

## Essenzielle Thrombozythämie Polycythaemia Vera Primäre Myelofibrose

### DLH-Geschäftsstelle:

Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

Tel.: 0228-33 88 9 200

Fax: 0228-33 88 9 222

E-Mail: [info@leukaemie-hilfe.de](mailto:info@leukaemie-hilfe.de)

Internet: [www.leukaemie-hilfe.de](http://www.leukaemie-hilfe.de)

Mitglied bei



## Essenzielle Thrombozythämie, Polycythaemia vera, Primäre Myelofibrose

Aufbereitung des Vortrags „Essenzielle Thrombozythämie, Polycythaemia vera, Primäre Myelofibrose“ auf dem DLH-Kongress, 20./21. Juni 2015 in Bonn, aktualisiert im September 2019. Referent: Prof. Dr. Martin Griesshammer, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Mühlenkreiskliniken, Johannes Wesling Klinikum Minden, Hans-Nolte-Straße 1, 32429 Minden, E-Mail [martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de](mailto:martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de)  
[Erläuterungen zu Fachbegriffen siehe Textende]

### Einleitung

Die Essenzielle Thrombozythämie (**ET**), die Polycythaemia vera (**PV**) und die Primäre Myelofibrose (**PMF**) gehören zu den Myeloproliferativen Neoplasien (MPN). Bei diesen Erkrankungen kommt es im Knochenmark [**myelos** (griech.) = Mark] zu einer Vermehrung, d.h. zu einer **Proliferation** bestimmter Blutzellen. Eine viel diskutierte Frage ist, ob es sich bei den MPN um bösartige Erkrankungen im Sinne von Krebserkrankungen [**Neoplasien**] handelt. Biologisch gesehen handelt es sich tatsächlich um neoplastische, d.h. Krebsartige Erkrankungen. Prognostisch besteht aber ein großer Unterschied zwischen den MPN und z.B. metastasiertem Lungen- oder Brustkrebs. Die Vorstellungen, die die meisten Menschen mit dem Begriff „Krebs“ verbinden, treffen für die MPN in der Regel nicht zu.

### Symptome

William Dameshek, der Erstbeschreiber der Myeloproliferativen Neoplasien, hat festgestellt, dass bei den MPN bestimmte Symptome und Befunde zusammen treffen. Dabei handelt es sich u.a. um Durchblutungsstörungen, Milz- und Lebervergrößerung, zellreiches Knochenmark und Thrombosen. Medizinisch am relevantesten ist die Gefahr

von Thrombosen. Andere Beschwerden, wie z.B. Juckreiz, Knochenschmerzen, Sehstörungen, Schwindel oder Müdigkeit können sehr belastend für die Patienten sein, wurden aber lange unterschätzt. Die Ursache von Sehstörungen, Schwindel und Kopfschmerzen besteht in sehr feinen Durchblutungsstörungen in bestimmten Gehirnregionen. Daher zählen diese Beschwerden zu den sog. mikrovaskulären Symptomen [vgl. Tab.1]. Leider ist es so, dass der Schaden oft schon so groß ist, dass man ihn mit Medikamenten kaum noch beeinflussen kann.

### Diagnostik

Die **Knochenmark-Untersuchung** ist bei den MPN nach wie vor ein wesentliches Standbein der Diagnostik. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sollte – mit wenigen Ausnahmen, z.B. bei hochbetagten Patienten – das Knochenmark untersucht werden. Im weiteren Verlauf ist diese Untersuchung hingegen nur selten nötig.

Seit zehn Jahren spielt außerdem die Untersuchung auf **molekulargenetische Veränderungen** eine zunehmende Rolle. Es handelt sich dabei um erworrene Gen-Defekte, d.h. sie sind nicht erblich. Jede Zelle verfügt über einen Zell-

Konstitutionelle Symptome	Mikrovaskuläre Symptome	Makrovaskuläre Symptome
Fatigue (Müdigkeit)	Erythromelalgie (schmerzhafte Rötung der Haut)	Herzinfarkt
Juckreiz	Kopfschmerzen	Schlaganfall
Nachtschweiß	Schwindel	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Knochenschmerzen	Sehstörungen	Tiefe Venenthrombose
Kachexie (Auszehrung)	Parästhesien (Missemmpfindungen wie z.B. Kribbeln)	
Fieber	Vorübergehende Durchblutungsstörungen	
Milzvergrößerung		

