



Polycythaemia Vera (PV)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.

Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Pathogenese	3
3 Klinisches Bild	4
3.1 Symptome	4
5 Diagnose	5
5.1 Diagnose-Kriterien	5
5.2 Diagnostik.....	6
5.2.1 Erstdiagnose	6
5.2.2 Diagnose seltener vaskulärer Komplikationen	7
5.5 Differenzialdiagnose	8
6 Therapie	9
6.1 Therapiestruktur	9
6.1.1 Allgemeine Maßnahmen	10
6.1.1.1 Senkung des Thromboembolierisikos	10
6.1.1.2 Aderlass	10
6.1.1.3 Thrombozytenaggregationshemmer.....	11
6.1.1.4 Zytoreduktive Therapie	11
6.1.2 Komplizierter Verlauf	12
6.1.2.1 Zeichen der Progression der Myeloproliferation	12
6.1.2.2 Gesteigertes Risiko für Thromboembolien, klinische Symptome	12
6.1.2.3 Zytoreduktive Therapieformen	12
6.1.2.4 Milzbestrahlung und Splenektomie.....	13
6.1.2.5 Allogene Knochenmark- bzw. periphere Blutstammzelltransplantation .	13
6.2 Besondere Situationen.....	13
6.2.1 Kinderwunsch und Schwangerschaft	13
6.2.2 Operative Eingriffe.....	14
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	14
8.1 Verlaufskontrolle.....	14
9 Literatur	14
11 Therapieprotokolle	16
13 Zulassungsstatus	16
14 Links	16

15 Adresses der Experten.....	17
16 Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten.....	18

Polycythaemia Vera (PV)

Stand: Juni 2014

Autoren: Eva Lengfelder, Gabriela M. Baerlocher, Heinz Gisslinger, Martin Griebhammer, Petro E. Petrides

1 Zusammenfassung

Die Polycythaemia Vera (PV) ist eine klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle. Das klinische Bild wird durch die gesteigerte, von den üblichen Regulationsmechanismen unabhängige Proliferation der Erythropoese bestimmt. Zumeist findet sich auch eine Steigerung der Megakaryopoese und der Granulopoese. In der Regel besteht eine im Verlauf zunehmende Splenomegalie. Häufigste genetische Aberration ist eine Mutation im Gen der JAK2-Tyrosinkinase ($JAK2^{V617F}$ -Mutation).

Der Krankheitsverlauf ist durch das deutlich gesteigerte Risiko für potenziell lebensbedrohliche arterielle und venöse thromboembolische Komplikationen gekennzeichnet. Hauptrisikofaktoren für Gefäßkomplikationen sind höheres Lebensalter und eine bereits stattgehabte Thrombose.

Bei günstiger Überlebensprognose (mediane Überlebenszeit über 18 Jahre) ist die Therapie in erster Linie auf die Prävention der thromboembolischen Komplikationen ausgerichtet. Wichtige Bestandteile der Therapie stellen hier die Aderlasstherapie zur Absenkung des Hämatokrits und die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Acetylsalicylsäure (ASS) dar. Die Kombination von beiden Therapieformen ist in der früheren Phase oder bei milden Verlaufsformen der Erkrankung zumeist ausreichend. Der überwiegende Anteil der Patienten benötigt jedoch im längerfristigen Krankheitsverlauf eine zytoreduktive Therapie zur Kontrolle der gesteigerten Myeloproliferation.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die Polycythaemia Vera (PV) gehört zu den chronischen myeloproliferativen Erkrankungen ((CMPE, MPN = myeloproliferative neoplasms) siehe [Chronische myeloproliferative Erkrankungen \(Übersicht\)](#)).

2.2 Pathogenese

Myeloproliferative Erkrankungen (MPN) sind irreversible klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle. Bei etwa 98% der Patienten mit dem klinischen Bild einer PV lassen sich Mutationen im *JAK2*-Gen nachweisen, siehe [Tabelle 1](#). *JAK2* Mutationen sind nicht spezifisch für die PV und werden auch bei über 50% der Patienten mit essenzieller Thrombozythämie (ET) oder primäre

Myelofibrose (PMF) gefunden. Trotz großer Fortschritte in der Aufklärung der komplexen Pathogenese sind viele Einzelheiten noch unklar.

