

Polycythaemia vera

Axel Rüfer^a, Stefan Balabanov^b, Jeroen S. Goede^b

^a Departement Medizin, Abteilung Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Luzerner Kantonsspital, Luzern

^b Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital, Zürich

Quintessenz

- Die Entdeckung der V617F-Mutation im *JAK2*-Gen hat zur Revision der diagnostischen Kriterien der Polycythaemia vera (PV) in der aktuellen WHO-Klassifikation geführt. Diese Mutation ist bei mehr als 95% der Patienten mit PV detektierbar.
- Häufige Komplikationen der PV sind arterielle und venöse Thrombosen sowie mit zunehmender Thrombozytose auch Blutungen.
- Für die Beurteilung einer Therapieindikation ist eine Risikostratifizierung der PV wichtig. Bei einem Alter von über 60 Jahre oder thrombotischen Komplikationen wird der Patient einer Hochrisiko-Kategorie zugeordnet.
- Die Therapie mit Aspirin 100 mg/Tag gilt bei allen Patienten mit PV, die keine Kontraindikation dazu haben, als Behandlungsstandard.
- Die Senkung des Hämatokrits auf Werte <45% mit einer Aderlasstherapie und/oder einer zytoreduktiven Therapie führt zu einer signifikant tieferen Rate kardiovaskulärer Todesfälle im Vergleich zu höheren Hämatokrit-Werten.
- Für die zytoreduktive Therapie als Erstlinienbehandlung stehen sowohl Hydroxycarbamid als auch (pegyliertes) Interferon als Behandlungsoptionen zur Verfügung. Nur bei Letzterem gibt es bei einem Teil der Patienten komplette molekulare Remissionen.

Einleitung

Die Polycythaemia vera (PV) gehört zu den Philadelphia-Chromosom-negativen myeloproliferativen Neoplasien (MPN), welche erstmals von William Dameshek im Jahr 1951 beschrieben wurden [1]. Seit der letzten umfassenden Darstellung der MPN im «Schweizerischen Medizin-Forum» im Jahr 2003 haben sich mehrere eindruckliche Entwicklungen bei dieser Krankheitsentität ergeben [2]. Mit der Identifikation einer Mutation der Tyrosinkinase-Januskinase 2 (*JAK2*) im Jahr 2005, die zur Substitution von Valin durch Phenylalanin in der Position 617 führt und die bei mehr als 95% der Patienten mit PV auftritt, hat unser Verständnis der molekularen Pathogenese dieser Erkrankung zugenommen [3–6]. Dies und die Beschreibung von Mutationen im Exon 12 des *JAK2*-Gens bei etwa 3% der Patienten mit PV im Jahr 2007 haben zu einer Revision der diagnostischen Kriterien der PV im Rahmen der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2008 geführt [7, 8]. Die Januskinase 2 gehört zur Gruppe der Januskinasen, welchen eine zentrale Rolle bei der Proliferationskontrolle von hämatopoetischen Zellen zukommt. Eine konstitutive

Aktivierung der Kinasedomäne führt ohne Anwesenheit des an den Zytokinrezeptor (z.B. Erythropoietin-Rezeptor) bindenden Zytokins (z.B. Erythropoietin) zu einem dauerhaften Proliferationssignal.

Auf therapeutischer Ebene haben randomisierte Studien die Rolle der Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin sowie des Ziel-Hämatokrits bei therapeutischen Interventionen untersucht [9, 10]. Therapeutische Optionen mit pegyliertem Interferon und JAK-Inhibitoren sind entweder bereits publiziert und/oder Gegenstand laufender Studien [11, 12].

Der folgende Artikel gibt einen Überblick über Epidemiologie und klinisches Erscheinungsbild der PV sowie differentialdiagnostische Überlegungen bei Auftreten einer Erythrozytose und fasst die diagnostischen, aber auch therapeutischen Entwicklungen der letzten Jahre zusammen – die Polycythaemia vera war selten so spannend wie heute.

Epidemiologie

Die PV ist eine Erkrankung vorwiegend Erwachsener im Alter zwischen 60 und 80 Jahren, wobei ein Auftreten auch im Alter unter 40 Jahren möglich ist. Sie tritt mit einer Inzidenz von mehr als 20 Fällen pro 100 000 Personen im Jahr auf. Das männliche Geschlecht überwiegt leicht. Familiäre Häufungen der PV – wie auch anderer myeloproliferativer Neoplasien – sind beschrieben [13].

