

# Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der essentiellen Thrombozythämie

P. E. Petrides, Hämatologisch-Onkologische Schwerpunktpraxis am Isartor, München

**Die Empfehlungen des Expertengremiums der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO) zur essentiellen Thrombozythämie (ET) wurden zuletzt im Dezember 2023 aktualisiert [1]. An dieser Stelle soll über einige, seitdem erschienene Arbeiten zum Thema berichtet werden: die ET kann zu schweren akralen Durchblutungsstörungen führen, deren Früherkennung wichtig ist und zur Diagnose der Grunderkrankung führen kann. Teil eines Erstgesprächs sollte immer eine sorgfältige Familienanamnese sein, die in einzelnen Fällen eine familiäre Häufung aufdecken und erhebliche Konsequenzen für die Betroffenen haben kann. Die triple-negative ET stellt weiterhin eine diagnostische Herausforderung dar; die Knochenmarkhistologie ist nach wie vor entscheidend. Es fehlen aber Standardisierungen und Ringversuche. Glifozine sind eine Bereicherung für die Therapie des Diabetes mellitus: da sie aber den Hämoglobin (Hb)- und Hämatokrit (Hkt)-Wert ansteigen lassen, ist beim Einsatz dieser Stoffgruppe bei Patient:innen mit ET Vorsicht geboten. Eine neue Studie in Italien spricht für den Einsatz von 2x 100 mg Aspirin bei ET-Patient:innen.**

## Livide Verfärbung oder Gangrän als erstes klinisches Zeichen

Ein 64-jähriger Mann wird von seiner Physiotherapeutin auf eine bläuliche Verfärbung im Bereich der 5. Zehe des linken Fußes hingewiesen, die nur von der Fußsohle aus erkennbar ist, er selbst verspürt nur leichte Schmerzen (Abb. 1). Die angiologische Untersuchung ist bis auf den Nachweis einer Null-Linie in der Oszillographie der betroffenen Zehe unauffällig und sichert damit die Diagnose einer akralen Ischämie. Das Syndrom der blauen Zehe wird durch eine arterio-arterielle Mikroembolisation von Thromben verursacht. Bei der Suche nach einer potenziellen Emboliequelle findet sich in der linken Arteria poplitea eine flache, echoarme Plaque mit sehr unregelmäßig zerklüfteter Oberfläche. Durch Behandlung mit ASS 100 mg, Atorvastatin und 60 µg Prostaglandin E1 über 20 Tage ist der Patient beschwerdefrei, die akrale Oszillographie zeigt eine normale Pulskurve. Bei der Suche nach Risikofaktoren fallen bei dem Patienten eine leichte Thrombozyten-Erhöhung mit 574.000/µl und LDH-Erhöhung von 250 E/l auf. Die hämatologische Abklärung erbringt den Nachweis einer Calreticulin-Mutation-positiven primären Thrombozythämie [2]. Die Nichterkennung einer peripheren Durchblutungsstörung im

Bereich der Zehen oder Finger kann bis zur Gangrän mit konsekutiver Amputation führen [3, 4].

## Sorgfältige Familienanamnese bei Erstvorstellung ist unabdingbar

Eine 32-jährige Patientin stellte sich in der Sprechstunde aufgrund erhöhter Thrombozytenwerte ( $> 430.000/\mu\text{l}$ ) vor. Die Knochenmarkpunktion zeigte eine erhöhte Zahl von Megakaryozyten. Aufgrund der Morphologie war eine chronisch myeloproliferative Erkrankung nicht gesichert, reaktive Veränderungen waren nicht auszuschließen. Daraufhin wurde die übliche molekulargenetische Diagnostik mit BCR-ABL sowie JAK2, Calreticulin und Thrombopoietinrezeptor (MPL) durchgeführt, bei der keine Veränderungen nachweisbar waren. Die Patientin war demnach triple-negativ (s.u.). Die Erfragung der Familienanamnese erbrachte den Nachweis einer milden Thrombozytose auch bei anderen Familienmitgliedern. Daraufhin wurde die molekulargenetische Diagnostik intensiviert und interessanterweise im EXON13 des JAK2-Gens eine Variante nachgewiesen: JAK2-F556V mit einer Mutationslast von 46%. Diese Variante war bisher 1x in der Literatur beschrieben. Ob es sich dabei um eine erworbene Mutation oder Keimbahnmutation

handelte, konnte nur durch weitergehende Untersuchungen ermittelt werden. Analysen von Mundabstrichen und Nagelproben zeigten, dass die Variante in beiden Geweben mit einer Mutationslast von 50% nachweisbar war. Insgesamt entdeckten wir die Mutation bei 8 von 11 untersuchten Familienmitgliedern (Abb. 2). Aber nur die Indexpatientin hatte bisher eine thromboembolische Komplikation (Infarkt der Arteria cerebri media). Interessanterweise war die Probandin Nummer 3, die Mutter von 3 JAK2-F556V-positiven Kindern, an der Blastenkrise einer

