

Primäre Myelofibrose: Diagnostik, Pathobiochemie und neue therapeutische Entwicklungen

Zusammenfassung

Unter den Philadelphia-Chromosom-negativen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) stellt die primäre Myelofibrose die Entität mit der potenziell schwersten klinischen Ausprägung und damit kürzesten Lebenserwartung dar. Sie ist durch eine zunehmende Fibrosierung des Knochenmarks und die konstitutive Auswanderung von CD34⁺-Zellen gekennzeichnet, die dazu führt, dass die Hämatopoese auch in anderen Organen (vor allem Milz und Leber) stattfindet. Neben der Knochenmarkfibrose sind deshalb Spleno(hepato)megalie sowie das Auftreten unreifer weißer Blutzellen, kernhaltiger Erythrozyten und Erythrozyten mit Träntropfenform charakteristisch.

Da man lange Zeit davon ausging, dass die Fibrose keinen adäquaten Nährboden für das Angen von Stammzellen darstelle und darüber hinaus auch irreversibel sei, beschränkte sich die Therapie der primären Myelofibrose bis vor Kurzem auf supportive Maßnahmen, die bei Anämie, Thrombozytopenie oder ausgeprägter Splenomegalie erforderlich werden. Zwischenzeitlich sind jedoch erhebliche neue Entwicklungen in Gang gekommen: durch die An-

wendung der nicht myeloablativen Stammzelltransplantation besteht erstmalig eine potenziell kurative Möglichkeit der Therapie der primären Myelofibrose. Die Beobachtung einer erhöhten Gefäßdichte im Knochenmark hat zur Anwendung antiangiogenetischer Substanzen wie Thalidomid oder Lenalidomid geführt. Darüber hinaus hat die Beobachtung, dass auch bei der primären Myelofibrose Mutationen im Gen der Janus-Tyrosinkinase JAK2 beziehungsweise im MPL-(Myeloproliferative Leukemia-)Gen auftreten können, die Entwicklung zielgerichteter Therapien (von beispielsweise JAK2-Inhibitoren) bewirkt, die gegenwärtig in Phase-I- beziehungsweise -II-Studien untersucht werden.

Schlüsselwörter: Myelofibrose – Zelluläres MPL-Gen (cMPL) – Lenalidomid – Thalidomid – Stammzelltransplantation – CD34⁺-Zellen – JAK2-Inhibitoren

Definition

P. E. Petrides

Als primäre Myelofibrose wird eine Veränderung des Knochenmarks bezeichnet, die durch eine Verfaserung (Fibrosierung) gekennzeichnet ist. Diese kann bei Diagnosestellung vorhanden sein (de novo) oder sich erst im Verlauf entwickeln (Präfibrose). Die krankheitstypische konstitutive Freisetzung von CD34⁺-Zellen führt zur Hämatopoese in Organen außerhalb des Knochenmarks, die die Entwicklung der Klinik der Erkrankung bestimmt.

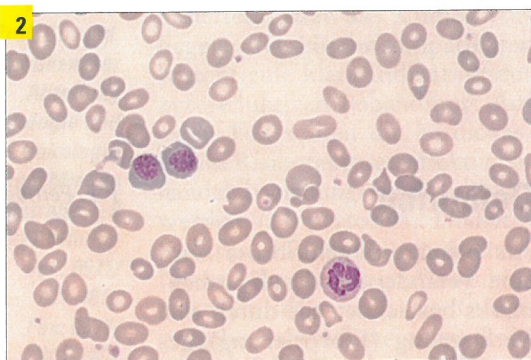
Verschiedene Formen

Die Myelofibrose kann sich entweder primär im Knochenmark entwickeln oder aus einer Polycythaemia vera [27] oder primären (essenziellen) Thrombozythämie [22] hervorgehen. Nach einem Konsensus-Statement im Jahr 2006 sollen die Bezeichnungen „primäre Myelofibrose“ beziehungsweise „Post-essenzielle-Thrombozythämie-Myelofibrose“ und „Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose“ verwendet werden [20].

Von der primären Myelofibrose ist die sekundäre oder reaktive Markfibrose abzugrenzen, die nicht mit einer extramedullären



Ausgeprägte Splenomegalie als Leitsymptom bei einem 64-jährigen Patienten mit Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose.



Typische Blutbildveränderungen bei dem Patienten aus Abbildung 1: Erythroblasten und Tränentropfenformen (Aufnahme freundlich überlassen von Dr. H. Diem, München).

Blutbildung und den charakteristischen Blutbildveränderungen einhergeht [12].

Erstbeschreibung

Dr. G. Heuck von der Medizinischen Universitätsklinik zu Heidelberg beschrieb vor 125 Jahren „zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichen Blut- respirative Knochenmarksbefund“ in Virchows Archiv [14], die als erste Beschreibung einer Myelofibrose gewertet werden. Auffällig ist, dass beide Patienten erst 25 Jahre alt waren.

Charakteristika

Die primäre Myelofibrose ist durch eine fortschreitende fibröse Umwandlung und Insuffizienz des Knochenmarks, eine extramedulläre Blutbildung mit zunehmender Splenomegalie (Abbildung 1), das Auftreten unreifer weißer Blutzellen, Erythroblasten und Erythrozyten mit Tränentropfenformen gekennzeichnet (Abbildung 2). Im Knochenmark wird eine erhöhte

Dichte kleiner Gefäße beobachtet, aus dem Knochenmark treten vermehrt Progenitor- und Stammzellen in die Zirkulation über.

