO-Klassifikation nicht vorgenommen. Allerdings ist zu beachten, dass es derzeit keine spezifischen Krankheitsmarker, weder molekularer noch anderer Art gibt, die die ET eindeutig diagnostizieren, weswegen eine Diagnose immer auf Grundlage einer Kombination von klinischen, molekulargenetischen und knochenmarkshistologischen Befunden gestellt werden sollte.

ET WHO-Klassifikation 2017

Kriterien zur Diagnose der Essentiellen Thrombozythämie

Hauptkriterien

- Thrombozytose: Anzahl der Thrombozyten $\geq 450 \times 10^9/L$
- Knochenmarkhistologie: Proliferation hauptsächlich der Megakaryozytenlinie mit erhöhten Zahlen vergrößerter reifer hyperlobulierter Megakaryozyten. Keine signifikante Erhöhung oder Linksverschiebung der Granulopoese oder Erythropoese. Keine oder geringe Zunahme (Grad 0-1) der Retikulinfasern
- WHO-Kriterien für CML, PV, PMF oder anderer myeloische Neoplasien sind nicht erfüllt
- Nachweis einer JAK2-, CALR-, oder MPL-Mutation

Nebenkriterien

- Präsenz eines klonalen Markers
- Fehlen von Hinweisen auf eine reaktive Thrombozytose

Die Diagnose ET erfordert alle vier Haupt- oder die ersten drei Haupt- und ein Nebenkriterium.

Diagnostik bei Essentieller Thrombozythämie

Zytomorphologie

Die zytomorphologische Beurteilung bei den MPN bezieht die Zellularität im Gesamten sowie in den einzelnen hämatopoetischen Reihen ein. Dabei ist auch die Feststellung des Blastenanteils wichtig. Zu den charakteristischen Veränderungen bei der ET zählen:

- Proliferation der Megakaryozyten
- häufig vergrößerte reife Megakaryozyten mit hyperlobulierten (hirschgeweihartigen) Kernen ohne Clusterbildung
- überwiegend keine Proliferation der Erythrozyten und Granulozyten
- kaum Dysplasien
- kaum Blastenvermehrung (< 5%)
- häufig eine normale Zellularität

Chromosomenanalyse

Chromosomale Aberrationen werden bei circa 5-10% der Patienten mit ET beobachtet (Panani et al. 2006, Gangat et al. 2009). Diese treten im Vergleich zu anderen MPN eher selten auf. Verschiedene Studien zeigten in kleineren Patientenkohorten folgende rekurrent auftretende Aberrationen: Trisomie 8 (+8), Aberrationen Chromosom 9 betreffend (+9/del(9q)), Deletionen im langen Arm von Chromosom 20 (del(20q)), Anomalien des Chromosoms 1 sowie Deletionen im langen Arm von Chromosom 5 (del(5q)) (Panani 2006, Gangat et al. 2009, Sever et al. 2009, Swerdlow et al. 2017). Da das Vorliegen eines klonalen Markers eines der Nebenkriterien zur Diagnose einer ET hilfreich sein. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in den Studien gestaltet es sich allerdings schwierig, allein anhand zytogenetischer Faktoren eine ET diagnostizieren oder eine prognostische Aussage treffen zu können. Allerdings zeigte eine Studie, dass sich die Lebenserwartung von Patienten, welche bei Erstdiagnose Chromosomenaberrationen zeigten, nicht von denen unterschied, die Aberrationen im Verlauf erlangt hatten (Sever et al. 2009). Interessanterweise wurden innerhalb der MPN vor allem bei der PMF und etwas seltener bei der ET isolierte Deletionen im langen Arm von Chromosom 5 beobachtet, welche vorwiegend bei MDS-Patienten beschrieben werden (Swerdlow et al. 2017).

Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)



FISH wird überwiegend ergänzend zur Zytogenetik eingesetzt, um eine quantitative Aussage über die Klongröße treffen zu können und einen für den Verlauf geeigneten Marker zu erhalten. Allerdings kann diese Methode nur gezielt für bestimmte Fragestellungen eingesetzt werden, wie zum Beispiel dem Ausschluss eines *BCR-ABL1*-Rearrangements innerhalb der MPN und wird deswegen die klassische Chromosomenanalyse nicht ersetzen können. Ein Nachweis der für die ET-typischen zytogenetischen Veränderungen kann sowohl an Blut- als auch an Knochenmark-Ausstrichen durchgeführt werden.