Beim Gesunden dienen die JAK-Proteine als „Informationsübermittler“ zwischen Zytokin-indenden Rezeptoren der Zellmembran und Signalmolekülen innerhalb der Zelle. Die JAK-Tyrosinkinasen haben eine wichtige Funktion hinsichtlich der Proliferationsregulation hämatopoetischer Zellen. Durch das Anbinden spezifischer Zytokine (z.B. EPO, TPO, G-CSF, GM-CSF) an die Rezeptoren auf der Zelloberfläche werden die JAK2-Proteine in der Zelle phosphoryliert und damit aktiviert. Dies führt zu einer Aktivierung von Signalmolekülen, die im Zellkern die Proliferation hämatopoetischer Zellen aktivieren (JAK/STAT-Signalweg). Die *JAK2^{V617F}*-Mutation und andere Mutationen der JAK2-Tyrosinkinase (z.B. Mutationen im Exon 12 des *JAK2*-Gens) führen zu einer Aktivierung der Kinase ohne Bindung von Zytokinen an den Rezeptor und dadurch zu einer vom normalen Regulationsprozess losgelösten und unkontrollierten Proliferation hämatopoetischer Zellen. Bei der PV steht die gesteigerte, EPO-unabhängige Proliferation der Erythropoese im Vordergrund.

Neuere Untersuchungen bei myeloproliferativen Erkrankungen haben gezeigt, dass beim gleichen Patienten zusätzlich zur Mutation im *JAK2*-Gen nicht selten noch weitere Genmutationen vorliegen. Das Muster solcher Mutationen hat wahrscheinlich Einfluss auf den Phänotyp der MPN und den individuellen Krankheitsverlauf. Eine höhere Anzahl von Mutationen scheint mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert zu sein. Im Gegensatz zu ET und PMF konnten bei PV-Patienten Mutationen im Calreticulin (*CALR*) - Gen nicht nachgewiesen werden [1, 2].

Tabelle 1: Klonale, genetische Aberration bei Polycythaemia Vera

Gen	Protein	Mutation	Frequenz bei PV
<i>JAK2</i>	Januskinase 2	V617F	95%
<i>JAK2</i>	Januskinase 2	Exon 12	ca. 3%

3 Klinisches Bild

3.1 Symptome

Die Erythrozytose steht im Vordergrund und bestimmt das klinische Bild. Folge der erhöhten Blutviskosität durch die Zunahme des Hämatokrits (Hkt) sind symptomatische Mikrozirkulationsstörungen und ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen. Die Rate thromboembolischer Komplikationen mit 3 bis 5% pro Jahr nach Diagnose und 20 bis 40% im Gesamtverlauf liegt über dem Risiko der vergleichbaren Bevölkerung. Bei bereits abgelaufenen thromboembolischen Ereignissen und in höherem Lebensalter nimmt das Thromboembolierisiko zu [3]. Die Rate an Blutungen, deren Auftreten besonders durch eine hohe Thrombozytenzahl begünstigt wird, liegt unter 5% [4]. Der aquagene Pruritus ist ein häufiges klinisches Symptom, welches bei über 70% der Patienten beobachtet

wird. Bei etwa 15% der betroffenen Patienten ist die Lebensqualität dadurch stark beeinträchtigt [5].

Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt zwischen 60 und 65 Jahren. Die Lebenserwartung der älteren Patienten ist bei guter Einstellung der Blutwerte gegenüber der Normalbevölkerung nur wenig eingeschränkt. Etwa 95% der PV-Patienten sind Träger der *JAK2^{V617F}*-Mutation, ca. 2-3% haben *JAK2* Exon-12 Mutationen. Nur in wenigen Fällen lässt sich kein klonaler Marker nachweisen.

Es werden zwei klinische Stadien der PV unterschieden:

1. eine chronische Phase mit erhöhter Erythrozytenproduktion und Erythrozytose, die bis zu 20 Jahren bestehen kann und
2. eine progrediente Spätphase (früher als ‚spent phase‘ bezeichnet), die durch eine sekundäre Myelofibrose (Post-PV Myelofibrose) mit extramedullärer Hämatopoese und zunehmender Splenomegalie (bis zu 25% der Patienten) und/oder durch den Übergang in eine Myelodysplasie oder akute myeloische Leukämie (etwa 10% der Patienten) gekennzeichnet ist [3].