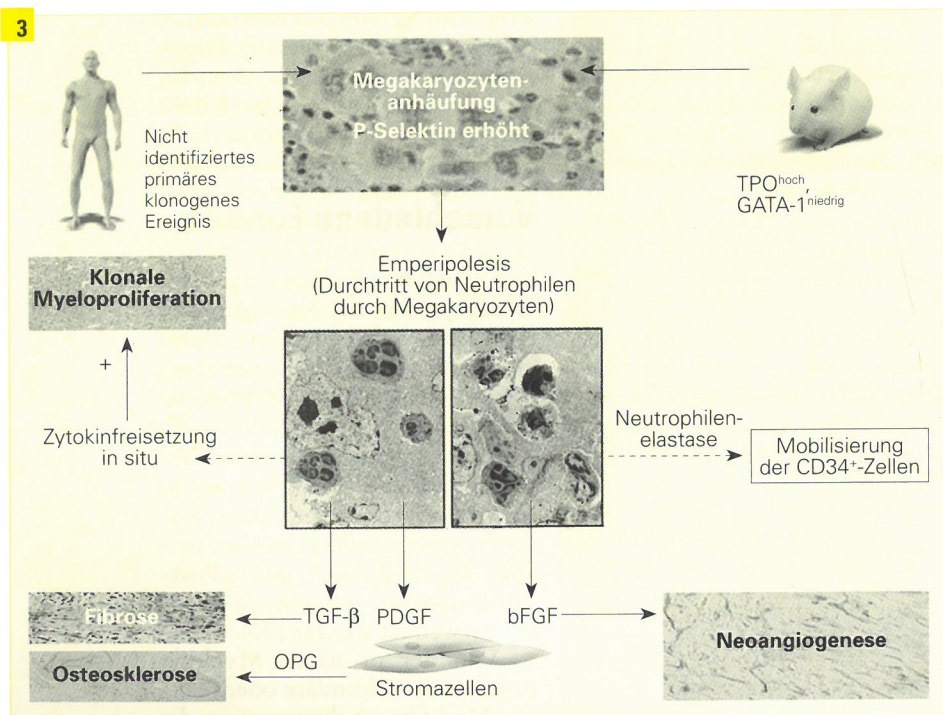
Epidemiologie

Die Inzidenz der primären Myelofibrose beträgt nach einer USA-Studie etwa 0,2 bis 2 pro 100.000 Einwohner, die Geschlechtsverteilung ist ausgeglichen. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei etwa 60 Jahren, etwa 90 % der Patienten sind älter als 40 Jahre. Die primäre Myelofibrose kann familiär auftreten. Die Seltenheit und Heterogenität der Erkrankung sind der Grund dafür, dass es praktisch keine prospektiv randomisierten Studien zur primären Myelofibrose gibt.

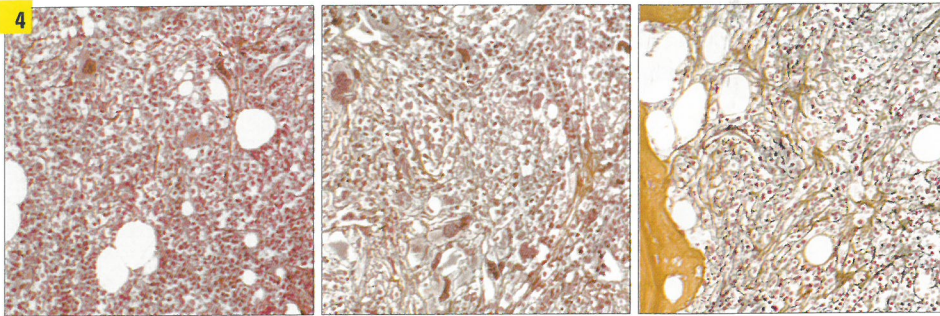
Pathobiochemie

Auslösende Faktoren für die primäre Myelofibrose sind bisher noch nicht bekannt. Sie stellt eine heterogene Stammzellerkrankung mit klonaler Beteiligung von Neutrophilen, Monozyten, Erythrozytenvorstufen, CD34⁺-Zellen, Megakaryozyten sowie B- und T-Lymphozyten dar. Charakteristisch für die Erkrankung sind eine ausgeprägte Reaktion des Stromas des Knochenmarks, eine Osteosklerose und Neoangiogenese (erhöhte Gefäßdichte). Die Stromareaktion wird als reaktiv angesehen, da die Fibroblasten polyklonal sind und die Fibrose nach allogener Stammzelltransplantation verschwindet [16].

Mehrere pathogenetische Mechanismen werden für die Entstehung der Myelofibrose diskutiert [30, 31]: Zum einen führt die Desintegration atypischer Megakaryozyten (möglicherweise durch gestörte Wechselwirkungen mit Granulozyten) zur Ausschüttung von Zytokinen wie TGF- β (Transforming Growth Factor- β), PDGF (Platelet Derived Growth Factor), bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor) oder VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) mit fibrogener, angiogener und osteogener Wir-



Pathobiochemie der Myelofibrose [31].



Knochenmark mit deutlicher Verfaserung (von links nach rechts zunehmend). Darstellung der Fasern mit der Gomori-Färbung (Aufnahmen freundlich überlassen von Priv.-Doz. Dr. H. M. Kvasnicka, Köln).

kung. Diese induzieren eine Fibroblastenproliferation mit gesteigerter Kollagenproduktion (Kollagen Typ III, später Typ I) in Nachbarschaft der Megakaryozytenhaufen (Abbildung 3). Zum anderen rufen zirkulierende Immunkomplexe eine chronische Entzündungsreaktion mit Nachweis von vaskulitischen Veränderungen, Plasmazellvermehrung und vermehrter Lymphozyteninfiltration hervor.

Die Fibrosierung des Knochenmarks bei der primären Myelofibrose ist demnach die Folge der zugrunde liegenden Myeloproliferation mit obligater Beteiligung der Megakaryozytopoese.

Mäuse, deren Knochenmarkszellen mit einem Retrovirus, das die Thrombopoetin-(TPO)-copy-Desoxyribonukleinsäure enthält, infiziert werden, sogenannte „TPO-Mäuse“, entwickeln eine Krankheit, die der menschlichen primären Myelofibrose ähnelt. Dasselbe gilt für sogenannte „GATA-1-Mutanten“, die für die primäre Myelofibrose charakteristische Veränderungen wie Megakaryozytenhyperplasie, Fibrose und extramedulläre Blutbildung zeigen. Die Fibrose wird auf TGF- β zurückgeführt, da TGF- β -Knockout-Mäuse keine TPO-induzierte Fibrose entwickeln. TGF- β stimuliert auch die Synthese von Osteoprotegerin (OPG), das die Knochenresorption über eine Störung der Osteoklastenbildung hemmt.