Molekulargenetik

Mutationen bei Essentieller Thrombozythämie

Tabelle 1: Häufigkeit verschiedener Mutationen bei Essentieller Thrombozythämie (Tefferi et al. 2018)

Gen-Mutation	Häufigkeit (%)
JAK2 V617F	55
MPL	3
CALR	20
TET2	5
IDH1/2	1
ASXL1	3
CBL	selten
TP53	2 bzw. 27 (in Blastenkrise)

Die genaue Pathogenese der ET ist bislang nicht gänzlich geklärt, jedoch scheinen wie bei den anderen MPN Mutationen in bestimmten Genen einer hämatopoetischen Stammzelle eine Rolle zu spielen. So lässt sich bei circa 50% der Patienten mit ET eine Mutation im Exon 14 des Janus-Kinase-2 (*JAK2*)-Gens (*JAK2* V617F) nachweisen, welches ein Mitglied der Tyrosin-Kinase Familie darstellt und unter anderem an der Signaltransduktion für Erythropoietin, Thrombopoetin und G-CSF beteiligt ist (siehe Tabelle 1). Diese Mutation führt zu einer dauerhaften Aktivierung der *JAK2*-Kinase, welche mit einer übermäßigen Zellbildung einhergeht. Obwohl die *JAK2*-Mutation bei der Hälfte aller ET-Patienten zu finden ist, ist diese nicht spezifisch für die ET und findet sich auch bei anderen MPN wie zum Beispiel der PV und in einem kleinen Anteil (< 5%) von MDS und AML-Patienten (Swerdlow et al. 2017). Deswegen eignet sich der Nachweis dieser Mutation nicht, um einzelne Subtypen innerhalb der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen differenzialdiagnostisch abzugrenzen.

Andere Mutationen, wie z.B. im Calreticulin (*CALR*)-Gen oder *MPL*-Mutationen, die bei anderen MPN wie zum Beispiel der **primären Myelofibrose (PMF)** häufig diagnostiziert werden, treten bei der ET ebenfalls und im Vergleich zur PV deutlich häufiger auf. *JAK2*, *CALR* und *MPL* werden als so genannte „Treiber-Mutationen“ bezeichnet und primär im diagnostischen Routineprogramm bestimmt. Wenn diese negativ ausfallen, können weitere „Nicht-Treiber“ Mutationen untersucht werden (siehe Tabelle 1) und bei der Sicherung der Diagnose einer ET hilfreich sein, da das Vorliegen eines klonalen Markes eines der Nebenkriterien zur Diagnose einer ET nach der WHO-Klassifikation 2017 darstellt.

Prognose und Risikostratifizierung bei Essentieller Thrombozythämie

Innerhalb der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen weist die ET den günstigsten Verlauf auf. Betroffene haben in der Regel eine normale Lebenserwartung und zeigen vor allem in den ersten 10 Jahren keinen Unterschied in der Lebensqualität im Vergleich mit einer gesunden Kontrollpopulation. Allerdings zeigt sich nach dieser Dekade ein gehäuftes Auftreten thrombotischer Ereignisse (Wolanskyj et al. 2006). Die ET sollte im Speziellen von der präfibrotischen PMF (pre PMF) abgegrenzt werden, welche 2001 von der WHO als eigene Klasse innerhalb der MPN eingeführt wurde. Nach den Kriterien der Polycythemia Vera Study Group würden einige dieser prä-PMF-Patienten als ET-Patienten eingestuft werden, haben aber im Vergleich zur ET einen etwas ungünstigeren Verlauf (Thiele et al. 2003). Da die Wahrscheinlichkeit einer fibrotischen bzw. leukämischen Transformation sehr klein ist (< 1%, Malecki et al. 2016) wird der prognostische Verlauf der ET vor allem durch das Auftreten von Thrombosen und schweren Blutungen bestimmt (Inzidenz: 11-39%, Pósfai et al. 2016). Die meisten Prognosesysteme stützen sich dementsprechend auf die Identifikation bestimmter Risikofaktoren, anhand derer man thrombose- und blutungsgefährdete Patienten frühzeitig erkennen kann. Zu den anfänglich bekannten Risikofaktoren zählen:

- Anamnestisch bekannte thromboembolische Komplikationen oder schwere Blutungen
- Alter über 60 Jahre (es wird diskutiert, das Alter auf 65 Jahre anzuheben, d.h. das biologische Alter mehr zu berücksichtigen)
- Thrombozytenzahl höher als 1.500.000/ μ l

Innerhalb der ET wurden anfangs zwei und später drei bzw. vier Risikogruppen etabliert. Anfangs fanden vor allem die oben aufgeführten Parameter Alter und thromboembolische Vorgeschichten die prognostisch größte Relevanz.