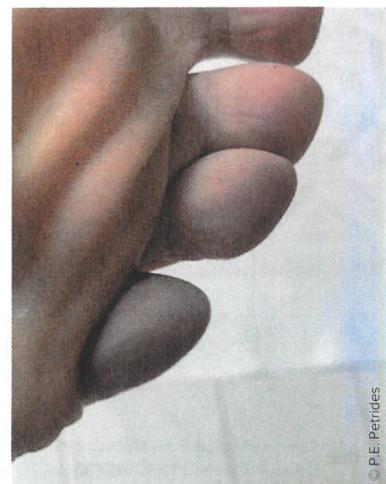


Abb. 1: Syndrom der blauen Zehe (nach [2]).

Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie (CML) gestorben. Eine BCR-ABL-Translokation kann als sekundäres Ereignis nach einer JAK2-V617F-Mutation bei Patient:innen mit einer ET auftreten, die eine CML entwickeln. Aus diesem Grunde ist die sorgfältige Nachsorge bei diesen Familienmitgliedern sinnvoll, da offenbar ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer weiteren Bluterkrankung besteht [5].

**Diagnose der triple-negativen ET ist nach wie vor schwierig**

Bei etwa 10-15% der Patient:innen mit ET sind keine klassischen JAK2-V617F-, Calreticulin- oder MPL-Mutationen nachweisbar. Sie werden deshalb als 3-fach negativ bezeichnet. Häufig besteht dann Unsicherheit hinsichtlich Thromboserisiko und klinischem Verlauf.

Godfrey et al. führten dazu in England eine retrospektive multizentrische Real-world-Studie mit 320 Patient:innen durch, um den Nutzen der Knochenmarkshistologie und molekulargenetischer Techniken zu evaluieren [6]. 91% der Patient:innen hatten sich einer Knochenmarkpunktion unterzogen, 56% einer molekulargenetischen Analyse (NGS-myeloid-Panel). Bei der Histologie wurden verschiedene Stufen der Bewertung unterschieden: von „definitiv“

über „wahrscheinlich“ und „nicht weiterführend“ bis hin zu „reaktiv“. Bei 37% stützte die Histologie die Diagnose einer myeloproliferativen Neoplasie (MPN) (definitiv & wahrscheinlich), wohingegen bei 57% die Histologie nicht weiterführend war. Bei einer Zweitbewertung waren die WHO-Kriterien für die ET (erhöhte Megakaryozytenzahl mit hyperlobulierten Kernen und Haufenbildung) am häufigsten in der „definitiv/wahrscheinlich“-Gruppe nachweisbar. 56% der Patient:innen wurden molekulargenetisch untersucht: davon wurde bei 14,6% eine genetische Variante gefunden: 3,4% hatten eine JAK2/CALR/MPL-Mutation: entweder nicht-kanonisch (=d.h. nicht in typischer Position), eine Deletion oder eine extrem niedrige Allelfrequenz; 11,2% hatten Mutationen in Passagiergenen (AXL1, DNMT3A oder TET2). Diese Mutationen waren häufiger bei den Patient:innen mit „definitiver/wahrscheinlicher“ Histologie. Bei diesen waren die Thrombozytenwerte auch am höchsten.

Bei der Auswertung der von den einzelnen Zentren zu Verfügung gestellten Daten fanden die Autor:innen auch erhebliche Unterschiede hinsichtlich Histologieberichten und Pharmakotherapie.

Die Autor:innen schließen aus ihrer Analyse, dass die Knochen-

markhistologie nach wie vor die höchste Aussagekraft für die Diagnose besitzt. Problematisch sind aber erhebliche Unterschiede bei der Bewertung von Histologiepräparaten von Zentrum zu Zentrum, auch bedingt durch Unterschiede in der Berichterstattung. Gefordert wird gerade bei diesen schwierigen Fällen eine Begutachtung durch die Hämatopathologie nach einem Standardschema (= das es noch festzulegen gilt).

**Beim Einsatz von Gliflozinen bei ET ist Vorsicht geboten**

In den letzten 10 Jahren haben die Natrium (Sodium)-Glucose-Co-Transporter 2 (SGLT-2)-Inhibitoren, die auch als Gliflozine (ursprünglich aus einer Obstbaumrinde isoliert) bezeichnet werden, eine breite Anwendung in der Klinik gefunden – nicht nur bei der Behandlung des Diabetes mellitus, sondern auch bei Herzinsuffizienz mit und ohne reduzierter Auswurfraction und chronischen Nierenerkrankungen.