Eine wichtige Rolle für die Pathogenese spielen CD34⁺-Zellen, die konstitutiv aus dem Knochenmark freigesetzt werden. Sie weisen eine Überexpression des An-

tiapoptosegens Bxl auf. In Kultur entstehen aus ihnen nicht nur weitere CD34⁺-Zellen, sondern auch bevorzugt CD41⁺-Zellen (Megakaryozyten).

Der Mechanismus, der zu konstitutiver Freisetzung von CD34⁺-Zellen aus dem Knochenmark führt, ist Gegenstand intensiver Untersuchungen: Adhäsionsmoleküle wie Vascular Cell Adhesion Molecule 1 auf Endothelien und das Very Late Antigen auf Knochenmarkstammzellen spielen eine wichtige Rolle. Für die Regulation sind weiterhin der Stammzellfaktor und der CXC-Chemokinrezeptor-(CXCR)-4 auf Knochenmarkstammzellen von Bedeutung. Durch eine Erhöhung des Stammzellfaktors beziehungsweise eine Abnahme von CXCR-4 kommt es zu einer vermehrten CD34⁺-Mobilisierung. Möglichkeiten der Manipulation dieses Vorgangs könnten Grundlage neuer therapeutischer Ansätze der primären Myelofibrose sein.

Diagnosekriterien

Erste Hinweise auf das Vorliegen einer primären Myelofibrose geben Splenomegalie, Laktatdehydrogenase-Erhöhung oder der periphere Blutausschlag, das heißt der Nachweis unreifer Granulozyten, kernhaltiger Erythrozyten und Erythrozyten mit Tränentropfenform. Etwa zwei Drittel der Patienten weisen bei Diagnosestellung eine normochrome Anämie auf. Als Zeichen einer gesteigerten Hämolyse mit deutlicher Retikulozytose und Laktatdehydrogenase-Erhöhung ist

die Erythrozyten-Überlebenszeit fast immer verkürzt. Leuko- und Thrombozytenwerte schwanken von einer mäßigen Zytopenie bis hin zu einer ausgeprägten Leukozytose und Thrombozythämie. Die Thrombozytenfunktion ist oft gestört, die Blutungszeit verlängert.

Für die Differenzialdiagnose ist die Knochenmarkhistologie entscheidend, da häufig bei der Knochenmarkaspiration nur wenig oder gar kein Material gewonnen (Punctio sicca) wird. Bei der primären Myelofibrose ist die Leukoerythroblastose immer mit einer Megakaryozytenhyperplasie, Kollagenfibrose, Osteosklerose, und Hämatopoese in den Knochenmarksinus assoziiert.

In normalem Knochenmark sind mehrere Kollagentypen nachweisbar (I im Knochenmark, III in den Blutgefäßen, IV und V in den Basalmembranen). Die Retikulinfasern, die mit einer Silberfärbung (Gomori, Abbildung 4) des normalen Knochenmarks erkennbar werden und bei der Myelofibrose vermehrt sind, bestehen hauptsächlich aus Kollagen Typ III. Kollagen-Typ-I-Fasern lassen sich nicht mit Silber, sondern nur mit den üblichen Farbstoffen sichtbar machen.

Eine zusätzliche Besonderheit besteht darin, dass einzelne Patienten eine Myelofibroseerkrankung ohne Zeichen einer Fibrose haben können: bei ihnen liegt bei Diagnosestellung keine Verfaserung vor. Aus der wolkenförmigen Struktur der Megakaryozytenkerne ist nach Verlaufsuntersuchungen aber davon auszugehen, dass sich eine Fibrose entwickeln wird. Nach der Klassifikation der World Health Organization (WHO) wird deshalb neben den fibrotischen Stadien auch ein präfibrotisches Stadium definiert. Die fibrotischen Stadien werden in die Stadien 1, 2 und 3 unterteilt; die Unterscheidung zwischen den einzelnen Stadien erfolgt mit einer semiquantitativen Methode.

Nach dieser Klassifikation können Patienten mit einer Thrombozythämie und einer fehlenden Knochenmarkfibrose nicht nur unter einer essenziellen (oder primären) Thrombozythämie, sondern

auch unter einer präfibrotischen primären Myelofibrose leiden. Die Differenzialdiagnose zwischen diesen beiden Entitäten beruht primär auf der Morphologie der Megakaryozyten, die zwar in beiden Fällen Haufen bilden, aber nur bei der primären Myelofibrose Zellkerne mit Wolkenstruktur (im Gegensatz zu den Hirschgeweihformen bei der essenziellen Thrombozythämie, Abbildung 5).

Die histologische Diagnose einer Osteomyelosklerose ist an das zusätzliche Auftreten einer Geflechtknochen-Neubildung gebunden, die ihrerseits die Markräume einengt.

Nachweis von JAK2-V617- und MPL515-Mutationen

Wie bei der Polycythaemia vera und der essenziellen Thrombozythämie können jetzt auch bei der primären Myelofibrose krankheitsspezifische Mutationen nachgewiesen werden [25]. Nach einer italienischen Analyse von rund 300 Patienten war die von Polycythaemia vera und essenzieller Thrombozythämie bekannte JAK2-V617F-Mutation bei zwei Dritteln der Patienten nachweisbar [3]. Nach einer anderen Studie weisen 50 % die Mutation auf, davon 13 % in homozygoter Form [15]. Möglicherweise sind dies Patienten, bei denen sich die primäre Myelofibrose aus einer (nicht erkannten) Polycythaemia vera entwickelt hat.