Differentialdiagnose der Erythrozytose

Die Abklärung einer Erythrozytose, allenfalls mit zusätzlicher Thrombozytose oder Leukozytose, setzt vor der Durchführung von Labordiagnostik zwingend eine ausführliche Anamnese und Erhebung des körperlichen Status des Patienten voraus, um differentialdiagnostische Überlegungen anstellen und um Labor- und weiterführende Diagnostik gezielt einsetzen zu können. Dabei gilt es zum einen, die relative von der absoluten Erythrozytose abzugrenzen, und zum anderen, bei Vorliegen einer absoluten Erythrozytose eine Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Erythrozytose vorzunehmen. In der Anamnese ist daher insbesondere nach Lungen-erkrankungen und Schlafverhalten sowie nach Herz-, Nieren-, Leber- oder Tumorerkrankungen zu fragen. Daneben ist es wichtig, Angaben zu Nikotinkonsum und Medikamenten, z.B. Androgenen, zu erheben. Das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom ist neben dem Nikotinkonsum die häufigste Ursache einer sekundären



Axel Rüfer

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Erythrozytose. Die Familienanamnese liefert wichtige Informationen zum Vorliegen möglicher familiärer Erythrozytosen. Zudem gilt es zu eruieren, ob beim Patienten mögliche Symptome oder Komplikationen einer PV aufgetreten sind, die im nachfolgenden Kapitel dargestellt werden. Die Differentialdiagnose der Erythrozytose ist in Tabelle 1 [↩](#) zusammengefasst [14].

Symptome und klinische Befunde

Die PV präsentiert sich nicht mit spezifischen Symptomen, und Symptome können oft schon seit längerer Zeit bestehen, ohne dass diesen besondere Beachtung geschenkt wurde. Die Symptome resultieren durch das erhöhte totale Blutvolumen einerseits und durch die Hyperkoagulabilität andererseits. So wird von Patienten oft über Kopfschmerz, Schwindel, Tinnitus oder Sehstörungen berichtet. Eine Plethora mit blau-rötlicher Zyanose kann bei ausgeprägt erhöhter Erythrozytenmasse bestehen. Oft findet sich eine arterielle Hypertonie. Haut- und Schleimhautblutungen sind nicht selten, aber auch gastrointestinale oder zerebrale Blutungen können auftreten. Peptische Ulzera kommen bei Patienten mit PV gehäuft vor.

Thrombotische Komplikationen sind typisch, und bei der diagnostischen Abklärung solcher Ereignisse ist eine Blutbilddifferenzierung zwingend. Arterielle Thrombosen können kardial, zerebral oder peripher auftreten und sind häufiger als venöse Thrombosen. Letztere treten vorzugsweise in oberflächlichen und tiefen Beinvenen oder intraabdominal z.B. in den Lebervenen (Budd-Chiari-Syndrom) sowie in den portalen, mesenterialen und splenischen Venen auf und führen dann in der Regel zu einer langfristigen oralen Antikoagulation. Die Hyperkoagulabilität wird nicht durch das Ausmass der Thrombozytose erklärt; vielmehr spielen qualitative Veränderungen der Thrombozyten und der anderen hämatopoetischen Zellreihen sowie ein krankheitsassoziiertes, zytokinvermittelter Entzündungszustand eine kausale Rolle.

Der aquagene Pruritus, besonders nach einem heissen Bad auftretend, kann ausgesprochen unangenehm sein. In der klinischen Untersuchung fällt bei zwei Dritteln der Patienten mit PV eine Splenomegalie auf.

Zur Objektivierung von Symptomen und zur Beurteilung des Therapieansprechens wurde ein Score (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score [MPN-SAF TSS]) bei MPN entwickelt, der im klinischen Alltag hilfreich sein kann (Tab. 2 [↩](#)).

Tabelle 1

Differentialdiagnose der Erythrozytose (adaptiert nach [14]).

Relative Erythrozytose		Hämokonzentration
		Gaisböck-Syndrom (Stress-Erythrozytose)
Absolute Erythrozytose	Primäre Erythrozytose	Polycythaemia vera
		Primäre familiäre Polyzythämie: Mutationen des Erythropoietin-Rezeptor-Gens
	Sekundäre Erythrozytose	Erworben (häufig)
		Physiologisch adäquat: Reaktion auf Hypoxie
		Chronische Lungenerkrankung
		Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
		Zyanotische Herzvitien
		Pickwick-Syndrom
		Höhenaufenthalt
		Nikotin und Kohlenmonoxid
		Physiologisch inadäquat: aberrante Erythropoietin-Produktion oder Reaktion auf Erythropoietin
		Tumore (hepatozelluläres Karzinom, Nierenzellkarzinom usw.)
		Zysten (polyzystische Nierenerkrankung)
		Erythrozytose nach Nierentransplantation
		Hämangiome (zerebelläres Hämangiom)
		Erythropoiese-stimulierende Hormone (Erythropoietin, Androgene)
		Kongenital (selten)
		Hämoglobinvariante mit erhöhter Sauerstoffaffinität
		2,3-Bisphosphoglycerat-Mangel
		Chuvash-Polyzythämie (Mutationen des Von-Hippel-Lindau-Gens) u.a.
		Störungen des «oxygen-sensing pathway»
		Zyanotische Herzvitien

[15]). Eine wiederholte Analyse des MPN-SAF TSS ist einerseits praktikabel und kann andererseits wertvolle Informationen bezüglich des Therapieerfolgs liefern.

