

Primäre Myelofibrose

Die Primäre Myelofibrose (PMF), früher auch als idiopathische Myelofibrose (IMF) bezeichnet, gehört gemeinsam mit der Polycythaemia vera (PV) und der primären Thrombozythämie (PT) zu den Philadelphia-Chromosom negativen ChronischMyeloProliferativen Erkrankungen (CMPE).

Die PMF durch eine zunehmende Verfaserung des Knochenmarkes gekennzeichnet. Die PMF kann sich entweder primär im Knochenmark (PMF) entwickeln, aber auch langfristig aus einer Polycythaemia vera (post PV-MF) oder primären Thrombozythämie (post PT-MF) hervorgehen. Die Verfaserung führt zu einer Verlagerung der Blutbildung in die Milz und Leber mit der folgenden Vergrößerung dieser Organe.

Häufigkeit und Entstehung

Die Primäre Myelofibrose ist, wie alle CMPEs, eine sehr seltene Erkrankung. Die Häufigkeit der Erkrankung beträgt 0,2 - 2 pro 100.000 Einwohner. Das mittlere Alter beträgt 60 Jahre bei Diagnosestellung, die PMF kann aber auch bereits im Kindesalter auftreten. Die eigentlich Ursache und auslösende Faktoren sind bis zum heutigen Zeitpunkt nicht bekannt.

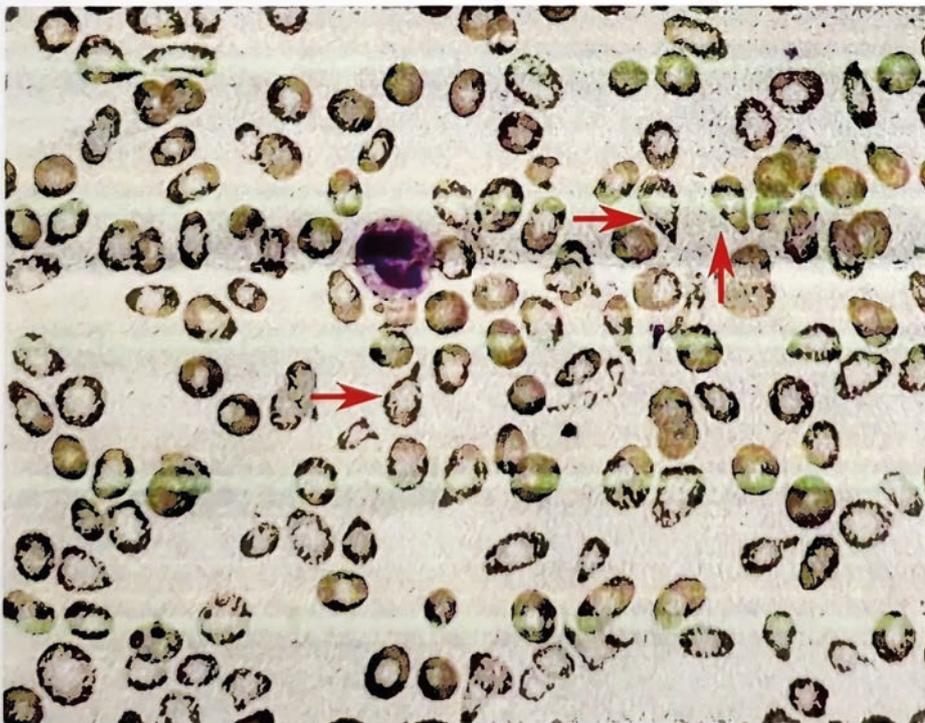


Abbildung 1: Mikroskopisches Bild eines Blutausstriches, die Pfeile zeigen die charakteristischen Tränentropfenformen der roten Blutkörperchen bei MF

Nicht jede Fibrose des Knochenmarkes muß Folge einer CMPE sein: bei einzelnen Patienten wird sie durch eine Autoimmunerkrankung (Kollagenose) verursacht, die wie eine solche und nicht wie eine CMPE behandelt wird.

Beschwerden

Die PMF entwickelt sich nur langsam und bleibt damit lange unentdeckt, d.h. zwischen den ersten Beschwerden und der Diagnosestellung vergehen oft mehrere Jahre. Daher wird die Diagnose oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt. Auch wird die Erkrankung oftmals als Zufallsbefund bei einem auffälligen Blutbild entdeckt. Typische Beschwerden der PMF sind meistens Oberbauchbeschwerden (durch die Milzvergrößerung), Abgeschlagenheit und Leistungsminderung sowie Blutungen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Fieber.

Diagnose

Erste Hinweise auf das Vorliegen einer PMF geben das Blutbild und der sogenannte "Blutausstrich" (= Betrachtung des auf einem Glasobjektträger ausgestrichenen und gefärbten Blutes im Mikroskop). Bei der (automatisierten) Blutbildanalyse findet man eine Blutarmut (Abfall des Hämoglobinwertes = An-

ämie); Blutplättchen (Thrombozyten) und weiße Blutkörperchen (Leukozyten) können erniedrigt, bei einzelnen Patienten aber auch erhöht sein.