Zu dieser Gruppe von Medikamenten gehören Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin und Ertugliflozin, die alle zu einem dosisabhängigen Anstieg der Hb- und Hkt-Werte führen. Im Allgemeinen ist die SGLT-2-induzierte Erythrozytose nicht mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden.

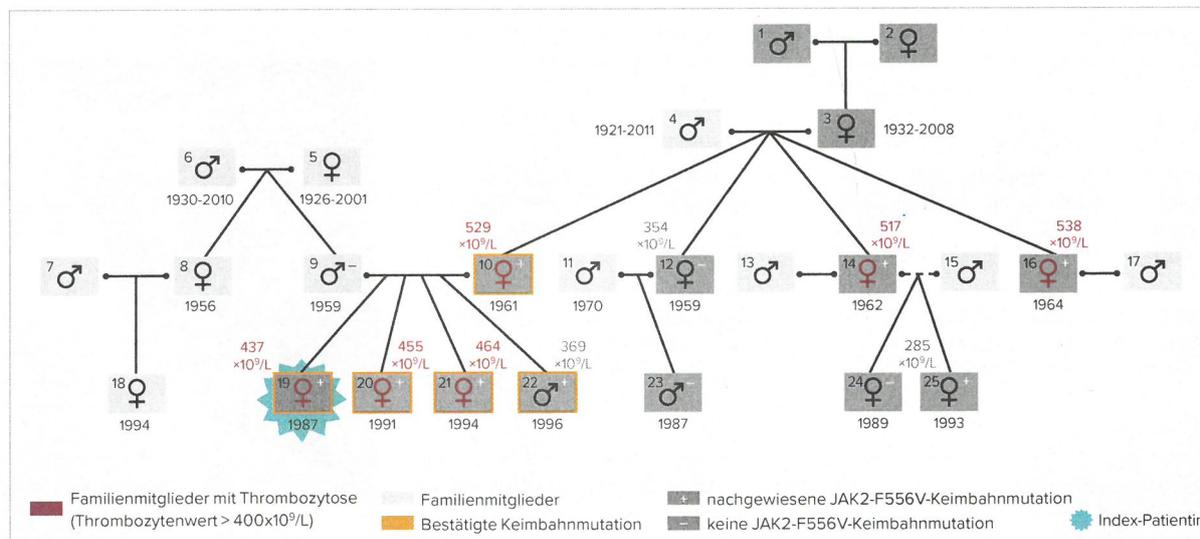


Abb. 2: Stammbaum einer Familie mit heterozygoter JAK2-F556V-Keimbahnmutation (mod. nach [5]).

Auf der anderen Seite entwickelten 3 von 9 Patient:innen mit bis dato nicht-erkannter JAK2-positiver myeloproliferativer Neoplasie insgesamt 4 thrombotische Komplikationen, die potenziell auf die Entdeckung der klonalen Erythrozytose zurückzuführen waren.

In einer Studie der Mayo-Klinik [7] erhielten 11 ET-Patient:innen eine Behandlung mit Empagliflozin [9] oder Dapagliflozin [2]. Bei 8 Patient:innen lag eine JAK2-V617F-Mutation vor, bei den übrigen 3 eine Calreticulin-Mutation. Keiner der Patient:innen hatte vor Einleitung der SGLT-2-Behandlung eine Erythrozytose. Die Patient:innen waren mit Aspirin, Zytoreduktion oder systemischer Antikoagulation behandelt. Ein Patient entwickelte einen Myokardinfarkt. Ein anderer Patient mit einer Calreticulin-Mutation und Venenthrombose in der Anamnese, der mit Apixaban und Hydroxyurea behandelt wurde, erhielt 10 mg Empagliflozin wegen Herzinsuffizienz. In dieser Zeit stieg sein Hb-Wert von 11,3 g/dl auf 15,3 g/dl und sein Hkt-Wert von 34% auf 47,8% an, wobei – wahrscheinlich aufgrund der Antikoagulation – keine Thrombose auftrat. In der Untersuchung der Arbeitsgruppe der Mayo-Klinik hatten alle ET-Patient:innen eine Erhöhung der Hb-/Hkt-Werte nach Einleitung einer SGLT-2-Behandlung. Bei der ET ist normalerweise die JAK2-Mutation mit höheren Hb-/Hkt-Werten verbunden. Auf der anderen Seite haben Calreticulin-mutierte ET-Patient:innen niedrige Hb-, Leukozyten- und einen höheren Thrombozytenwert als JAK2-mutierte Patient:innen. Interessanterweise wurde der höchste absolute Anstieg des Hb-/Hkt-Wertes bei einem Patienten mit Calreticulin-Mutation gefunden, was dafür spricht, dass die SGLT-2-Inhibitoren eine unabhängige Wirkung auf die Erythrozytose besitzen. Nur eine Person der 11 Behandelten entwickelte eine Thrombose; dies dürfte aber darauf zurückzuführen sein, dass die überwiegende Zahl bereits mit Thrombozytenfunktionshemmstoffen oder Zytoreduktiva behandelt worden waren. Nichtsdestotrotz ist eine erhöhte Aufmerksamkeit geboten, wenn bei Patient:innen mit ET der Einsatz von Gliflozinen erwogen

wird. Sicherlich sollten vor Einleitung und unter der Therapie Hb-/Hkt-Werte regelmäßig kontrolliert werden.