Diagnose

Der häufigste Auslöser, der zur Abklärung hinsichtlich einer möglichen PV führt, ist die wiederholte Feststellung einer erhöhten Hämoglobinkonzentration und/oder Erythrozytenzahl. Nach Anamnese sowie klinischer Untersuchung und bei fehlenden eindeutigen Hinweisen auf eine sekundäre Erythrozytose sollten eine mikroskopische Blutbilddifferenzierung inklusive Retikulozyten und eine molekulargenetische Analytik für den Mutationsstatus von *JAK2-V617F* veranlasst werden.

Für die Diagnose der PV haben sich die Kriterien gemäss WHO-Klassifikation 2008 etabliert (Tab. 3 [8]). Wenn beide Hauptkriterien erfüllt sind, wird für die Bestätigung der Diagnose PV noch ein Nebenkriterium verlangt. Wenn nur das erste Hauptkriterium erfüllt wird, werden

mindestens zwei Nebenkriterien verlangt. Die im ersten Hauptkriterium verlangten Hämoglobinkonzentrationen (>185 g/l beim Mann und >165 g/l bei der Frau) werden oft erst beim klinischen Vollbild der PV erreicht. Gerade in der Anfangsphase der PV expandiert neben der Erythrozytenmasse auch das Plasmavolumen. Dadurch steigt die Hämoglobinkonzentration in diesen früheren Krankheitsstadien noch nicht stark an und führt zu einer Maskierung der PV. Mit einem Vergleich zu früheren stabilen Hämoglobinkonzentrationen kann deswegen die Diagnose auch gestellt werden, wenn der Anstieg zu den Vorwerten mehr als 20 g/l beträgt und die Hämoglobinkonzentration bei Männern 170 g/l und bei Frauen 150 g/l übersteigt. Wenn die oben genannten Grenzwerte des Hämoglobins nicht erreicht werden, kann die Bestimmung der Erythrozytenmasse (nuklearmedizinische Untersuchung) Klarheit über die definitive Diagnose bringen. Wenn die Erythrozytenmasse mehr als 125% der Referenz ausmacht, ist das erste Hauptkriterium erfüllt. Sollte die Untersuchung in dieser Situation veranlasst werden, ist vorgängig darauf zu achten, dass ein Eisenmangel, welcher häufig bei Erst-diagnose einer PV vorliegt, aus diagnostischen Gründen behoben wird. Es ist daher unsere Praxis, zur Beurteilung des Eisenspeichers eine Bestimmung des Ferritins bereits initial vorzunehmen. Die nuklearmedizinische Untersuchung ist logistisch aufwendig und wird nur noch von wenigen Zentren durchgeführt.

Die molekulargenetische Untersuchung hinsichtlich der Mutation V617F im *JAK2*-Gen ist zu einer Routine-Untersuchung geworden und kann bei über 95% der Patienten mit PV nachgewiesen werden (Abb. 1 [6]).

Der Bestimmung des Erythropoietins kommt in der Diagnostik der PV eine hohe Bedeutung zu. Ein supprimiertes Erythropoietin (Wert unterhalb der Norm) ist sehr

Tabelle 2

Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS) (adaptiert nach [15]).

Erschöpfung
Schnell «voll» werden, wenn man isst (frühes Sättigungsgefühl)
Bauchbeschwerden
Untätigkeit
Konzentrationsschwierigkeiten im Vergleich zu früher (vor der Diagnose MPN)
Nachtschweiss
Juckreiz
Knochenschmerzen (diffuser Art, nicht Gelenk- oder Arthritis-Schmerzen)
Fieber (>37 °C)
Unbeabsichtigter Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten

Die Patienten kreuzen bei «Erschöpfung» eine Zahl von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmstmöglich) an, die den schlimmsten Ermüdungsgrad während der letzten 24 Stunden beschreibt. Bei den übrigen Symptomen wird dies in gleicher Weise vorgenommen, wobei hier die Beschwerden der vergangenen Woche beurteilt werden. Der Score hat zusammenfassend eine mögliche Punktzahl von 0 bis 100.

Tabelle 3

Kriterien für die Diagnostik der Polycythaemia vera gemäss WHO-Klassifikation 2008 (adaptiert nach [8]).