Tab.1 Symptome bei Myeloproliferativen Neoplasien

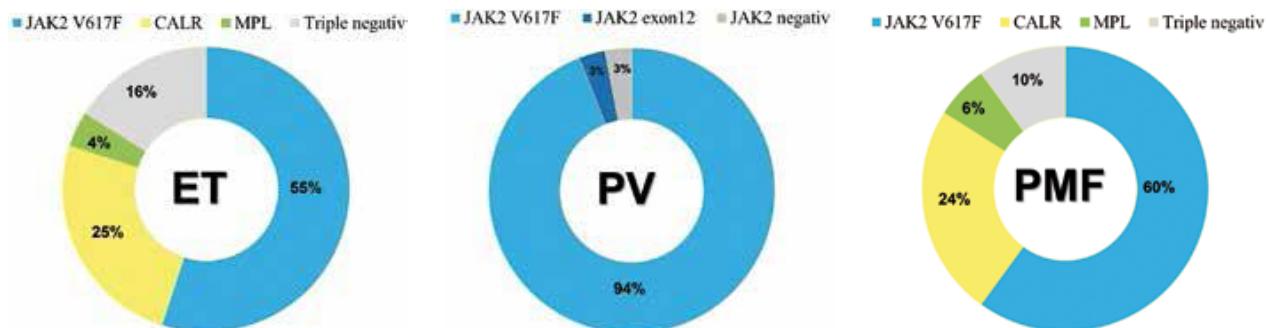


Abb.1 Molekulargenetische Veränderungen bei ET, PV und PMF

kern, in dem sich das Erbmaterial befindet. Dabei handelt es sich um sehr große, instabile Moleküle, in denen es zu Brüchen kommen kann. Solche Defekte treten bei allen Menschen auf, werden aber in der Regel „repariert“. Die Brüche entstehen spontan, es kann aber sein, dass sie aufgrund von äußeren Einflüssen, wie z.B. Strahlung oder Rauchen, gehäuft auftreten. Die Wahrscheinlichkeit, dass der Körper einen Defekt dann übersieht und nicht repariert, steigt an. Aus einer Zelle mit einem Gendefekt kann sich so allmählich eine Krebserkrankung entwickeln. Das Risiko für eine Krebserkrankung steigt auch deshalb altersbedingt an, weil die Effektivität der Reparaturssysteme im Alter nachlässt.

Die Untersuchung auf molekulargenetische Veränderungen hat die Möglichkeiten, die MPN zu diagnostizieren, sehr erleichtert, da die Knochenmarkdiagnostik nicht immer eindeutig ist.

Bei der **PMF** können nur bei 10% der Patienten keine Genveränderungen nachgewiesen werden. Diese Patienten werden als „triple-negativ“ bezeichnet, weil alle drei bekannten Mutationen, die JAK2-, die Calreticulin- (CALR) und die MPL-Mutation nicht nachweisbar sind. Triple-negativ zu sein, ist bei der **PMF** ein **ungünstiger** Prognosefaktor. Bei diesen Patienten sollte ggf. früh eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden [vgl. "Primäre Myelofibrose", S.4].

Bei der **ET** ist der Anteil der Patienten, die „triple-negativ“ sind, mit 16% etwas höher. Bei der **ET** ist es, im Unterschied zur PMF, ein **günstiger** Prognosefaktor, „triple-negativ“ zu sein.

Die Prognose ist im Allgemeinen etwas besser bei einer Calreticulin-Mutation als bei einer JAK2-Mutation. Der prognostische Stellenwert der verschiedenen Mutationen muss allerdings noch weiter erforscht werden, bevor hierzu genauere Aussagen möglich sind.

Bei einigen Patienten, bei denen keine Mutation nachweisbar ist, kann davon ausgegangen werden, dass die zugrundeliegende Mutation noch nicht entdeckt wurde. Andere Patienten haben möglicherweise gar keine ET, PV oder PMF, son-

dern eine andere Krankheit.

### Entwicklung von JAK2-Hemmern

Auf der Zelloberfläche von Blutzellen befinden sich „Antennen“, sog. Rezeptoren. Über Botenstoffe, sog. Hormone, werden Wachstumssignale übermittelt, die über die Rezeptoren an den Zellkern weitergeleitet werden. Tritt allerdings eine Mutation am Rezeptor auf, kommt es auch ohne Botenstoffe zu einem permanenten Wachstumssignal.