Darüber hinaus finden sich bei der primären Myelofibrose Mutationen, die bisher nur bei dieser Krankheit identifizierbar sind: im Gen des TPO-Rezeptors (cMPL) kann Tryptophan in Position 515 entweder durch Leukin oder Lysin ersetzt sein (W515L beziehungsweise W515K), was zu einer konstitutiven Aktivierung des Rezeptors führt (Abbildung 6).

Bei etwa 10 % der untersuchten Patienten sind diese Mutationen bisher gefunden worden. Auch Kombinationen beider Mutationstypen sind beschrieben worden. Nach einer italienischen Studie sind Patienten mit der cMPL-Mutation W515L/K im Allgemeinen älter, haben eine schwerere Anämie

und sind deshalb eher transfusionspflichtig [13]. Da etwa die Hälfte der Patienten keine JAK2-V617F- oder MPL-Mutation aufweist, muss es andere, bisher noch nicht bekannte Mutationen geben.

Neue WHO-Kriterien

Aufgrund neuer molekularbiologischer und histologischer Erkenntnisse sind die Diagnosekriterien der WHO überarbeitet worden mit der Folge, dass ein neuer Vorschlag für die Diagnostik entstanden ist [34]. Eine tabellarische Übersicht dieser neuen Kriterien findet sich im Beitrag von Kvasnicka in dieser Ausgabe.

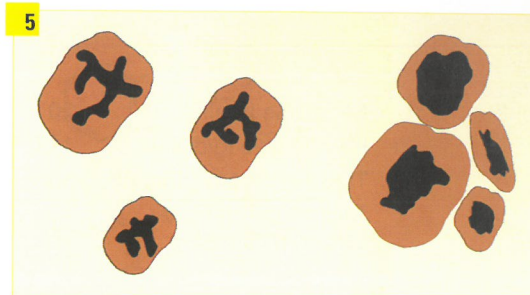
Zytogenetische Untersuchungen

Zytogenetische Untersuchungen sind bei der primären Myelofibrose aufgrund der häufigen Punctio sicca schwierig. Dennoch sind zahlreiche zytogenetische Veränderungen beschrieben worden: del(13q), del(20q), +8p, +9p, +2 und Abnormalitäten der Chromosomen 1, 7 und 12. Eine Translokation zwischen den Chromosomen 1 und 6 (t(1,6)) soll hochspezifisch für die primäre Myelofibrose sein [6]. Da die Zytogenetik in Zukunft auch für therapeutische Entscheidungen prognostische Bedeutung erlangen könnte, ist eine zytogenetische Analyse zusammen mit der diagnostischen Knochenmarkbiopsie zu empfehlen.

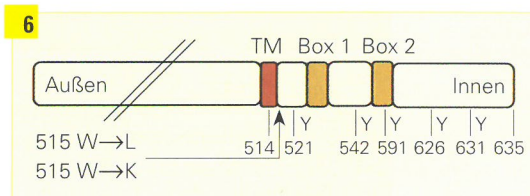
Klinik

Die Erkrankung beginnt schleichend, das heißt zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung vergehen oft mehrere Jahre, sodass die Diagnose häufig erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt wird. Bei einzelnen Patienten ist die Erkrankung völlig asymptomatisch, sodass sie nur im Rahmen der Abklärung einer Splenomegalie, einer Laktatdehydrogenase-Erhöhung oder eines auffälligen Blutbilds oder -ausstrichs entdeckt wird. Die präfibrotische Form wird häufig bei der Abklärung einer Thrombozythämie diagnostiziert.

Symptome werden durch die Milzvergrößerung (Oberbauchbe-



Unterschiedliche Megakaryozytenkerne bei essenzieller Thrombozythämie (links) beziehungsweise Prämyelofibrose (rechts) [22].



Position der bisher bekannten Mutationen des TPO-Rezeptorgens (MPL) bei der primären Myelofibrose (Häufigkeit der Mutationen: primäre Myelofibrose 5 %, essenzielle Thrombozythämie 1 %, Polycythaemia vera 0 %; TM: Transmembransegment; Y: Tyrosin).

schwerden), Knochenmarkinsuffizienz (Anämie mit Abgeschlagenheit und Leistungsminderung sowie Thrombozytopenie mit Blutungen) und eine katabole Stoffwechsellaage (Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber) verursacht. Ob der Tumornekrosefaktor alpha an der Entstehung der Katabolie beteiligt ist, ist noch unklar. Bei der körperlichen Untersuchung imponiert oft ein großer, derber Milztumor, der bis in das kleine Becken reichen kann (Abbildung 1). In den späteren Stadien, vor allem nach einer Milzbestrahlung oder Splenektomie, ist auch die Leber kompensatorisch stark vergrößert. Radiologisch finden sich in den Anfangsstadien keine auffälligen Veränderungen. Mit Entwicklung einer stärkeren Markfibrosierung kommt es aber bei 50 % der Betroffenen zu ausgedehnten, teils fleckigen Sklerosierungen, vor allem im Achsenskelett. Die extramedulläre Blutbildung kann außer in Milz und Leber auch in anderen Organen stattfinden: Lymphknoten, Gastrointestinaltrakt, Lungen, Pleura, Peritoneum, Perikard, Wirbelsäule und Nebennieren.

	1992	2003	2004	2005	2006	2007
Milzgröße [cm]	20	23	23	23	23	23
Hämoglobin [g/dl]	11,0	10,1	9,1	9,9	9,1	9,1
Thrombozyten [1.000/ μ l]	130	178	112	123	118	101
Tränentropfenform/ Linksverschiebung	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+

Abb. 7: Klinischer Verlauf einer Patientin mit homozygot W515K-positiver JAK2-V617F-negativer primärer Myelofibrose über einen Zeitraum von 16 Jahren.

Parameter	Dupriez [10]	Cervantes [5]	Dingli [8]	Dingli [7]
B-Symptomatik		+		
Hämoglobin	+	+	+	+
Thrombozyten			+	
Leukozyten	+		+	
Blasten		+		
Zytogenetik			+	
Patientenalter				+

Tab. 1: Score-Systeme im Vergleich (+: Teil des Scores).