Retrospektive Untersuchungen zeigten, dass die Menge an Allelen, welche die *JAK2^{V617F}*-Mutation tragen, während des Krankheitsverlaufes zunimmt. Eine höhere Last an mutierten Allelen korrelierte mit der Steigerung der Myeloproliferation und einem aggressiveren Krankheitsverlauf (höhere Rate an Thromboembolien, Myelofibrose, akute Leukämie) [6].

5 Diagnose

5.1 Diagnose-Kriterien

Die Diagnose der PV wird auf der Basis der aktuellen WHO Kriterien aus dem Jahre 2008 gestellt [7]. Eine Revision dieser Klassifikation ist in Vorbereitung.

Hauptkriterien

1. Hämoglobin >18,5 g/dl bei Männern, >16,5 g/dl bei Frauen oder andere Evidenz einer gesteigerten Erythrozytenmasse.*
2. Nachweis der *JAK2^{V617F}*-Mutation oder einer anderen funktionell ähnlichen Mutation (z.B. *JAK2*-Mutation im Exon 12).

Nebenkriterien

1. Hyperzellularität mit gesteigerter Erythropoese, Granulopoese und Megakaryopoese.
2. Niedriger Erythropoetin-Spiegel.
3. Nachweis von endogenen erythroiden Kolonien in vitro.

Die Diagnose PV wird gestellt, wenn beide Hauptkriterien und ein Nebenkriterium oder wenn das erste Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien vorliegen.

* Die Bestimmung der Erythrozytenmasse mit ^{51}Cr -markierten Erythrozyten erlaubt die Abgrenzung zwischen echter Polyglobulie und Pseudopolyglobulie. Diese Methode ist nicht in allen Ländern verfügbar, und gehört in Deutschland nicht zur Routine. Die in den WHO-Kriterien definierten geschlechtsspezifischen Schwellenwerte für Hämoglobin haben sich in Deutschland nur begrenzt etabliert. Relativ weit verbreitet, wird bei Männern und Frauen einheitlich ein erhöhter Hämatokritwert herangezogen.

Bei Fällen, welche die Positivkriterien der WHO-Klassifikation 2008 nicht komplett erfüllen, manifestiert sich die exakte Diagnose oft nur durch den klinischen Verlauf.

Besonders schwierig kann die Abgrenzung bei PV-Fällen mit reiner Erythrozytose von sekundären Erythrozytosen sein. Als molekularer Marker für die seltene PV mit reiner Erythrozytose wurden Mutationen im *JAK2* Exon 12 beschrieben [8]. In manchen Fällen mit reiner Erythrozytose bleibt die Diagnose langfristig unklar. Primär nicht sicher klassifizierbare Übergangsfälle zwischen ET und PV sind meist *JAK2*^{V617F}-positiv. Das hyperproliferative Primärstadium der PMF kann ebenfalls PV-ähnlich verlaufen.

In aktuellen Publikationen wird darauf aufmerksam gemacht, dass manche frühen oder wenig proliferativen Fälle von *JAK2*^{V617F}-positiver PV durch die WHO-Kriterien 2008 nicht erfasst bzw. abgedeckt werden, da das für die Diagnosestellung geforderte Muster an Positivkriterien nicht ausreichend erfüllt wird. In solchen Fällen kann vor allem die Knochenmarkhistologie und die Bestimmung der Erythrozytenmasse einen diagnostischen Beitrag leisten [9]. Eine kürzlich publizierte Untersuchung von primär nicht eindeutig als PV diagnostizierbaren Fällen (sogenannte maskierte PV mit Hb-Werten knapp unterhalb des von der WHO festgelegten Bereiches) zeigten einen deutlich ungünstigeren klinischen Verlauf hinsichtlich der Entwicklung von thrombotischen Komplikationen und des Übergangs in Myelofibrose oder Leukämie [8]. Hier sind weitere Daten und eine genauere Charakterisierung entsprechender Patienten auch mittels molekularer Parameter notwendig, um diese Subgruppe besser definieren und therapieren zu können. In jedem Falle sollten bei nicht eindeutiger diagnostischer Zuordnung der myeloproliferativen Erkrankung Verlaufskontrollen und wiederholte Reevaluationen der Diagnoseparameter durchgeführt werden.

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Primär ist aufgrund der klinischen Daten und der Laborbefunde abzuschätzen, ob eine sekundäre Erythrozytose oder eine PV vorliegt. Hierbei sind besonders eine gezielte Anamnese sowie Verlaufswerte des Blutbildes über möglichst lange vorausgehende Zeiträume wichtig.