Bei der mikroskopischen Analyse fällt auf, dass die Vorläuferzellen der roten Blutkörperchen, die Erythroblasten (sie enthalten im Gegensatz zu den Erythrozyten noch einen Zellkern) erhöht sind. Desweiteren finden sich unreife Vorstufen der weißen Blutkörperchen, sog. Metamyelozyten, Myelozyten und Promyelozyten und vereinzelt auch Myeloblasten im Blutstrom. Charakteristisch ist auch die Verformung einzelner Erythrozyten, die als Tränentropfenformen bezeichnet werden (Abb.). Wie bei der PV und PT ist auch bei der PMF die JAK2V617F Mutation (bei ca. der Hälfte der Patienten) nachweisbar (siehe Campanile 01/2008). Eine weitere Mutation, die bei PV-Patienten nicht vorkommt, ist die cMPL515-Mutation. cMPL ist der Rezeptor für Thrombopoietin, das Megakaryozyten (die Vorstufen der Thrombozyten im Knochenmark) zur Thrombozyten. Da aber die Hälfte der PMF-Patienten keine JAK2V617F oder MPL-Mutation aufweist, muss es auch noch andere, bisher nicht bekannte Mutationen geben. Ebenfalls wichtig für die Diagnose ist die Knochenmarksbiopsie (siehe Campanile 01/2008), da nur sie über den Stadium der PMF Auskunft geben kann. Dabei wird insbesondere das Ausmaß der Verfaserung (Fibrosegred) und die Art der Fasern (Retikulin oder Kollagen) beurteilt: nach einer internationalen Übereinkunft aus dem Jahre 2005 wird zwischen 4 Graden (MF-0, MF-1, MF-2 und MF-3) unterschieden. Für diese Untersuchung muß der Knochenmarksausstrich mit Silber angefärbt werden (siehe Campanile 01/2009): mit dieser Technik lassen nicht nur Fasern gut darstellen, sondern es können zudem die dünnen schwarzen Retikulinfasern von dicken braunen Kollagenfasern (Abb. 2) unterschieden werden: MF-0 bedeutet den Normalbefund (einzelne Retikulinfasern ohne Überkreuzungen), MF-1 das frühe Stadium (lockeres Retikulinfasernetzwerk mit vielen Überkreuzungen, speziell in der Nähe von Blutgefäßen), MF-2 das fortgeschrittene Stadium (dichtes und diffuses Retikulinfasernetzwerk mit ausgeprägten Überkreuzungen, an einzelnen Stellen zu-

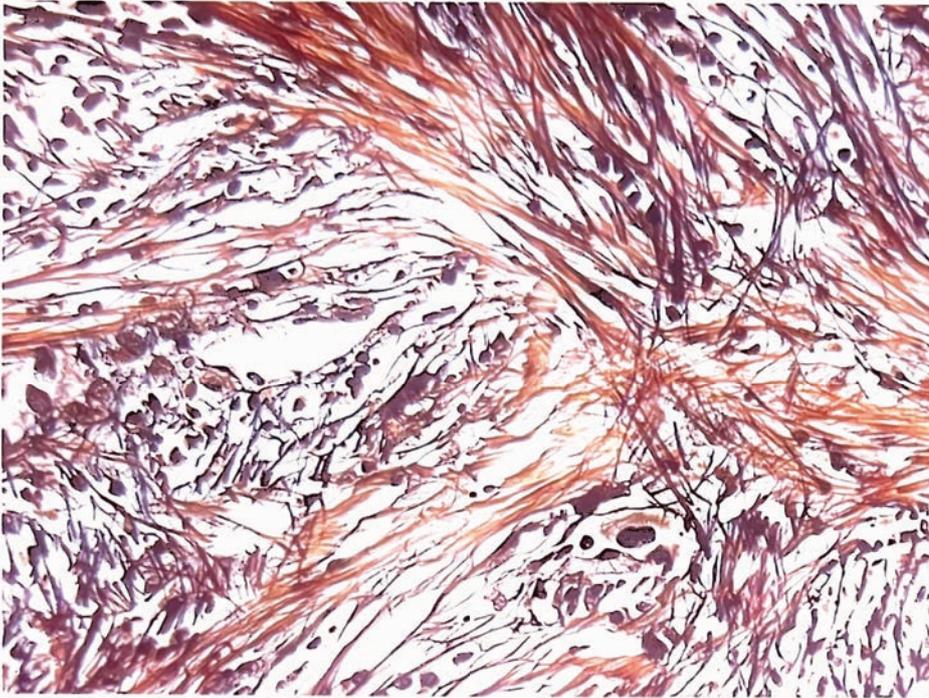


Abbildung 2: Silberfärbung eines histologischen Knochenmarkpräparates (x400). Die breiten Kollagenfasern, die vorwiegend aus Kollagen Typ I bestehen, erscheinen *braun*. Die feineren Retikulinfasern, überwiegend bestehend aus Kollagen Typ 3 erscheinen deutlich dunkler und *schwarz*. Es liegt eine fortgeschrittene Myelofibrose (MF3) vor, erkennbar an einer starken Vermehrung von Kollagen- und Retikulinfasern (Aufnahme von Prof.Kreipe, Universität Hannover)

sätzlich Bündel von Kollagenfasern und/oder Mitreaktion des umgebenden Knochens (Osteosklerose) und MF-3 das ausgeprägteste Stadium (dichtes und diffuses Retikulinfasernetzwerk mit ausgeprägten Überkreuzungen, zusätzlich dicke Kollagenfaserbündel mit ausgeprägter Knochenreaktion).