Prognose und Verlauf

Vor der Einführung der Stammzelltransplantation betrug die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung etwa fünf Jahre, konnte aber in Abhängigkeit verschiedener Prognosefaktoren erheblich schwanken. Immer wieder sind aber auch über Jahre stationäre Verläufe zu beobachten (Abbildung 7).

Die primäre Myelofibrose ist eine langsam progrediente Erkrankung und kann sich über mehr als zehn Jahre erstrecken. Der klinischen Diagnosestellung geht häufig ein langes symptomfreies Intervall voraus, das annähernd zwei Drittel des gesamten Krankheitsverlaufs ausmachen kann. Während dieser präklinischen Phase nimmt die extramedulläre Blutbildung mit Splenomegalie langsam zu, wobei die Milzgröße einen groben Anhalt über die Krankheitsdauer erlaubt.

Wegen der langen asymptomatischen Periode sind auch die medianen Überlebenszeiten sehr variabel, das heißt sie betragen durchschnittlich zehn Jahre ab dem Zeitpunkt des Krankheits-

beginns und fünf Jahre ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Die Prognose wird auch durch den Übergang in eine akute myeloische Leukämie bestimmt, die eine außerordentlich schlechte Behandelbarkeit aufweist [18]. Bei etwa 5 % der Patienten mit primärer Myelofibrose tritt ein solcher Übergang auf [1].

Für Therapieentscheidungen wie die Stammzelltransplantation sind verschiedene Score-Systeme entwickelt worden (Tabelle 1). Nach dem von Cervantes in Barcelona entwickelten Prognose-Score-System [5] dienen als Kriterien:

- Konstitutionelle Symptome: nicht erklärbares Fieber oder Nachtschweiß für mehr als einen Monat oder Gewichtsverlust von mehr als 10 % in dem Jahr, das der Diagnose vorausging
- Hämoglobinwert < 10 g/100 ml
- Zirkulierende Blasten > 1 %

Niedrigrisikopatienten weisen keinen oder einen Risikofaktor auf mit einer mittleren Überlebenszeit von etwa 100 Monaten, Hochrisikopatienten zwei oder drei Risikofaktoren und eine mittlere Überlebenszeit von etwa 21 Monaten.

Alternativ dazu wurde von der Arbeitsgruppe Dupriez in Lille ein Score [10] entwickelt, nach dem drei Risikogruppen existieren, die sich am Hämoglobin- und Leukozytenwert orientieren: in der Niedrigrisikogruppe (Hämoglobinwert > 10 g/dl und Leukozytenwerte zwischen 4.000 und 30.000/ μ l) beträgt das mediane Überleben 93 Monate, in der intermediären Gruppe (Hämoglobinwert < 10 g/dl oder Leukozytenwerte < 4.000 oder > 30.000/ μ l) 26 Monate und in der Hochrisikogruppe (Hämoglobinwert < 10 g/dl und Leukozytenwerte < 4.000 oder > 30.000/ μ l) 13 Monate.

Von Dingli und Mitarbeiter an der Mayo-Klinik [8] wurde ein dritter Score vorgeschlagen. Sie untersuchten 160 Patienten mit primärer Myelofibrose: dabei fanden sie heraus, dass ein Thrombozytenwert von < 100.000/ μ l, ein Hämoglobinwert von < 10 g/dl sowie Leukozytenwerte von < 4.000 beziehungsweise 30.000/ μ l ungünstige Prognosefaktoren darstellen. Für das Vorliegen eines jeden Faktors gibt es einen Score-Punkt. Patienten mit einem Score von 0 haben eine mediane Überlebenszeit von 155 Monaten, mit einem Score von 1 69 Monate und mit einem Score von mindestens 2 23,5 Monate. Während die Dingli-Gruppe Patienten im Alter von unter 60 Jahren analysiert hat, untersuchten Dupriez und Mitarbeiter als Grundlage für ihr Score-System Patienten über das gesamte Altersspektrum, sodass die Scores schlecht vergleichbar sind.

Dingli und Mitarbeiter untersuchten des Weiteren auch 66 Patienten mit sekundärer Myelofibrose (Post-Polycythaemia-vera beziehungsweise Post-essenzielle-Thrombozythämie-Myelofibrose) im Alter von bis zu 60 Jahren und konnten zeigen, dass ein Alter von weniger als 45 Jahre und ein Hämoglobinwert von < 10 g/dl unabhängige Risikofaktoren sind [7]. Am wichtigsten waren allerdings zytogenetische Veränderungen wie 13q- oder 20q-Deletionen, da diese eine mediane Überlebenszeit von zwölf Monaten im Vergleich zu mehr als 204 Monaten bei günstiger Zytogenetik bedeuteten [7].

Da die Verwendung verschiedener Score-Systeme wenig Sinn macht, sind jetzt Bestrebungen im Gang, einen einheitlichen Score zu entwickeln, der 2008 vorgestellt werden soll.

Therapie

Die Behandlung der primären Myelofibrose war bis vor Kurzem ausschließlich palliativ [24]. In den letzten Jahren hat aber die Stammzelltransplantation durch die Einführung der Minitransplantation als kurativer Ansatz die Behandelbarkeit der Erkrankung revolutioniert. Im asymptomatischen Stadium (Niedrigrisiko) ist im Allgemeinen keine Therapie erforderlich.