Die Überlegung war, diesen Prozess zu blockieren – und zwar ohne Einsatz von Chemotherapie-Medikamenten. Dies führte zur Entwicklung von JAK2-Hemmern.

2005 wurde die JAK2-Mutation entdeckt, und bereits 2009 kam der JAK1/2-Hemmer Ruxolitinib [Jakavi®] zum ersten Mal bei Patienten zum Einsatz. Seit 2012 ist Ruxolitinib für die PMF sowie für die Post-ET- und Post-PV-Myelofibrose [vgl. „Post-ET-/Post-PV-Myelofibrose“, S.4] zugelassen. Seit März 2015 gilt die Zulassung zudem für PV-Patienten, die Hydroxyurea nicht vertragen oder nicht mehr darauf ansprechen. Es gibt darüber hinaus weitere Wirkstoffe aus dieser Substanzgruppe, die aber noch nicht zugelassen sind.

JAK2-Hemmer wirken erstaunlicherweise auch bei Patienten, bei denen keine JAK2-Mutation nachgewiesen wurde. Offensichtlich ist auch bei diesen Patienten der Signalweg überaktiviert.

Resistenzen treten mit einer Wahrscheinlichkeit von 10-15% auf. Dieser Prozentsatz liegt niedriger als ursprünglich befürchtet.

### Nebenwirkungen von Ruxolitinib

Ruxolitinib führt zu einer erhöhten Infektneigung, weil der Signalweg auch von Abwehrzellen genutzt wird. Dieser immunsupprimierende Effekt ist nicht gravierend. Es kann aber z.B. sein, dass Infekte der oberen Atemwege oder Herpes-Infektionen auftreten. Das Immunsystem erholt sich nur deshalb, weil der Rezeptor nicht komplett blockiert wird. Die Wirkung von Ruxolitinib lässt nach drei bis vier Stunden deutlich nach. Die Stunden bis zur nächsten Tabletteneinnahme

reichen aus, damit sich das Immunsystem wieder erholt. Wegen dieser Nebenwirkung wird Ruxolitinib inzwischen gezielt im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation eingesetzt, um Abstoßungsreaktionen zu dämpfen.

Eine andere Nebenwirkung von Ruxolitinib besteht in einer Hemmung der roten Blutbildung. Dieser Effekt ist bei der **PV** willkommen, bei der die rote Blutbildung unterdrückt werden muss. Bei der **PMF** ist dieser Effekt weniger erwünscht. Diese Nebenwirkung tritt nicht immer auf, sie kann aber bei einigen Patienten ausgeprägt sein. Dann muss ggf. die Dosis reduziert oder das Medikament ganz abgesetzt werden. Bemerkenswert ist, dass sich die Patienten, selbst wenn die Blutarmut zunimmt, besser fühlen.

### Studien

Die Hoffnung, dass ein neues Medikament besser wirkt als ein älteres Medikament, ist grundsätzlich gerechtfertigt. Es kann aber sein, dass sich beispielsweise zeigt, dass es unter einem neuen Medikament zu unerwünschten Effekten kommt, mit denen ursprünglich nicht gerechnet wurde. Neue Medikamente müssen daher im Rahmen von Studien untersucht werden, weil nur so Wirkungen und Nebenwirkungen kontrolliert erfasst werden können. Ein wichtiger Aspekt ist auch, dass Patienten, die an einer Medikamenten-Studie teilnehmen, versichert sind.

Bisher gab es zwei große deutsche Studiengruppen im Bereich der MPN, die SAL-MPN und die SG-MPN. Diese Studiengruppen haben sich im Juni 2015 zur GSG-MPN zusammengeschlossen, damit die Studienaktivitäten zu Myeloproliferativen Neoplasien zukünftig noch besser koordiniert werden können. Nähere Informationen zu Studien bei MPN siehe: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

### Essentielle Thrombozythämie (ET)

Einige ET-Patienten haben kaum Beschwerden und keine Risikofaktoren. Sie müssen daher nicht behandelt werden. Bei diesen Patienten ist zum Teil über sehr lange Zeiträume keine Behandlung nötig. Es gibt aber auch ET-Patienten, bei denen z.B. schon früh ein Herzinfarkt auftritt. Diese Patienten sollten mit Hydroxyurea behandelt werden. Zu den Hochrisikokriterien gehören frühere Thrombosen, ein Thrombozyten-Wert von mehr als 1,5 Millionen/ $\mu$ l und ein Alter über 60 Jahre. Das rein numerische Alter ist aber nur ein Anhaltspunkt. Es gibt Patienten, die älter als 60 Jahre sind und ansonsten keine Begleiterkrankungen haben. Wenn keine Thrombosen aufgetreten sind und die Thrombozyten-Werte nicht sehr hoch sind, muss in solchen Fällen noch nicht mit einer Therapie begonnen werden.