Gezielte Anamnese: Kopfdruck, Schwindel, aquagener Juckreiz, arterielle oder venöse thromboembolische Ereignisse, Mikrozirkulationsstörungen, Blutungen,

Nikotinkonsum, bekannte Hypertonie, Hinweise auf Herz- oder Lungenkrankheiten oder auf maligne Tumoren.

Körperliche Untersuchung: kardiopulmonaler Auskultationsbefund, Milz- und Lebergröße, Mikrozirkulationsstörungen.

Labor: Blutbild einschließlich Differentialblutbild, BSG oder CRP, LDH, Ferritin, Quick, PTT, AST, ALT, gGT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Harnsäure.

Weitere Untersuchungen:

- Bestimmung der EPO Konzentration im Serum
- arterielle Blutgasanalyse
- Sonographie des Abdomens
- Röntgenuntersuchung des Thorax
- EKG, Echokardiogramm, Lungenfunktion

Weisen die klinischen und laborchemischen Befunde in die Richtung einer sekundären (reaktiven) Erythrozytose, so wird die entsprechende Grunderkrankung internistisch abgeklärt und behandelt.

Bei Erythrozytose und gleichzeitiger Leukozytose und/oder Thrombozytose und/oder Splenomegalie, Linksverschiebung und/oder einzelnen Erythroblasten im Blutausschlag, ist eine PV sehr wahrscheinlich.

Bei Symptomen, die für das Vorliegen einer PV sprechen, sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- **Molekulargenetik:** V617F-JAK2-Mutation. Wenn negativ, Screening auf JAK2 Exon-12-Mutationen. BCR-ABL-Fusionsgen *nur*, wenn keine Mutation im JAK2-Gen.
- **Epo-Konzentration** im Serum.
- **Knochenmark:** Aspirationszytologie und Histologie mit Eisen- und Faserfärbung (ggf. Mitbeurteilung in einem Referenzzentrum).
- **Evtl. Hämoglobinanalyse, O₂- Bindungskurve, molekulargenetische Untersuchungen zum Ausschluß hereditärer Formen** (Mutationen im EPO-Rezeptor, im von Hippel-Lindau-Gen sind nur bei Ausschluß einer PV und fehlenden Hinweisen auf eine reaktive Erythrozytose sinnvoll).
- **Falls verfügbar, Bestimmung des Erythrozyten- und Plasmavolumens**
- Falls verfügbar, endogene erythroide Kolonien in vitro

5.2.2 Diagnose seltener vaskulärer Komplikationen

Abdominelle Thrombosen, insbesondere der Pfortader bzw. Milzvene und der Lebervenen, aber auch der Mesenterial- und Nierenvenen können Erstmanifestation einer chronischen myeloproliferativen Erkrankung, insbesondere einer PV

oder ET sein. Bei PV-Patienten mit Lebervenen- (Budd-Chiari Syndrom) oder Pfortaderthrombose erwiesen sich die herkömmlichen Diagnosekriterien als unzuverlässig, da das klinische Bild der myeloproliferativen Erkrankung und die Laborparameter durch die Folgen der vaskulären Erkrankung (portale Hypertension mit Ascites, Leberzirrhose, Blutungen, Splenomegalie) überlagert werden können, siehe [Tabelle 2](#).

In der Vergangenheit blieb die zugrunde liegende MPN deshalb nicht selten primär undiagnostiziert. In Metaanalysen größerer Patientenkollektive mit viszeralen Thrombosen konnte bei etwa 40% die JAK2V617F-Mutation nachgewiesen werden. Aus diesen Gründen ist bei abdominalen Thrombosen routinemäßig ein Screening hinsichtlich der JAK2V617F-Mutation oder auch anderer klonaler Marker (z.B. JAK2 Exon 12 und MPL-Mutationen) zu empfehlen. Bei JAK2-unmutierten Patienten mit viszeralen Thrombosen kann der Ausschluss bzw. Nachweis einer MPN unsicher bleiben [11].

Weitere Lokalisationen von seltenen Gefäßkomplikationen mit allerdings deutlich geringerer Prävalenz einer zugrunde liegenden myeloproliferativen Erkrankung umfassen insbesondere die cerebrale Sinusvenenthrombose und die Retinalvenenthrombose. In beiden Lokalisationen kann der Nachweis eines klonalen Markers der einzige Hinweis auf die zugrunde liegende myeloproliferative Erkrankung sein.