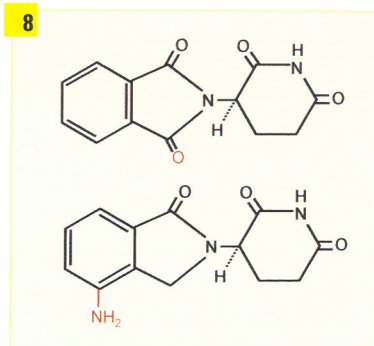
Supportive, symptomorientierte Maßnahmen

Therapie der Anämie beziehungsweise Thrombozytopenie: Die Anämie stellt das häufigste Problem dar: Erythrozytentransfusionen werden bei einem Abfall des Hämoglobins auf $<8\text{ g/dl}$ beziehungsweise bei klinischer Symptomatik erforderlich. Bei einer hohen Transfusionsfrequenz mit entsprechender Eisenüberladung (Ferritinwert bestimmen) kann eine Therapie mit Desferal® oder Exjade® indiziert sein, da nach einem Bericht eine Eisenmobilisierungstherapie zu einer Abnahme der Transfusionspflichtigkeit führen kann [9]. Als Alternative steht die Gabe von rekombinantem Erythropoetin zur Verfügung; sie sollte jedoch unter sorgfältiger Kontrolle der Milzgröße erfolgen, da in einzelnen Fällen eine Zunahme derselben beobachtet wird [24]. Bei immunhämolytischer Anämie kann ein Versuch mit Prednison in einer Dosierung von 1 mg/kg über drei Wochen mit anschließender Dosisreduktion erfolgen. Bei lebensbedrohlichen Blutungen aufgrund von Thrombozytopenien oder Thrombozytenfunktionsstörungen müssen vorübergehend Thrombozytenkonzentrate gegeben werden.

Therapie der Thrombozythämie und Leukozytose: Bei erhöhten Thrombozytenwerten ist die

prophylaktische Gabe von Azetylsalizylsäure in niedriger Dosierung (100 mg täglich) sinnvoll, sofern keine klinische Blutungsneigung besteht. Thromboembolische Komplikationen stellen eine Indikation zur zytoreduktiven Therapie dar. Die zytoreduktive Therapie mit Hydroxyharnstoff (Litalir®, Syrea®) zur Behandlung von Thrombozytenwerten von über $1\text{ Mio}/\mu\text{l}$ gilt als Standard. Vorsicht ist wegen der potenziellen Leukämogenität bei jüngeren Patienten geboten. Als Alternative steht das nicht leukämogene Anagrelid (Xagrid®, Thromboreductin®) zur Verfügung [21], auch Interferon-alpha (Intron-A®, Roferon®) ist mit wechselndem Erfolg zur Anwendung gekommen [33]. Weiterhin können niedrig dosiertes Melphalan, Busulphan, Danazol und 2-Chlordesoxyadenosin eingesetzt werden. Ab welchem Wert erhöhte Leukozytenwerte behandelt werden sollen, ist unklar.

Therapie der Splenomegalie: Bei symptomatischer Splenomegalie (Druck auf Magen mit Erschwerung der Nahrungsaufnahme etc.) kann ein Versuch mit Hydroxyharnstoff (beispielsweise 500 mg/Tag) unternommen werden. Allgemeinsymptome wie Nachtschweiß oder Gewichtsverlust sind bei einzelnen Patienten mit Glukokortikoiden und/oder Hydroxyharnstoff beeinflussbar. Bei intolerabler hydroxyharnstoffrefraktärer Splenomegalie, Pfortaderhochdruck, refraktärer hämolytischer Anämie oder transfusionsrefraktärer Thrombozytopenie steht die Splenektomie zur Diskussion. Diese ist jedoch mit einer erheblichen perioperativen Mortalität verbunden (durch Größe des Organs, eventuelle Verwachsungen nach Milzinfarkten und gestörte Thrombozytenfunktion). Es sollte vorher mit einer Knochenmarkbiopsie und Isotopendiagnostik sichergestellt werden, dass in Knochenmark und Leber noch eine ausreichende Blutbildung und in der Milz ein erhöhter Erythrozytenabbau stattfindet. Durch die Splenektomie wird die durchschnittliche Lebenserwartung zwar nicht wesentlich verlängert, ein Viertel der Patienten profitiert



Strukturformeln von Thalidomid (oben) und Lenalidomid (unten).

aber durch eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität [19]. Die Splenektomie verlagert die extramedulläre Blutbildung in die Leber, was oft mit einer deutlichen Größenzunahme und Funktionseinschränkung dieses Organs mit Pfortaderhochdruck verbunden ist. Wegen des erheblichen perioperativen Komplikationsrisikos empfehle ich bei einzelnen Patienten die Teilsplenektomie, die in Deutschland an der Universität Göttingen durchgeführt wird [29]. Als Alternative zur chirurgischen Therapie steht die vorsichtige Milzbestrahlung zur Verfügung. Unter Berücksichtigung des Risikos einer schweren Panzytopenie ist eine fraktionierte Bestrahlung an drei Tagen pro Woche mit einer Einzeldosis von $0,2\text{ Gy}$ und einer maximalen Gesamtdosis von $1,5\text{ Gy}$ üblich. Vor jeder einzelnen Bestrahlung muss ein aktuelles Blutbild vorliegen. Die Bestrahlung der Milz bewirkt meistens nur eine vorübergehende Verkleinerung des Organs über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten, sie kann aber auch wiederholt werden.

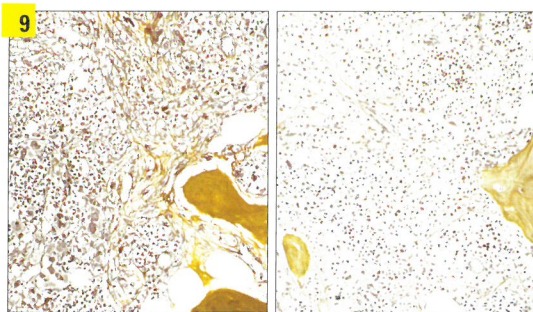
Therapie von Infektionen: Infektionen (unter anderem auch die Tuberkulose) sind bei den oft granulozytopenischen und immundefizienten Patienten eine der Haupttodesursachen und müssen daher frühzeitig erkannt und gezielt behandelt werden.