Hauptkriterien

1. Hämoglobinkonzentration >185 g/l bei Männern* und >165 g/l bei Frauen*, oder um >25% erhöhte Erythrozytenmasse (nuklearmedizinische Messung)
2. Positiver *JAK2-V617F*-Mutationsstatus oder funktionell ähnliche *JAK2*-Mutation (z.B. Exon 12)

Nebenkriterien

1. Trilineär gesteigertes Knochenmark
2. Tiefer endogener Erythropoietin-Spiegel
3. Endogenes In-vitro-Wachstum von erythroiden Kolonien

* Bei anhaltender Erhöhung der Hämoglobinkonzentration um mehr als 20 g/l im Vergleich zu früher dokumentierten Basiswerten wird bei Männern eine Hämoglobinkonzentration von >170 g/l und bei Frauen von >150 g/l als erfülltes Hauptkriterium gewertet.

Die Diagnose einer **Polycythaemia vera** wird gestellt, wenn: beide Hauptkriterien mit einem Nebenkriterium zutreffen oder das erste Hauptkriterium mit zwei Nebenkriterien zutrifft.

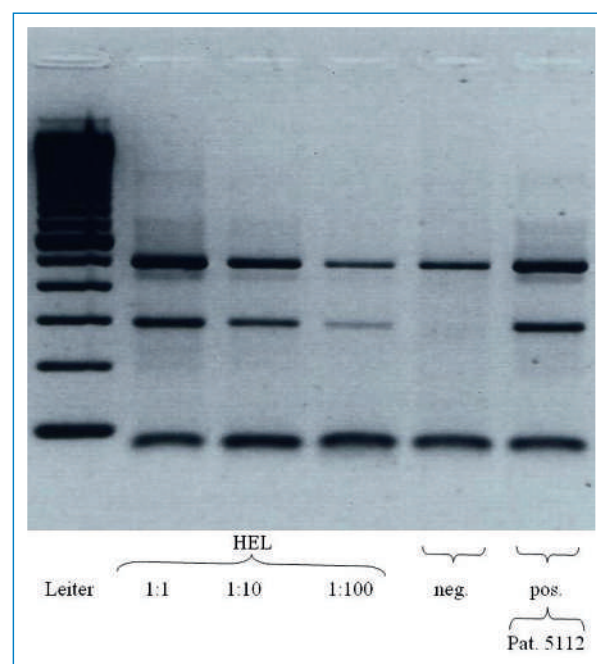


Abbildung 1

Qualitative molekulargenetische Untersuchung für *JAK2-V617F*. HEL = positive Zelllinie für *JAK2-V617F* mit Verdünnungsreihe bis 1:100, Negativkontrolle und positiver Patient.

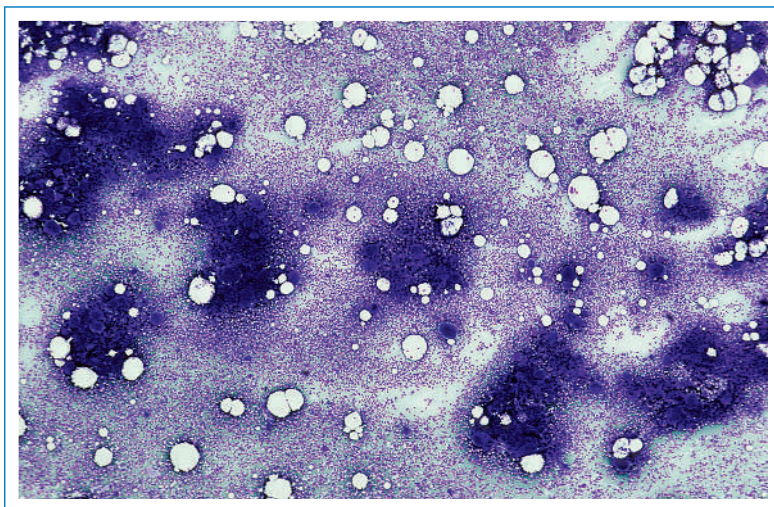


Abbildung 2
Knochenmarkspirat in der Übersicht. Es zeigt sich eine gesteigerte Zellularität durch eine Proliferation von Erythro-, Myelo- und Megakaryopoese, wie sie typischerweise bei der Polycythaemia vera auftritt.