Eine typische Nebenwirkung von Hydroxyurea sind offene Beine (sog. Ulzera). Tritt diese Nebenwirkung auf, muss Hydroxyurea abgesetzt werden.

Eine Alternative zu Hydroxyurea, v.a. bei jüngeren Patienten oder bei Schwangeren, ist Interferon, das allerdings für die Behandlung von ET-Patienten nicht zugelassen ist. Als Zweitlinientherapie ist bei der ET Anagrelid zugelassen. Anagrelid von AOP Orphan Pharmaceuticals ist zudem für die Erstlinientherapie bei ET zugelassen.

Bei Auftreten von mikrovaskulären Symptomen [vgl. Tab.1, S.1], sollten ET-Patienten ASS [Acetylsalicylsäure] einnehmen.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) hat Leitlinien zu ET, PV und PMF erstellt. Diese sind auch für Patienten einsehbar unter [www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de)

### Polycythaemia vera (PV)

Die Therapie sollte bei der Polycythaemia vera mit Aderlass und ASS begonnen werden. ASS sollte jeder PV-Patient bekommen, es sei denn, es liegt eine Unverträglichkeit vor. In einer Studie wurden PV-Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe bekam ASS, die andere Placebo. Nach ca. einem Jahr wurde festgestellt, dass bei denjenigen Patienten, die ASS eingenommen hatten, deutlich weniger Gefäßkomplikationen, wie z.B. Schlaganfälle und Herzinfarkte, auftraten. Seit dieser Zeit ist klar, dass PV-Patienten von ASS profitieren. Es gibt allerdings Situationen, in denen man ASS nicht nehmen kann, wie Allergie und Gerinnungsstörungen. Es gibt auch Patienten, die Magenschmerzen bekommen. Dann kann versucht werden, ASS nur alle drei Tage oder nur 50mg (statt 100mg) einzunehmen.

Der Hämatokrit-Wert sollte bei PV-Patienten nach Möglichkeit nicht höher als 45 liegen. In einer italienischen Studie wurden zwei Gruppen gebildet. In einer Gruppe wurde der Grenzwert streng eingehalten, in der anderen Gruppe wurde dies weniger streng gehandhabt. Im Ergebnis zeigte sich, dass in der ersten Gruppe weniger Komplikationen auftraten. Im Einzelfall kann es aber dennoch sinnvoll sein, den Hämatokrit-Wert weniger stark zu senken, z.B. wenn es zu einem Eisenmangel gekommen ist oder es dem Patienten unter einem niedrigen Hämatokrit-Wert nicht gut geht.

Erst wenn diese Behandlung nicht ausreichend ist, kommt Hydroxyurea zum Einsatz. Wie auch bei der ET können alternativ zu Hydroxyurea v.a. jüngere Patienten und Schwangere mit Interferon behandelt werden. Ropelinterferon ist seit Februar 2019 für Patienten mit PV ohne symptomatische Splenomegalie zugelassen.

Wenn Hydroxyurea nicht mehr wirkt oder es nicht vertragen wird, kann auf Ruxolitinib umgestellt werden. In einer Studie mit Ruxolitinib bei PV-Patienten, die bereits mit Hydroxyurea behandelt worden waren, kam es unter Ruxolitinib zu einer deutlichen Verbesserung der Beschwerden gegenüber der Vergleichstherapie [„best available therapy“, kurz BAT, d.h. der besten zur Verfügung stehenden Therapie]. Insbesondere Müdigkeit, Juckreiz und die Milzgröße wurden positiv beeinflusst. Ruxolitinib wirkt allerdings weniger gut auf mikrovaskuläre Symptome ein [vgl. Tab.1].

Ruxolitinib scheint eher in der späten Phase der PV einen Stellenwert zu haben, während Interferon eher in der frühen Phase zum Einsatz kommen sollte. Wenn die Milzvergrößerung ein gewisses Maß überschritten hat (5 cm unter dem Rippenbogen und mehr), wirkt Interferon weniger gut.