Tabelle 2: Zuverlässigkeit diagnostischer Marker bei PV-Patienten mit Budd-Chiari Syndrom oder Pfortaderthrombose [11]

Kriterium	Problem
Nachweis der JAK2V617F-Mutation oder eines anderen klonalen Markers	Bei myeloproliferativen Erkrankungen ohne klonalen Marker negativ
Erhöhte erythrozytäre Zellmasse	nicht allgemein verfügbar, keine Routinemethode
Panmyelose des Knochenmarkes	ggf. schwer von KM-Veränderungen bei Splenomegalie (Hypersplenie) abgrenzbar
Erhöhte Zellzahlen im peripheren Blut	nicht immer vorhanden
Niedriger EPO-Spiegel im Serum	kann normal sein
Endogene Kolonieformation <i>in vitro</i>	nicht allgemein verfügbar, keine Routinemethode
Splenomegalie	Eingeschränkte diagnostische Aussagefähigkeit (z.B. portale Hypertension)

5.5 Differenzialdiagnose

Die PV ist in erster Linie gegenüber sekundären (reaktiven) Erythrozytosen (früher auch als Polyglobulie bezeichnet) und den sehr seltenen nicht den MPN zugehörigen Formen der primären Erythrozytose abzugrenzen. Folgende Formen der Erythrozytose sind zu berücksichtigen:

1. Die Stresserythrozytose durch Verminderung des Plasmavolumens (Pseudopolyglobulie) mit isolierter grenzwertiger oder mäßiger Erhöhung der

Erythrozytenzahl, bei starken Rauchern verstärkt durch einen erhöhten Anteil von Kohlemonoxid-Hämoglobin.

2. Passagere Erythrozytose mit gleichzeitiger Erhöhung von Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration bei schwerer Exsikkose.
3. Die erworbene sekundäre Erythrozytose infolge arterieller Hypoxie bei chronischen Herz- und Lungenerkrankungen.
4. Andere erworbene sekundäre Erythrozytosen z.B. infolge renaler Veränderungen oder infolge einer autonomen EPO-Produktion in Tumoren (Nierenzellkarzinom, Leberzellkarzinom, Hepatom, Phäochromozytom, Hämangioblastom).
5. Angeborene Ursachen von Erythrozytosen (seltene z.T. sporadische Formen): Erythropoietinrezeptor-Mutationen, die zur erhöhten EPO-Sensitivität erythroider Vorläufer führen; gestörte EPO-Genregulation (Chuvash-Polyzythämie). Hämoglobinopathie mit *erhöhter* Sauerstoffaffinität oder 2,3-DPG-Mangel (z.B. 2,3-DPG-Mutase-Defizienz), Störungen der Hämoglobinbildung bei *normaler* O₂-Affinität des Hämoglobins (heterozygote beta-Thalassämie, alpha-Thalassämia minor, leichte Eisenmangelanämien; Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit und mittleres Erythrozytenvolumen sind hier vermindert).

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die Therapieziele sind im mittleren und höheren Lebensalter palliativ

Haupttherapieziel:

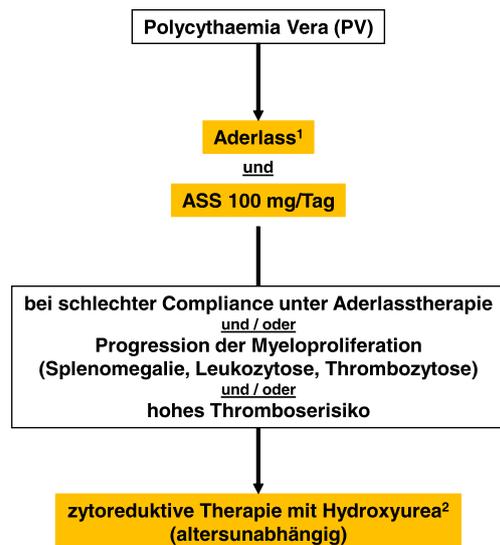
- Reduktion des Risikos thrombembolischer Ereignisse

Weitere Ziele:

- Beseitigung oder Linderung von die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen
- Verlängerung der Lebenserwartung durch Verhinderung der späten Komplikationen, Myelofibrose und MDS/akute Leukämie insbesondere bei jüngeren Patienten.

Eine kurative Therapie der PV ist nur durch eine allogene SZT möglich (s.u.). Ein Algorithmus für die Therapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt [12].