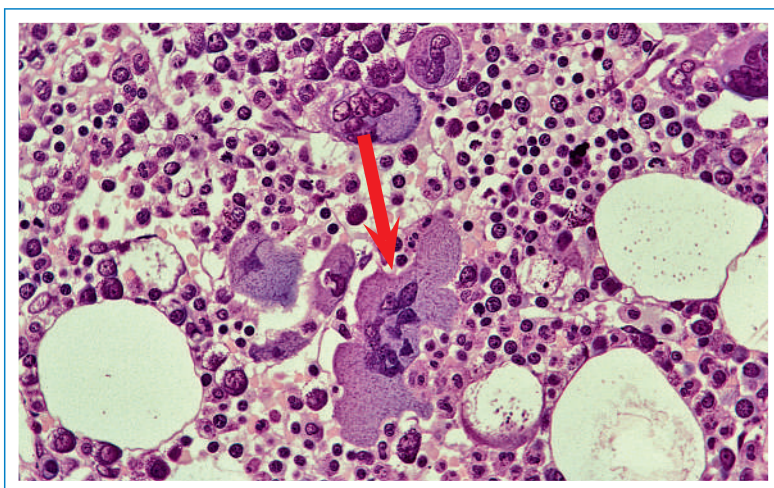


Abbildung 3
Knochenmarkbiopsie mit gesteigerter Megakaryopoese und den typischen grossen, hyperlobierten Megakaryozyten (Pfeil).

Tabelle 4

Kriterien für die Diagnostik der post-polyzythämischen Myelofibrose gemäss WHO-Klassifikation 2008 (adaptiert nach [8]).

Zwingende Kriterien

1. Frühere Diagnose einer Polycythaemia vera gemäss Kriterien in Tabelle 3
2. Knochenmarkfibrose Grad 2–3 (bei einer Skala von 0–3) oder Grad 3–4 (bei einer Skala von 0–4)

Zusatzkriterien

1. Anämie oder anhaltender Verlust der Notwendigkeit von Aderlässen (ohne zusätzliche zytoreduktive Therapie)
2. Leukerythroblastäres Blutbild
3. Zunehmende Milzvergrösserung: palpable Splenomegalie um mehr als 5 cm im Vergleich zur Baseline oder neu aufgetretene palpable Splenomegalie
4. Auftreten von mehr als einem konstitutionellen Symptom: mehr als 10% Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiss oder unerklärtes Fieber ($>37,5^{\circ}\text{C}$)

Die Diagnose einer **post-polyzythämischen Myelofibrose** wird gestellt, wenn beide zwingenden Kriterien und zwei Zusatzkriterien zutreffen.

suggestiv für das Vorliegen einer PV. Deswegen sollte die Untersuchung mit einer besonders im tiefen Bereich sehr sensitiven und zuverlässigen Analytik erfolgen. Bei supprimiertem Erythropoietin und negativem Mutationsstatus für *JAK2-V617F* sollte nach Mutationen im Exon 12 des *JAK2*-Gens gesucht werden.

Die morphologischen Befunde haben bei Patienten mit dem Vollbild einer PV mit den WHO-Kriterien 2008 im Vergleich zu früher an Bedeutung verloren. Dennoch wird eine Knochenmarkpunktion in einigen Zentren bei Diagnose durchgeführt, um einerseits eine initiale Referenz für weitere Knochenmarkpunktionen im Krankheitsverlauf zu etablieren und andererseits eine eventuell beginnende Markfibrose beurteilen zu können. Neben Blutbildveränderungen (hypochrome Erythrozyten, gelegentliche myeloische Vorstufen, Thrombozyten mit deutlicher Anisozytose und Riesenthrombozyten) findet sich im Knochenmark typischerweise eine trilineär gesteigerte Hämatopoese mit deutlich gesteigerter Megakaryopoese mit sehr grossen, hyperlobierten und in dichten Gruppen (Cluster) angeordneten Megakaryozyten (Abb. 2 und 3).

In der Biopsie finden sich bei etwa 20% der Patienten eine vermehrte Retikulिन- und bei einzelnen Patienten auch eine Kollagenfaserung, was auf eine beginnende post-polyzythämische Myelofibrose hinweist. Bei Zunahme der Markfibrose tritt typischerweise ein leukerythroblastäres Blutbild mit Tränenformen auf, was in Zusammenhang mit progredienten Zytopenien und zunehmender Splenomegalie eine Indikation für eine Knochenmarkuntersuchung darstellt. Die diagnostischen Kriterien für diese post-polyzythämische Myelofibrose gemäss WHO-Klassifikation 2008 sind in Tabelle 4 dargestellt [8].

Der diagnostische Abklärungsalgorithmus bei Erythrozytose ist in Abbildung 4 zusammengefasst.