Unter Interferon kann ein Zustand erreicht werden, in dem das Medikament wieder abgesetzt werden kann und die Krankheit trotz des Absetzens nicht wieder aktiv wird. Dies ist einer der großen Unterschiede zwischen Interferon und Ruxolitinib. Unter Ruxolitinib kommt dies nicht vor. Unter Interferon sinkt das Ausmaß der JAK2-Beladung sehr viel deutlicher als unter Ruxolitinib. Es ist davon auszugehen, dass es sich um einen sehr wichtigen Effekt handelt. Deswegen sollte darauf weitere Forschungsarbeit konzentriert werden.

Vor einigen Jahren war bei PV-Patienten die Gabe von Eisen wegen eines Eisenmangels infolge häufiger Aderlässe nicht angezeigt. Heute wird dies etwas liberaler gesehen. In Einzelfällen kann Eisen in Tropfen- oder Tablettenform gegeben werden, da bei dieser Form der Verabreichung nur ein sehr kleiner Anteil des Eisens in den Körper aufgenommen wird. Die intravenöse Verabreichung von Eisen ist bei PV-Patienten nach wie vor nicht angezeigt.

### **Post-ET-/Post-PV-Myelofibrose**

Wenn bei der ET oder der PV die Wachstumsphase beendet ist, beginnt nach ca. zehn bis zwanzig Jahren die Faservermehrung. In diesem Zustand geht es nicht mehr darum, die Zellvermehrung zu hemmen. Leider hat man bis heute noch kein Medikament gefunden, das die Faservermehrung wieder auflöst.

Genaue Aussagen dazu, ob bereits ein Übergang in eine Fibrose stattgefunden hat, sind oft schwierig. Die pathologischen Befunde sind nicht immer eindeutig. Für Patienten und auch für einige Ärzte ist es oft eine sehr negative Nachricht, wenn der Pathologe die ersten Fasern beschreibt. Ein solcher Befund sollte aber nicht

überbewertet werden, sofern die Blutwerte akzeptabel sind und keine Beschwerden bestehen. In dieser Situation kann es sinnvoll sein, keine spezifische Therapie durchzuführen.

Für die Prognose sind andere Faktoren, wie z.B. starkes Rauchen, schlecht eingestellte Blutfettwerte, erhöhter Blutdruck oder – im Falle der Post-PV-PMF – ein Hämatokritwert von z.B. 50, wesentlicher als eine vom Pathologen beschriebene Fibrose im Knochenmark.

### **Primäre Myelofibrose**

Bei der PMF, aber auch bei der Post-ET- und Post-PV-Myelofibrose, sollte immer zunächst das Risikoprofil bestimmt werden [vgl. Tab.2]. Patienten in der Niedrig-Risiko-Gruppe, die noch keine Beschwerden haben, müssen nicht behandelt werden. Bei ihnen wird der weitere Verlauf beobachtet [sog. „Wait & Watch“]. Treten Beschwerden durch eine vergrößerte Milz oder Nachtschweiß auf, kann es sinnvoll sein, mit Ruxolitinib zu behandeln. Nur bei Patienten, die ein prognostisch ungünstiges Risikoprofil haben und nicht älter als 70 Jahre sind, ist die allogene Stammzelltransplantation die Methode der Wahl. Im Einzelfall können auch ältere Patienten transplantiert werden.

#### **Risikofaktoren**

- Alter >65 Jahre
- Konstitutionelle Symptome
- Hämoglobin <10 g/dl
- Leukozyten >25 000/ $\mu$ l
- Blasten im PB  $\geq 1\%$

Risikofaktoren	Risikogruppe
0	niedrig
1	mittel (intermediate-1)
2	Mittel (intermediate-2)
$\geq 3$	hoch

Tab. 2 Bestimmung des Risikoprofils bei Myelofibrose gemäß IPSS. Blasten = unreife Zellen der Blutbildung, PB = peripheres Blut, konstitutionelle Symptome: siehe Tab.1, S.1

In den Zulassungsstudien zu Ruxolitinib wurden Patienten mit PMF im fortgeschrittenen Stadium sowie Post-PV- und Post-ET-Myelofibrose und einer Milzvergrößerung von mehr als 5cm unter dem Rippenbogen mit Ruxolitinib behandelt. Verglichen wurde mit Placebo bzw. der besten zur Verfügung stehenden Therapie [sog. „best available therapy“, kurz BAT]. Im Ergebnis hat sich gezeigt, dass die Patienten unter Ruxolitinib Vorteile bezüglich der Verringerung der krankheitsbedingten Symptome und Beschwerden, der Lebensqualität und sogar des Überlebens hatten.