Abbildung 1: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen



Legende:

■ palliativ

¹ Aderlass zur Hämatokriteinstellung < 45%,

² Alternativen: IFN bei jüngeren Patienten (< 40 J.), Busulfan oder P³² bei älteren Patienten (> 75 J.)

6.1.1 Allgemeine Maßnahmen

6.1.1.1 Senkung des Thromboembolierisikos

Gewichtsnormalisierung, regelmäßige Bewegung, Vermeiden von Exsikkose und langem Sitzen, effektive Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten, Tragen von Reise-Kompressionsstrümpfen.

6.1.1.2 Aderlass

Aderlässe sind die schnellste und einfachste Maßnahme zur Absenkung des Hkt und der Beseitigung der Hyperviskosität. Man beginnt mit Aderlässen von 250 bis 500 ml in zwei- bis dreitägigen Abständen, bis der Hkt (geschlechtsunabhängig) unter 45% gesenkt ist. Unter alleiniger Aderlasstherapie ist die Thrombooserate im Vergleich zur Zytoreduktion erhöht. Bei Fehlen von Kontraindikationen wird die Gabe von ASS empfohlen (s.u.). Die Aderlassfrequenz ist im Verlauf den Hämatokrit-Werten anzupassen.

In einer kürzlich abgeschlossenen italienischen Studie wurde die Empfehlung, den Hämatokrit mit Aderlasstherapie, Hydroxyurea oder mit beidem streng auf einen Zielwert unter 45% einzustellen, erstmals randomisiert überprüft. Die Rate an tödlichen kardiovaskulären Komplikationen und schweren venösen Thrombosen war signifikant niedriger, wenn der Zielhämatokrit unter 45% lag, verglichen mit einer weniger strengen Einstellung auf Werte zwischen 45 und 50%. Es sollte deshalb darauf geachtet werden, dass der Hämatokrit möglichst gleichmäßig auf einen Wert unter 45% eingestellt wird. Da im Arm mit Zielhämatokrit unter 45% auch die Leukozytenzahl durch eine höhere Dosierung von Hydroxyurea stärker

abgesenkt war, ist die niedrigere Komplikationsrate wahrscheinlich auf einen Kombinationseffekt von stärkerer Absenkung des Hämatokrit und der Leukozytenzahl zurückzuführen [13].

Der immer eintretende Eisenmangel wird nicht substituiert. Im Einzelfall kann bei symptomatischem Eisenmangel unter engmaschiger Kontrolle eine vorsichtige, orale Eisensubstitution durchgeführt werden. Die Aderlasstherapie führt häufig zu einem Thrombozytenanstieg. Sie wird, falls erforderlich, auch unter zytoreduktiver Therapie fortgeführt, um die Hämatokrit-Werte im gewünschten Bereich zu halten.

Als Alternative zu Aderlässen kann die Erythrozytapherese eingesetzt werden. Ihre Durchführung ist jedoch nur an dafür ausgestatteten Einrichtungen möglich.

6.1.1.3 Thrombozytenaggregationshemmer

Acetylsalizylsäure (ASS) 100 mg/Tag ist bei Patienten, die keine Kontraindikation haben (z. B. bei vorausgegangenem Blutungskomplikationen, Ulkusanamnese) zur Primärprophylaxe von arteriellen Thrombosen indiziert, auch wenn gleichzeitig eine zytoreduktive Therapie durchgeführt wird [4]. Periphere und zerebrale Mikrozirkulationsstörungen sind eine symptombezogene Indikation für ASS.

Bei einer Thrombozytenzahl >1 Mio./ μl sollte wegen des erhöhten Blutungsrisikos ASS erst dann verabreicht werden, wenn die Thrombozyten durch zytoreduktive Behandlung möglichst unter 600.000/ μl abgesenkt worden sind.

6.1.1.4 Zytoreduktive Therapie

Bereits stattgehabte Thromboembolien und höheres Lebensalter (60 bis 65 Jahre) sind gesicherte Risikofaktoren für das Auftreten von Gefäßkomplikationen. Hinsichtlich der Parameter der gesteigerten Myeloproliferation gibt es keine gesicherten Daten zum optimalen Zeitpunkt für die Einleitung einer zytoreduktiven Therapie [3, 12]. Aufgrund nicht-randomisierter Studien wird der Beginn bei stark ausgeprägter bzw. progredienter Myeloproliferation oder bei hohem Risiko für Thromboembolien oder anderweitig nicht kontrollierbaren klinischen Symptomen empfohlen [8].