Risikostratifizierung

Zur Planung einer therapeutischen Intervention ist eine Risikostratifizierung der PV wichtig. Die Lebenserwartung ist verglichen mit der Normalbevölkerung reduziert [16]. Da Thrombosen die häufigsten Komplikationen der Erkrankung sind, erfolgt die Stratifizierung der Patienten nach dem Risiko für Thrombosen. Ein Alter von über 60 Jahre oder eine thrombotische Komplikation in der persönlichen Anamnese führt zur Stratifizierung in eine Hochrisiko-Kategorie. Hingegen werden Patienten jünger als 60 Jahre und ohne eine thrombotische Komplikation einer Niedrigrisiko-Kategorie zugeordnet [17]. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Adipositas und insbesondere Rauchen sollten in Betracht gezogen und wenn möglich modifiziert werden. Wie bereits erwähnt sind erhöhte Thrombozyten kein Risikofaktor für Thrombosen; sie können aber meist bei Werten $>1000 \times 10^9/l$ durch eine erworbene Von-Willebrand-Erkrankung das Blutungsrisiko erhöhen und ein Grund für den Beginn einer Therapie sein. Patienten mit Leukozyten $>15 \times 10^9/l$ haben ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt verglichen mit Patienten mit

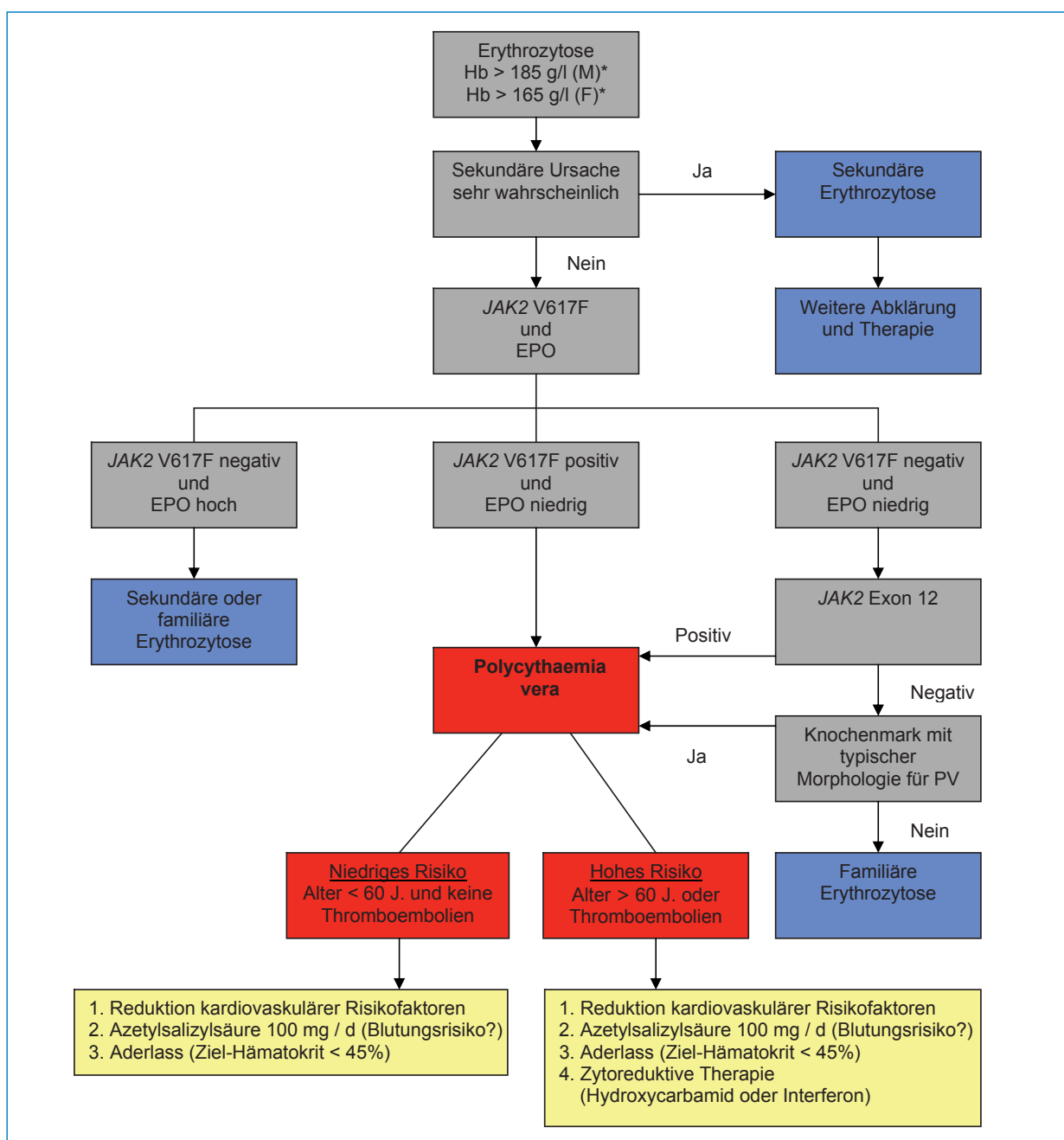


Abbildung 4

Algorithmus zur differentialdiagnostischen Abklärung einer Erythrozytose und zur Therapie der Polycythaemia vera.

* Oder bei einem Hämoglobin von 170 g/l (M) bzw. 150 g/l (F), wenn ein dokumentierter Anstieg um 20 g/l im Vergleich zu stabilen Vorwerten vorliegt.