Zur Ermittlung der Milzgröße dienen im frühen Stadium die manuelle Untersuchung durch den Arzt und die Ultraschalluntersuchung (Sonographie). Bei einer ausgeprägten Milzvergrößerung (Splenomegalie) können Milzgröße bzw. -volumen (z.B. zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie) am genauesten mit der Computertomographie (CT) oder Kernspintomographie (MRT) bestimmt werden.

Therapie

Im frühen Stadium ist die PMF nicht behandlungsbedürftig. Bisher sind keine Medikamente bekannt, mit denen mit Sicherheit das Fortschreiten einer Fibrose aufgehalten werden kann. Im fortgeschrittenen Stadium ist die reduzierte Produktion von Erythrozyten (Anämie) das häufigste Problem. I.a. entwickelten Patienten Beschwerden (Luftnot bei körperlicher Belastung, allgemeine Abge-

schlagenheit), wenn der Hämoglobinswert 8 g/100ml unterschreitet. Dann werden Erythrozytenkonzentrate (EKs) verabreicht. Wiederholte Transfusionen sind mit dem Risiko einer Eisenüberladung verbunden, da das Hämoglobin Eisen enthält, welches aus dem Körper nicht ausgeschieden werden kann. Die Eisenablagerung in verschiedenen Organen (Herz, Leber oder Knochenmark) kann zu Schädigungen der Funktion dieser Organe führen. Als Alternative zur Transfusion steht Erythropoietin (abgekürzt EPO) zur Verfügung. Dieses in der Niere gebildete Hormon regt die Produktion von Erythrozyten im Knochenmark an. Erythropoietin wird von Sportlern häufig zum illegalen Doping verwendet. Das legale Doping von PMF-Patienten ist nur dann erfolgversprechend, wenn der Spiegel des im Organismus gebildeten Erythropoietins unter 125 E/Liter liegt. Bei Anämien, die durch einen vermehrten Abbau der Erythrozyten bedingt sind, hilft bei einzelnen Patienten die Gabe von Cortisonpräparaten.

Vor rund 50 Jahren wurde das Beruhigungsmittel Contergan (Thalidomid) wegen schwerer Fruchtschädigungen vom Markt genommen. Untersuchungen der jüngeren Vergangenheit haben gezeigt,

dass Thalidomid (und die verwandten Substanzen Lenalidomid und Pomalidomid) bei PMF-Patienten mit Anämie und Thrombozytenabfall (Thrombozytopenie) wirksam sind. Thalidomid (Thalidomide Pharmion®) und Lenalidomid (Revlimid®) sind zwar für die Behandlung einer anderen Blutkrankheit (Myelom), aber nicht für die PMF zugelassen (und werden deshalb auch von den Krankenkassen erst nach Kostenübernahmezusage erstattet). Bei Thrombozytopenie mit Blutungsneigung können Thrombozytenkonzentrate (TKs) verabreicht werden.

Es kann aber auch, wie bereits oben erwähnt, im Gegensatz dazu zu einer Erhöhung der Blutplättchen und der weißen Blutkörperchen mit einem erhöhten Risiko einer Thrombusbildung bzw. Thrombose kommen. Ein Thrombus ist ein Blutgerinnsel, eine Thrombose der Verschluss eines Gefäßes durch einen Thrombus. Zur Verhinderung einer Thrombose wird die Senkung der Thrombozyten und Leukozyten durch Medikamente wie Hydroxyurea, Interferon-alpha oder Anagrelid (nur Thrombozyten) empfohlen. Alle Medikamente haben Vor- und Nachteile, die durch den behandelnden Arzt genau abgewogen werden müssen, bevor es zu einer Gabe kommt.

Auch eine massive Vergrößerung der Milz kann eine Therapie mit Hydroxyurea oder Interferon- α wegen der damit verbundenen Beschwerden (z.B. Nahrungszufuhr durch Druck auf Milz beeinträchtigt, Liegen auf der linken Seite nicht möglich) erforderlich machen. Sollte diese nicht wirken, so stehen eine vorsichtige Bestrahlung der Milz (in niedriger Dosierung) oder eine Splenektomie (= vollständige oder partielle operative Entfernung der Milz) zur Diskussion.

Eine erfreuliche neue Entwicklung der letzten 10 Jahre ist die Weiterentwicklung der Stammzell-Transplantation, mit der PMF erstmalig heilbar geworden ist. Über Chancen und Risiken dieser Therapieform orientiert der Beitrag von Prof. Kröger und Prof. Zander in diesem Heft.

Jan Tauscher
 tauscher@onkologiemuenchen.de
 Fabian Siegel
 siegel@onkologiemuenchen.de