In jüngerer Vergangenheit wurden im Rahmen des European LeukemiaNET Kriterien zur Bewertung des Therapieansprechens bzw. von Resistenz und Intoleranz bei zytoreduktiv wirksamen Medikamenten erarbeitet. Diese sollen Hilfestellung bei der Therapiedurchführung oder bei eventuell erforderlichem Therapiewechsel geben und eine einheitliche Einschätzung von Therapieeffekten erlauben [14, 15].

6.1.2 Komplizierter Verlauf

6.1.2.1 Zeichen der Progression der Myeloproliferation

- Zunahme der Milzgröße oder symptomatische Splenomegalie
- Thrombozyten > 600.000/ μ l
- Leukozyten > 25.000/ μ l
- Hohe bzw. zunehmende Aderlassbedürftigkeit
- Leukoerythroblastisches Blutbild

6.1.2.2 Gesteigertes Risiko für Thromboembolien, klinische Symptome

- Thromboembolische oder hämorrhagische Komplikationen
- Mikrozirkulationsstörungen trotz ASS
- Bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Symptomatischer Eisenmangel, der eine Fortführung der Aderlässe nicht erlaubt oder eine Eisensubstitution erfordert.

6.1.2.3 Zytoreduktive Therapieformen

Die Standardtherapie ist **Hydroxyurea** (Anfangsdosis: 15-20 mg/kg KG/Tag). Eine Steigerung in Anpassung an die Blutwerte (auf maximal 40 mg/kg/Tag) ist möglich. Die evtl. notwendige Fortführung der Aderlasstherapie ist von den individuellen Blutwerten abhängig zu machen [12].

Interferon-alpha (Anfangsdosis: 3 x 3 Mio. IE/Woche s.c.) ist bei jüngeren Patienten, oder bei Versagen oder Unverträglichkeit der Standardtherapie indiziert. Die Steigerung der Dosis erfolgt nach Blutbild und Verträglichkeit. Alternativ kann pegyliertes Interferon (z.B. PegIntron 50 μ g/Woche s.c., individuelle Steigerung bis auf 150 μ g /Woche bzw. Pegasys, durchschnittliche wöchentliche Dosierung 90 μ g) verabreicht werden. Interferon ist für die Therapie der PV nicht zugelassen. Ggf. ist eine vorherige Zusage der Krankenkasse mit Vorlage einer Begründung der Indikation für den individuellen Fall einzuholen [16].

Anagrelid 1 bis 2 mg /Tag in allen Altersgruppen, bei durch andere zytoreduktive Medikamente nicht einstellbarer hoher Thrombozytenzahl ggf. in Kombination mit Hydroxyurea oder Interferon-alpha. Anagrelid führt in Kombination mit ASS zu einem erhöhten Blutungsrisiko [17].

JAK2-Inhibitoren werden derzeit in klinischen Studien auch bei der PV hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untersucht und sind bisher nicht für die Therapie der PV zugelassen. Ein therapeutischer Durchbruch, wie seinerzeit mit Imatinib bei CML, wurde mit den verfügbaren Substanzen bislang nicht erreicht. Da die JAK2-Inhibitoren nicht die Mutation selbst, sondern die ATP-Bindungsstelle der JAK2-Tyrosinkinasedomäne blockieren, inhibieren sie in gleicher Weise mutiertes und norma-

les JAK2-Protein. Therapielimitierende Zytopenien sind daher zu erwartende Nebenwirkungen. Die meisten JAK2-Inhibitoren sind zusätzlich noch gegen andere Zielgenprodukte gerichtet. Im speziellen werden JAK1/JAK2- (z.B. Ruxolitinib, vormals INCB018424), JAK2/FLT3- (z.B. SAR302503, SB1518) und JAK1-Inhibitoren (z.B. CYT387) unterschieden [18]. Ein positives Ansprechen auf TKIs war nicht an die Reduktion mutierter Allele gebunden. Primär unerwartet zeigte sich, dass JAK-Inhibitoren unabhängig vom JAK2V617F Mutationsstatus wirksam sind, so dass sie auch bei Patienten mit JAK2V617F negativer MPN eingesetzt werden.

Weitere klinische Beobachtungen, bislang insbesondere in Studien bei Patienten mit Myelofibrose, weisen auf eine gute Wirksamkeit von JAK2-Inhibitoren gegen Juckreiz hin [19].