EPO = Erythropoietin; PV = Polycythaemia vera.

Leukozyten $<10 \times 10^9/l$ [9]. Zudem haben Patienten mit einem hohen Anteil an *JAK2-V617F*-RNA ein erhöhtes Risiko einer Progression in eine post-polyzythämische Myelofibrose, während das Thromboserisiko und das einer Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML) nicht erhöht sind [18].

Therapie

Ziel der Therapie ist es, Thrombosen zu vermeiden, die Krankheitsprogression in eine post-polyzythämische

Myelofibrose oder eine AML zu verzögern und krankheitsspezifische Symptome zu kontrollieren.

Erstens gilt es, die kardiovaskulären Risikofaktoren entsprechend bestehenden Guidelines zu beeinflussen. Dies gilt insbesondere für das Rauchen, da hierfür ein signifikant erhöhtes Risiko arterieller Thrombosen bei Patienten mit PV dokumentiert werden konnte [19].

Zweitens kommt der Hemmung der Thrombozytenaggregation mit Aspirin eine Schlüsselstellung in der Therapie zu. In der ECLAP-Studie wurden 518 Patienten mit PV, welche keine Kontraindikationen zum Einsatz

von Aspirin aufwiesen, entweder in einen Aspirin-Arm (100 mg/Tag) oder einen Placebo-Arm randomisiert [9]. Es konnte ein signifikanter Nutzen von Aspirin bezüglich nichttödlichen Myokardinfarkts und Schlaganfalls, Lungenembolie, venöser Thrombose oder kardiovaskulären Todes gezeigt werden, welcher mit einem nichtstatistisch signifikanten Risiko jeglicher Blutung verbunden war. Insofern gilt die Therapie mit Aspirin 100 mg/Tag als Standard bei allen Patienten mit PV, die keine Kontraindikation dazu haben. Bei Thrombozyten $>1000 \times 10^9/l$ und/oder klinischen Blutungszeichen sollte vor Beginn einer Therapie mit Aspirin eine erworbene Von-Willebrand-Erkrankung mit entsprechend erhöhtem Blutungsrisiko ausgeschlossen werden.

Drittens ist eine Therapie mit Aderlässen zur Senkung des Hämatokrits indiziert. In der CYTO-PV-Studie wurden 365 Patienten mit *JAK2*-mutierter PV, die mit Phlebotomie, Hydroxycarbamid (Litalir®) oder beidem therapiert wurden, in einen Arm mit einem Ziel-Hämatokrit $<45\%$ (niedriger Hämatokrit-Arm) oder in einen Arm mit einem Ziel-Hämatokrit 45–50% (hoher Hämatokrit-Arm) randomisiert [10]. Dabei konnte eine signifikant tiefere Rate kardiovaskulärer Todesfälle und grosser thrombotischer Komplikationen in dem Arm mit einem Ziel-Hämatokrit $<45\%$ (niedriger Hämatokrit-Arm) gezeigt werden, so dass dieser heute das diesbezügliche Therapieziel definiert. Allerdings bleibt im Moment offen, welchen separaten Einfluss die Phlebotomie und welchen Hydroxycarbamid (Litalir®) beim Erreichen des Ziel-Hämatokrits hat, da beides zum Erreichen des Ziel-Hämatokrits beigetragen hat. Bei einem Aderlass werden dem Patienten zwischen 300 und 450 ml Blut entnommen. Dieser sollte erst durchgeführt werden, nachdem sämtliche für die Diagnostik der PV notwendigen Laboruntersuchungen (insbesondere Erythropoietin) abgenommen wurden, auch wenn zum Zeitpunkt der Phlebotomie die diesbezüglichen Resultate noch ausstehend sind. Der Aderlass sollte isovolämisch bei Patienten mit relevanten kardiovaskulären Erkrankungen in der Anamnese durchgeführt werden. Resultat der Phlebotomien ist ein erwünschter Eisenmangel, der zu hypochromen und im Verlauf auch mikrozytären Erythrozyten sowie oft reaktiver Thrombozytose führt. Ein solcher Eisenmangel sollte nicht substituiert werden, da dadurch die Frequenz der Aderlässe zum Erreichen des Ziel-Hämatokrits $<45\%$ konsequenterweise erhöht werden müsste. Auch ist der Eisenmangel in der Regel kein Grund, um eine zytoreduktive Therapie zu beginnen.

Viertens sollte eine zytoreduktive Therapie bei allen Patienten in einer Hochrisiko-Kategorie, bei symptomatischer Splenomegalie, bei Thrombozytose mit klinisch relevanter Blutungsneigung oder bei krankheitsassoziierten Symptomen begonnen werden. Prinzipiell steht für die Erstlinientherapie Hydroxycarbamid (Litalir®) oder (pegyliertes) Interferon (Peginterferon α -2a [Pegasys®]) zur Verfügung, wobei gemäss den Empfehlungen des «European LeukemiaNet» beides vergleichbare Behandlungsoptionen bei Patienten mit PV jeglichen Alters darstellen [17].