### Aspirin bei Patient:innen mit ET: ein Dauerthema

Bereits seit vielen Jahrzehnten wird die Frage diskutiert, ob Patient:innen mit neu diagnostizierter ET ohne Symptome Aspirin erhalten sollen [7]. Eine retrospektive Analyse aus Spanien hatte keine Unterschiede hinsichtlich Thrombosefrequenz bei Patient:innen mit und ohne Aspirin-Einnahme gezeigt, allerdings wies eine Subgruppen-Analyse darauf hin, dass möglicherweise Patient:innen mit venösen Thrombosen und JAK2-Mutation von einer Aspirin-Einnahme profitieren.

HÄMATOLOGIE

## DER JOURNAL HÄMATOLOGIE NEWSLETTER

**Jetzt abonnieren und  
hämatologische News und  
Übersichtsartikel 2x monatlich  
in Ihrem Postfach haben!**

[www.journalonko.de/newsletter/anmeldung](http://www.journalonko.de/newsletter/anmeldung)

Niedrig dosiertes Aspirin (100 mg) hemmt die Thromboxan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>)-Produktion der Thrombozyten durch Acetylierung der Cyclooxygenase-1. Ob eine Aspirinwirkung bei einzelnen ET-Patient:innen 24 Stunden anhält, könnte am besten durch Messung der Serumkonzentration des inaktiven Metaboliten TxB<sub>2</sub> ermittelt werden. Da ein kommerzieller Test für TxB<sub>2</sub> aber nicht verfügbar ist, können interindividuelle Unterschiede der Aspirinwirkung im Alltag nicht bestimmt werden.

Unter Studienbedingungen wurde gefunden, dass bei ET-Patient:innen die Wirkung von magensaftresistentem Aspirin auf die TxB<sub>2</sub>-Produktion schwächer ist als von normalem Aspirin und dass die Wirkung von Aspirin bei vielen ET-Patient:innen nicht über 24 Stunden anhält.

Deshalb wurde die Gabe von 2x 100 mg diskutiert und in der

randomisierten Phase-II-Studie ARES (Aspirin Regimens in EsSential Thrombocytopenia) in Italien an 242 Patient:innen über 20 Monate untersucht [8]. Primärer Endpunkt war die Persistenz eines niedrigen TxB<sub>2</sub>-Spiegels, welches einen Surrogat-Biomarker für die antithrombotische Wirksamkeit darstellt. Sekundäre Endpunkte waren klinisch relevante Blutungen, ernsthafte vaskuläre Komplikationen, Symptomlast ermittelt durch Fragebogen und die In-vivo-Plättchenaktivierung. Der Serum-TxB<sub>2</sub>-Spiegel lag in der 200 mg-Gruppe über 20 Monate deutlich niedriger als bei den Patient:innen, die 100 mg einnahmen: Der Median betrug 3,9 vs. 19,2 ng/ml. Keine größeren Blutungen traten auf, klinisch relevante geringere Blutungen waren nicht signifikant höher, aber wesentlich weniger Thrombosen (0,8 vs. 2,5%) in der 200 mg- vs. 100 mg-Gruppe. Die Patient:innen mit der 200 mg-Einnahme hatten deutlich seltener krankheitspezifische Symptome und schwere mikrovaskuläre Schmerzen im Hand- und Fußbereich. Die gastrointestinale Verträglichkeit war in beiden Studienarmen gleich. Die in-vivo-Plättchenaktivierung war deutlich niedriger in der 200 mg-Gruppe. Zusammenfassend war bei den Patient:innen mit ET die 200 mg-Gruppe deutlich besser, was die Hemmung der TxB<sub>2</sub>-Biosynthese anging, ohne dass zusätzliche Blutungen oder gastrointestinale Probleme auftraten.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Die Literatur finden Sie unter:  
[www.med4u.org/30553](http://www.med4u.org/30553)

### AUTOR

**Prof. Dr. med.  
Petro Epaminondas Petrides**

Hämatologisch-Onkologische  
Schwerpunktpraxis am Isartor,  
Referenzzentrum für Chronisch  
myeloproliferative Erkrankungen  
Zweibrückenstraße 2  
80331 München

Tel.: 089/229009

Fax: 089/229448

E-Mail: [petrides@onkologiemuenchen.de](mailto:petrides@onkologiemuenchen.de)