Neue Medikamente

In den letzten Jahren sind erfreulicherweise einige neue Substanzen verfügbar geworden, deren Ent-

	Thalidomid	Thalidomid + Prednison (niedrig dosiert)	Lenalidomid
Patienten gesamt [n]	143	21	68
Patienten, die nicht mindestens drei Monate behandelt wurden [%]	45	5	44
Korrektur der Anämie [%]	30	62	22
Abnahme der Milzgröße [%]	18	19	33
Korrektur der Thrombozytopenie [%]	55	58	50
Laktatdehydrogenase- Abnahme [%]	42	k. A.	66

Tab. 2: Phase-II-Studien mit Thalidomid und Lenalidomid bei der primären Myelofibrose (k. A.: keine Angabe) [28].



Verlauf der Knochenmarkfibrose unter Stammzelltransplantation (Aufnahmen freundlich überlassen von Prof. Dr. N. Kröger, Hamburg).

wicklung durch das zunehmend bessere Verständnis der Erkrankung möglich geworden ist.

Angiogeneseinhibitoren: Die Beobachtung, dass die Gefäßdichte im Knochenmark von Patienten mit primärer Myelofibrose erhöht ist, war Anlass, die Wirkung der Angiogeneseinhibitoren wie Thalidomid und anschließend Lenalidomid zu untersuchen (Abbildung 8). Thalidomid wurde anfangs in eskalierender Hochdosis (100 bis 800mg) als Monotherapie oder in Niedrigdosis (25 bis 100mg) in Kombination mit Decortin (25 bis 30 mg/Tag) angewendet: bei über 25 % der Patienten besserte sich die Anämie mit Abnahme der Transfusionsbedürftigkeit, Anstieg des Thrombozytenwerts und Abnahme der Splenomegalie [35]. Nebenwirkungen waren Somnolenz, Obstipation und periphere Neuropathie. Thalidomid ist in Deutschland über die Pharmion GmbH,

Hamburg, verfügbar. Die Weiterentwicklung Lenalidomid (Revlimid®) wurde in einer Studie des M.D. Anderson Cancer Centers, Houston, und der Mayo-Klinik bei 68 Patienten mit primärer Myelofibrose in einer Dosierung von 10mg/Tag (5mg bei Thrombozytenwerten von <100.000/µl) getestet [32]: 22 % der Patienten zeigten eine Besserung der Anämie, 7 % eine Abnahme der Splenomegalie und 50 % der Thrombozytopenie. Wesentliche Nebenwirkung einer Lenalidomidtherapie ist die Myelosuppression. Tabelle 2 zeigt in einer vergleichenden Übersicht die Ergebnisse der bisher durchgeführten klinischen Studien (Thalidomidmonotherapie, Thalidomid plus Prednisontherapie, Lenalidomidtherapie). Die Daten zeigen, dass Lenalidomid nicht wirksamer als Thalidomid ist. Allerdings waren die Patienten intensiv vorbehandelt, das heißt nur die Patienten ohne Thalidomidvorthherapie sprachen auf Lenalidomid an. Probleme mit dieser Therapieform sind die aufwendige Beschaffung von Thalidomid und die hohen Kosten von Lenalidomid (10.000 Euro pro Monat; zudem Off-label Use, da bisher nur für die Therapie des Plasmozytoms zugelassen).

TGF-β-Inhibitoren: Aufgrund der Schlüsselfunktion von TGF-β für die Fibroseentstehung wurde versucht, diesen Mechanismus pharmakologisch zu beeinflussen. In Makrophagen steht die Bildung

von TGF-β unter dem Einfluss des Transkriptionsfaktors Nekrosefaktor kappa B (NF-kappa-B). Dessen Aktivität wird durch NF-kappa-B-Inhibitoren gehemmt. Bortezomib (Velcade®) führt bei der TPO-Maus durch Proteasomhemmung zu einer gestörten NF-kappa-B-Aktivierung. Dadurch werden die Knochenmarkfibrose über eine TGF-β-Hemmung und die Osteosklerose über eine Osteoprotegerin-hemmung blockiert. Dosisabhängig reduziert Bortezomib die Leuko- und Thrombozytose, hat aber keinen Einfluss auf die Anämie der Versuchstiere. Des Weiteren bewirkt die Substanz eine Hemmung der konstitutiven Mobilisierung von Progenitorzellen und Splenomegalie und verlängert das Überleben nach 52 Wochen von 8 auf 89 % [38]. Aus diesen Gründen wird die Substanz gegenwärtig in einer Phase-I-Studie bei Patienten mit primärer Myelofibrose untersucht.

JAK2-Inhibitoren: Nachdem ein großer Prozentsatz der Patienten mit primärer Myelofibrose die JAK2-V617F-Mutation aufweist, lag es nahe, die Wirkung von JAK2-Inhibitoren zu untersuchen. Auf der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) 2007 in Atlanta wurden erste klinische Untersuchungen mit JAK2-Inhibitoren vorgestellt: In einer Phase-I-Studie untersuchten Verstoshek und Mitarbeiter [37] die Wirkung von XLO19 (Exelixis, San Francisco) bei neun Patienten mit primärer Myelofibrose beziehungsweise Post-essenzieller-Thrombozytopenie- und Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose. Die Probanden erhielten das Medikament jeweils 21 Tage, nach einer Woche Pause wurde die Therapie wiederholt. Bei einer Halbwertszeit von 27 Stunden wurde die Substanz einmal täglich verabreicht. Beobachtet wurden eine Hemmung der mit GM-CSF (Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor) stimulierbaren Aktivierung von Granulozyten der Patienten, eine Reduktion der In-vitro-Koloniebildung, eine Abnahme der Milzgröße in 25 Tagen, eine Abnahme des aquagenen Pruritus [26],

aber keine Änderung der Transfusionsabhängigkeit. Die Laktatdehydrogenase-Werte blieben dementsprechend unverändert. Die Beobachtungszeit war mit sechs Monaten noch extrem kurz. In einer zweiten Studie untersuchten Verstovek und Mitarbeiter [36] die Wirkung von INCB 018424 (Incyte, Wilmington) ebenfalls bei Patienten mit primärer Myelofibrose beziehungsweise Post-essenzieller-Thrombozythämie- und Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose. Bei sechs Patienten kam es zu einer deutlichen Abnahme der Milzgröße (zum Beispiel von 20 auf 8 cm) innerhalb von zwei Wochen sowie zu einer Abnahme der Lebergröße. Ein Patient wurde transfusionsunabhängig. Nach Absetzen des Präparats nahm die Milzgröße wieder zu. Diese Untersuchungen belegen die Wirksamkeit dieser Substanzen (Proof of Principle). Weitere Beobachtungen sind jedoch erforderlich, um die optimale Verabreichung und Verträglichkeit zu eruieren.