In darauffolgenden Studien wurden neben den konventionellen Faktoren (Alter und Thromboseanamnese) weitere thrombotische Risikofaktoren untersucht. Dazu gehören kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes, Übergewicht sowie Nikotinabusus), Leukozytose sowie das Vorhandensein einer *JAK2* V617F-Mutation und deren Allelast. Barbui et al. haben 2012 mithilfe einer Multivarianten-Analyse ein internationales Prognose System für thrombotische Risikofaktoren geschaffen, welches unter dem Namen IPSET veröffentlicht wurde (siehe Tabelle 2). Patienten mit geringem Risiko hatten ein thrombosefreies Überleben von 87% nach 15 Jahren, während die Hochrisikogruppe eine Wahrscheinlichkeit von 50% eines thrombosefreien Überlebens in den ersten 7 Jahren ab Diagnose zeigte. Die Patienten mit mittlerem Risiko zeigten während der ersten 10 Jahre ähnliche Werte wie die der geringen Risikogruppe und näherten sich in den darauffolgenden 5 Jahren der Hochrisikokurve an.

Tabelle 2: 'International Prognostic Score of thrombosis in essential thrombocythemia' (IPSET-thrombosis) (Barbui et al. 2012)



Risikofaktoren	HR	Score Punkte
Alter > 60 Jahre	1,50	1
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	1,56	1
Thrombotische Events in der Vergangenheit	1,93	2
JAK2 V617F	2,04	2
Niedriges Risiko	0 - 1	
Intermediäres Risiko	2	
Hohes Risiko	≥ 3	

Vorteil dieses neuen Systems war es, dass die Patienten noch genauer und spezifischer eingeteilt werden konnten. Zum Beispiel konnten Patienten, welche mit den konventionellen Parametern (Alter und Symptomatik) der Hochrisikoklasse zugeordnet wurden in die intermediäre oder sogar in die geringe Risikogruppe re-klassifiziert werden. Beispiel: Alter > 60 Jahre, aber keine thromboembolischen Ereignisse in der Vorgeschichte, keine kardiovaskulären Risikofaktoren und keine JAK2 V617F Mutation, wäre früher Hochrisiko gewesen, wird jetzt aber der Niedrigrisiko-Klasse zugeordnet. Der IPSET Score wurde in einer späteren Studie 2016 an 585 ET-Patienten validiert und um eine weitere Risikogruppe verfeinert (siehe Tabelle 3, Haider et al. 2016). Im Jahr 2018 wurde der IPSET an einer prä-PMF Kohorte angewendet und erfolgreich zur Einschätzung des Thromboserisikos bei prä-PMF-Patienten evaluiert (Guglielmelli et al. 2018).

Tabelle 3: Validierung des überarbeiteten 'International Prognostic Score of thrombosis in essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis)' (Haider et al. 2016)

Risikofaktoren	Risiko
Alter ≤ 60 Jahre Keine thrombotischen Events in der Vergangenheit JAK2-Wildtyp	Sehr niedrig
Alter ≤ 60 Jahre Keine thrombotischen Events in der Vergangenheit JAK2-Mutation	Niedrig
Alter > 60 Jahre Keine thrombotischen Events in der Vergangenheit JAK2-Wildtyp	Intermediär
Thrombotische Events in der Vergangenheit ODER Alter > 60 Jahre und JAK2-Mutation	Hoch

Zytogenetische Prognosefaktoren bei Essentieller Thrombozythämie

Da nur in einem kleinen Anteil der ET-Patienten zytogenetische Aberrationen nachgewiesen werden, haben zytogenetische Daten keine allzu große Rolle bzw. Gewichtung in der Etablierung von Scoring Systemen gefunden. So zeigen bei Erstdiagnose weniger als 10% der Patienten zytogenetische Aberrationen (Panani et al. 2006, Gangat et al. 2009), wobei zu den am häufigsten festgestellten Aberrationen Anomalien des Chromosoms 1, Trisomie 8 und Trisomie 9 sowie Deletionen im langen Arm von Chromosom 13 und Chromosom 20 gezählt werden. Darüber hinaus haben diese Studien gezeigt, dass zytogenetische Aberrationen während der Transformation in eine akute Leukämie, nicht aber während der Transformation in eine Myelofibrose entstehen (Panani et al. 2006, Gangat et al. 2009). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass, im Gegensatz zur PV und zur PMF, zytogenetische Aberrationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose weder einen Einfluss auf den Werdegang der Erkrankung im Sinne einer Transformation in eine akute Leukämie noch einen signifikanten Einfluss auf das allgemeine bzw. Leukämiefreie Überleben hatten (Suleiman et al. 2016). Allerdings werden insgesamt mehr Studien benötigt, um die Zytogenetik und deren Einfluss auf die ET klarer bewerten zu können.