Es ist unsere Praxis, Hydroxycarbamid vorzugsweise bei Patienten über 60 Jahre einzusetzen, da längerfristig das Risiko der Förderung einer leukämischen Evo-

lution nicht auszuschliessen ist. Initial sollte eine klinische und Laborkontrolle mindestens alle vier Wochen durchgeführt werden. Bei stabiler Erhaltungsdosis sind solche Kontrollen in der Regel in dreimonatlichen Abständen notwendig. Bei wenigen Patienten kann es im Verlauf der Erkrankung zu Resistenz oder Intoleranz auf Hydroxycarbamid kommen, was mit einem signifikant erhöhten Todesrisiko einhergeht [20]. Bei älteren Patienten kann in einem solchen Fall ein Wechsel auf Pipobroman oder Busulfan angezeigt sein, bei jüngeren Patienten kann Interferon diskutiert werden.

Pegyliertes Interferon α -2a ist – bei gewährleisteter Kostengutsprache – in unserer Praxis die Erstlinientherapie bei Patienten unter 60 Jahren, da es kein leukämogenes Potential besitzt. In einer multizentrischen Phase-2-Studie konnte ein komplettes hämatologisches Ansprechen in 95% und ein komplettes molekulares Ansprechen in knapp einem Viertel der Patienten mit PV gezeigt werden [11]. Ähnliche Ansprechraten wurden in einer weiteren Phase-2-Studie beobachtet, mit 80% hämatologischem Ansprechen und 14% komplettem molekularem Ansprechen [12]. Die Tolerabilität des pegylierten Interferons ist in der überwiegenden Mehrheit der Patienten gut, es ist aber bei schweren vorbestehenden Herzerkrankungen und bei psychiatrischen Leiden, insbesondere Depression, kontraindiziert. Pegyliertes Interferon ist für die Indikation PV allerdings nicht zugelassen und nicht vergütungspflichtig. Aktuell wird in einer randomisierten Phase-3-Studie bei Patienten mit PV und Hochrisiko-Kategorie pegyliertes Interferon α -2a mit Hydroxycarbamid verglichen (<http://clinicaltrials.gov>). Die Resultate dieser Studie werden weitere wichtige Informationen zum Stellenwert beider Therapien in dieser Konstellation geben.

Ruxolitinib, ein oraler *JAK1/2*-Inhibitor, welcher für die Therapie der Splenomegalie und krankheitsassoziierten Symptome bei Patienten mit Myelofibrose bereits zugelassen ist, wird in einer randomisierten Phase-3-Studie bei Patienten mit PV und Resistenz oder Intoleranz auf Hydroxycarbamid mit bester verfügbarer Therapie verglichen (The RESPONSE Trial, <http://clinicaltrials.gov>). Somit werden auch auf dem Gebiet der Polycythaemia vera neue therapeutische Optionen evaluiert, von denen zukünftig noch zu definierende Patientengruppen allenfalls profitieren werden.

Bei jungen Patienten mit einer Progression in eine post-polyzythämische Myelofibrose oder eine AML sollte die Indikation zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation evaluiert werden.

Der Therapiealgorithmus zur Behandlung der PV ist in Abbildung 4 zusammengefasst.

Ausblick

Die diagnostischen Fortschritte, die mit der Entdeckung der V617F-Mutation im *JAK2*-Gen gemacht wurden, korrespondieren bisher nur unzureichend mit therapeutischen Fortschritten. Es bleibt abzuwarten, ob *JAK*-Inhibitoren in der Lage sind, thrombotische Komplikationen und eine Krankheitsprogression in eine post-polyzythämische Myelofibrose oder AML zu verhindern, und es

wird eine Herausforderung sein, diejenigen Patienten zu identifizieren, die von diesen neuen Substanzen am meisten profitieren.

Danksagung

Für die kritische Durchsicht und konstruktiven Kommentare möchten wir uns herzlich bei Herrn Dr. med. Christoph Merlo, Facharzt Innere Medizin FMH, Luzern, bedanken.

Korrespondenz:

Dr. med. Axel Rüfer
Leitender Arzt, Departement Medizin
Abteilung Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
[axel.ruefer\[at\]luks.ch](mailto:axel.ruefer[at]luks.ch)

Weiterführende Literatur

– Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med.* 2007;356:459–68.

- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (eds.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lion: IARC; 2008.
- Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2004;350:114–24.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013;368:22–33.
- Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2009;27:5418–24.
- Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia.* 2010;24:1574–9.
- Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007;109:2446–52.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.