Bei der Myelofibrose wird die Ruxolitinib-Behandlung mit einer Dosierung von zweimal täglich 15mg begonnen. Viele Patienten benötigen im weiteren Verlauf zweimal täglich 20mg. Ande-

re Patienten müssen eine geringere Dosis, z.B. zweimal 10mg oder sogar nur zweimal 5mg, einnehmen, weil bei ihnen ansonsten die Blutarmut zunimmt.

Die Gabe von ASS bei Myelofibrose kann bei Vorliegen mikrovaskulärer Symptome sinnvoll sein [vgl. Tab.1, S.1].

Die Entfernung der Milz ist mit zahlreichen Komplikationen behaftet. Diese Option ist daher lediglich Ausnahmefällen vorbehalten.

### **Allogene Stammzelltransplantation**

Eine allogene Stammzelltransplantation kann bis zu einem Alter von 70 Jahren, im Einzelfall auch darüber hinaus, durchgeführt werden. Sie ist mit einem hohen Risiko für Komplikationen und Langzeitfolgen bis hin zu Todesfällen behaftet. Die Risiken müssen daher sorgfältig mit dem potenziellen Nutzen abgewogen werden.

Wann genau bei einer Myelofibrose an eine Stammzelltransplantation gedacht werden sollte, lässt sich nicht exakt an bestimmten Werten festmachen. Oftmals handelt es sich um einen gemeinsamen Entscheidungsprozess zwischen Arzt und Patient, der sich über Monate oder sogar Jahre erstreckt. Wichtig ist, dass der Patient engmaschig betreut wird und einen guten Kontakt zu seinem Hämatologen hat. Dieser sollte auf dem neuesten Stand sein und mit einem Spezialisten in Verbindung stehen. Alternativ kann direkt eine Zweitmeinung bei einem Spezialisten eingeholt werden.

Früher haben Patienten beim Arzt über Beschwerden geklagt. Heute ist es oftmals so, dass es Patienten unter Ruxolitinib relativ gut geht. Der Arzt darf sich davon nicht fehlleiten lassen. Wenn ein Patient alle vier Wochen beim Arzt ist, um sich Ruxolitinib verschreiben zu lassen, kann das Blutbild bestimmt werden, um zu prüfen, ob die Anzahl der Blasten im peripheren Blut angestiegen ist. Wenn ein Patient mit einer Myelofibrose dann z.B. 10% Blasten im Differenzialblutbild aufweist, sollte das Knochenmark untersucht werden. So kann sichergestellt werden, dass man den richtigen Zeitpunkt für eine allogene Stammzelltransplantation nicht verpasst.

Die eigentliche Transplantation ist in der Durchführung vergleichsweise einfach. Am schwierigsten ist die Einschätzung, ob überhaupt transplantiert werden muss. Es kann in dieser Situation durchaus sinnvoll sein, eine Zweit- oder sogar eine Drittmeinung einzuholen.

Als Patient sollte man sich an ein Zentrum wenden, in dem schon viel Erfahrung mit Stammzelltransplantationen bei der Myelofibrose besteht. Man kann sich z.B. danach erkundigen, wie viele

Stammzelltransplantationen bei der Myelofibrose bereits durchgeführt wurden.

Unterschätzt wird oft der Aufwand durch die Nachsorge. Bei etwa 30-50% der Patienten kann die Zeit nach der Stammzelltransplantation mit Komplikationen behaftet sein, sodass man sehr oft ins Transplantationszentrum fahren muss, z.B. einmal pro Woche. Eine heimatahne Lage des Transplantationszentrums hat in dieser Situation Vorteile.

### **Erläuterungen zu Fachwörtern**

**Allogene Stammzelltransplantation:** Stammzelltransplantation von einem verwandten oder unverwandten Spender

**Blasten:** unreife Zellen der Blutbildung; bei akuten Leukämien gleichzusetzen mit den Leukämiezellen

**Hämatokrit:** Anteil der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) am Blutvolumen

**Hämoglobin:** Roter Blutfarbstoff

**Leukozyten:** weiße Blutkörperchen

**Thrombozyten:** Blutplättchen