Stammzelltransplantation

Jahrzehntelang dominierte die Auffassung, dass die Fibrose bei der primären Myelofibrose irreversibel sei und deshalb keinen ausreichenden Grund für eine Stammzelltransplantation darstellen würde. Ins Wanken kam dieses Dogma durch den Bericht erster Transplantationserfahrungen Ende der 90er-Jahre des letzten Jahrhunderts in einer großen internationalen Studie [11]. Die transplantationsassoziierte Mortalität war aber mit bis zu 33 % noch hoch.

Die Einführung der Konditionierung mit reduzierter Intensität (Minitransplantation) hat die Stammzelltransplantation deutlich voran gebracht, wobei das Transplantationszentrum der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf eine Vorreiterfunktion gespielt hat: im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie mit reduzierter Konditionierung (Busulfex/Fludarabin/Antithymozyten-Globulin) wurde eine allogene Stammzelltransplantation bei 21 Patienten mit primärer Myelofibrose (fünf mit

niedrigem, 16 mit intermediärem Risiko) vom verwandten (n=8) wie nicht verwandten (n=13) Spender durchgeführt. Studienziele waren Engraftment, Chimärismus, therapiebedingte Mortalität und Ansprechen auf die Therapie [17]. Interessanterweise verschwand die – bislang als irreversibel angesehene – Fibrose bei 90 % der Patienten vollständig (Abbildung 9). Nach einem medianen Follow-up von 13 Monaten (3 bis 48) liegt das auf drei Jahre geschätzte Gesamt- und krankheitsfreie Überleben bei 85 %. Nach den vorliegenden Daten gilt die Methode bei Patienten unter 65 Jahren mit schlechter Prognose als potenziell kurativ [2]. Nach einer Umfrage [23] waren in Deutschland Ende 2006 bereits über 200 Patienten mit primärer Myelofibrose transplantiert worden.

Schlussfolgerungen

Auf dem Gebiet der Behandelbarkeit der primären Myelofibrose sind nach jahrzehntelanger Stagnation erfreuliche Entwicklungen in Gang gekommen. Noch vor wenigen Jahren bestimmten supportive Maßnahmen das therapeutische Arsenal. Durch Überwindung dogmatischer Vorstellungen, Einführung der Minitransplantation und Entwicklung neuer Medikamente, die auf dem Boden neuer pathobiochemischer Erkenntnisse entwickelt wurden und werden, könnte die Behandelbarkeit dieser Erkrankung revolutioniert werden.

Gegenwärtig wird die Betreuung von Patienten mit primärer Myelofibrose bestimmt durch das Abwarten in den frühen Phasen. In den Stadien 2 und 3 ist entscheidend, den richtigen Zeitpunkt für eine Stammzelltransplantation zu finden, damit bei einer unerwarteten Verschlechterung die Option dieser Therapie nicht verpasst wird. Für alle anderen Patienten stehen einige neue Medikamente zur Verfügung (Lenalidomid, Thalidomid, Bortezomib) oder die Option, an klinischen Studien zur Erprobung neuer Substanzen teilzunehmen.

Summary

Primary Myelofibrosis: Diagnostics, Pathobiochemistry and New Therapeutic Developments

Among the Philadelphia-chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders (CMPD), primary myelofibrosis represents the potentially most severe entity with the lowest life expectancy rate. It is characterised by an increasing fibrosis of the bone marrow and the constitutive migration of CD34⁺ cells which leads to hematopoiesis also in other organs (particularly in spleen and liver). Therefore in addition to bone marrow fibrosis, spleno(hepato)megaly and the occurrence of immature white blood cells, nucleated and teardrop-shaped erythrocytes are symptomatic.

Since it was long assumed that fibrosis does not represent an adequate breeding ground for dealing with stem cells and that it is also irreversible, the treatment of primary myelofibrosis was recently restricted to supportive measures, which become necessary when anemia, thrombocytopenia or severe splenomegaly occur. Meanwhile, significant new developments have occurred: by carrying out a nonmyeloablative stem cell transplantation, a potentially curative therapy of primary myelofibrosis has become possible. The detection of an increased concentration of vessels in the bone marrow has led to applying anti-angiogenic substances like thalidomid or lenalidomid. In addition, new target-oriented therapies (JAK2 inhibitors), which are currently being tested in phase I and II, were developed after it had been observed that JAK2 or MPL gene mutations can also occur in primary myelofibrosis.

Keywords: Myelofibrosis – Cellular MPL gene (cMPL) – Lenalidomid – Thalidomid – Stem cell transplantation – CD34⁺ cells – JAK2 inhibitors

Verschiedene Internetseiten informieren über die primäre Myelofibrose: www.myelofibrosis.org, www.myelofibrose.de und www.mpd-netzwerk.de

Die Literatur kann beim Verfasser angefordert werden.

Prof. Dr. med.
P. E. Petrides
Hämatologisch-
Onkologische
Schwerpunkt-
praxis
am Isartor
Zweibrücken-
straße 2
80331 München
Tel.: 089/229009
Fax: 089/229448
E-Mail:
[petrides@
onkologie
muenchen.de](mailto:petrides@onkologie.muenchen.de)