Molekulargenetische Prognosefaktoren bei Essentieller Thrombozythämie

Aufgrund der sehr vom Thromboserisiko abhängigen Prognose der ET-Patienten, wurde bisher kein größeres Scoring-System - wie zum Beispiel der MIPSS70+ bei der PMF - unter Einbezug klinischer, zytogenetischer sowie molekulargenetischer prognostischer Faktoren eingeführt (Tefferi et al. 2108). Bei circa 50% der ET-Patienten kann eine JAK2-Mutation festgestellt werden, welche bei allen anderen MPN ebenfalls häufig beobachtet wird.



Aufgrund der Häufigkeit der *JAK2*-Mutation wurde deshalb vor allem diese auf ihre prognostische Relevanz hin untersucht. Studien darüber zeigten jedoch kontroverse Ergebnisse: so wurde ein Zusammenhang zwischen einer bestehenden *JAK2*-Mutation und einem höheren Hb sowie einer erhöhten Leukozytenzahl und damit einhergehend einem signifikant größeren Thromboserisiko beschrieben (Campbell et al. 2005, Finazzi et al. 2006). Weitere Studien hingegen zeigten, dass die *JAK2*- Mutation nicht mit der Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen assoziiert zu sein scheint (Antonioli et al. 2005, Carobbio et al. 2007). Diese Unterschiede können folgende Ursachen haben: unzureichende klinische Kriterien, um ET und PV Patienten adäquat voneinander unterscheiden zu können, unterschiedliche Patientenauswahl und Studiendesign sowie alleiniges Augenmerk auf die qualitative *JAK2* V617F-Expression und nicht auf die quantitative Allellast. Aufgrund dessen wurde in anschließenden Studien vor allem die Allellast untersucht. 2-4% der Patienten mit ET haben eine homozygote *JAK2*-Mutation. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer homozygoten Mutation ein signifikant höheres Risiko hatten, thromboembolische Ereignisse zu bekommen im Vergleich zu heterozygot mutierten oder die Wildtyp Patienten. Je höher die Allellast, desto größer ist das Thromboserisiko (Kittur et al. 2007, Vannucchi et al. 2007, Antonioli et al. 2008). Neben der *JAK2*-Mutation wird in circa 20% aller ET-Patienten eine *CALR*-Mutation nachgewiesen. Bei Calreticulin handelt es sich um ein Chaperon-geschütztes Protein, welches an Differenzierung, Apoptose und Zellteilung beteiligt ist. Im Vergleich zur *JAK2*-Mutation zeigten Patienten mit einer *CALR*-Mutation ein niedrigeres Thromboserisiko (Torregrosa et al. 2016). *MPL*-Mutationen treten hingegen nur bei 5% der Patienten auf, wobei keine genauen Daten über das Thromboserisiko bei dieser Patientengruppe bekannt sind. Die Zahl der Patienten bei denen keine der drei „Treiber-Mutationen“ festgestellt werden konnte („triple-negativ“) wird auf 10-25% geschätzt. Diese zeigten ebenfalls ein erhöhtes Thromboserisiko (Ju et al. 2018).

Weitere Studien untersuchten neben den bereits genannten „Treiber-Mutationen“ auch „Nicht-Treiber-Mutationen“ im Verlauf und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie die Wahrscheinlichkeit einer Transformation in eine sekundäre Myelofibrose bzw. eine akute Leukämie. Die häufigsten Mutationen neben den bereits genannten „Treiber-Mutationen“ *JAK2/CALR/MPL* waren Mutationen in den Genen *ASXL1* (20%), *TET2* (11%), *DNMT3A* (7%) und *SF3B1* (5%). Für weitere Gene fanden sich die folgenden Häufigkeiten: *SRSF2*: 2%, *EZH2*: 2%, *U2AF1*: 1%, *RUNX1*: 1% und *TP53*: 2% (Tefferi et al. 2019). In Tabelle 5 sind die von Tefferi et al. untersuchten Mutationen aufgeführt, die einen ungünstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS), ein Leukämiefreies Überleben (LFS) sowie ein Myelofibrosefreies Überleben (MFFS) zeigten.

Tabelle 4: „Nicht-Treiber-Mutationen“ und deren prognostische Bedeutung (Tefferi et al. 2019)

	Gene
ungünstiger Einfluss auf OS	<i>SF3B1, SRSF2, EZH2, U2AF1</i>
ungünstiger Einfluss auf LFS	<i>SRSF2, EZH2, TP53, RUNX1</i>
ungünstiger Einfluss auf MFFS	<i>SF3B1, U2AF1</i>

OS: Overall survival (Gesamtüberleben), LFS: Leukämiefreies Überleben, MFFS: Myelofibrosefreies Überleben.

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/myelodysplastisches-syndrom-mds/myeloproliferative-neoplasien-mpn/essentielle-thrombozythaemie-et.html#referenzen>