Eine multizentrische randomisierte Phase III-Studie verglich die Wirksamkeit von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie (best available therapy, BAT) bei Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea. Die kürzlich vorgestellten Daten der ersten Auswertung ergaben nach 32 Wochen Therapie eine signifikante Überlegenheit von Ruxolitinib hinsichtlich des kombinierten Endpunktes von Kontrolle des Hämatokrit und Reduktion der Milzgröße ($p < 0.0001$) [20]. Zu diesem Zeitpunkt hatten 60% der Patienten keinen Bedarf an Aderlässen mehr und 38% einen signifikanten Rückgang der Milzgröße bei insgesamt guter Verträglichkeit von Ruxolitinib. Aufgrund dieser Daten wird die Zulassung von Ruxolitinib für Patienten mit fortgeschrittener PV angestrebt.

6.1.2.4 Milzbestrahlung und Splenektomie

Die Milzbestrahlung in niedrigen, fraktionierten Dosen und die Splenektomie (hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei Splenektomie!) sind Einzelfällen mit Splenomegalie-bedingten Problemen im späten Krankheitsstadium vorbehalten. Sie sind nur unter strenger Indikationsstellung und in enger Kooperation mit dem Strahlentherapeuten bzw. Chirurgen durchzuführen.

6.1.2.5 Allogene Knochenmark- bzw. periphere Blutstammzelltransplantation

Sie ist bei Kindern und Jugendlichen und bei jungen Erwachsenen zu prüfen, insbesondere bei komplikationsreichem Verlauf und nicht ausreichend kontrollierbarer Myeloproliferation.

6.2 Besondere Situationen

6.2.1 Kinderwunsch und Schwangerschaft

In Analogie zur ET ist mit einer erhöhten Rate an Spontanaborten zu rechnen. Das Risiko für die Mutter ist erhöht und erfordert eine Überwachung durch Geburtshelfer und Hämatologen in engen Zeitabständen. Die Indikation zur Interruptio aus medizinischen Gründen ist im Regelfall nicht gegeben.

Die optimale Therapie der PV während einer Schwangerschaft ist nicht bekannt. Sollte im Einzelfall eine Zytoreduktion während der Schwangerschaft erforderlich sein, scheint die Gabe von Interferon-alpha am besten geeignet (ggf. individuelle Beantragung der Kostenübernahme bei der Krankenkasse). Es gibt für diese Indikation allerdings keine Zulassung für Interferon.) Niedrig dosiertes ASS kann aufgrund der Datenlage bei der ET auch für die PV empfohlen werden. In den ersten 6 Wochen nach der Geburt soll niedrig dosiertes ASS fortgesetzt werden. Bei vorausgegangenen arteriellen oder venösen Thrombosen empfiehlt sich die Kombination mit niedermolekularem Heparin [21, 22].

6.2.2 Operative Eingriffe

Wichtig ist die gute Einstellung der Blutwerte (Hämatokrit und Thrombozytenzahl) vor der Operation. Bei schlecht kontrollierten Blutwerten besteht ein deutlich erhöhtes Operationsrisiko. ASS sollte eine Woche vor dem geplanten Eingriff abgesetzt werden. Perioperativ wird eine Antikoagulation mit Heparin empfohlen.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

- Klinische Untersuchung, Blutbild: Abstände abhängig von der Therapieform und der Therapiephase sowie dem individuellen Verlauf der Erkrankung. In der Initialphase der Therapie kurzfristig, nach Erreichen einer stabilen Phase in der Regel einmal monatlich. Gelegentlich ergeben sich lange aderlassfreie Phasen, in denen eine Verlängerung der Kontrollabstände bis zu einem Vierteljahr möglich ist.
- Morphologische Analyse des Blutbildes (Ausstrich): durch Linksverschiebung, Nachweis von Erythroblasten und/oder Erythrozytentränenformen lassen sich Übergänge in ein MDS/Leukämie bzw. post PV-MF erkennen. Eine Bestätigung erfolgt durch die Knochenmarkpunktion. Verlaufsuntersuchungen des Knochenmarkes zur Erfassung der seltenen Übergänge in eine akute Leukämie oder Myelofibrose sind bei Zeichen der Krankheitsprogression (z.B. zunehmende Milzvergrößerung oder Blutbildveränderungen) indiziert.
- Ein quantitatives Verlaufsmontoring von mutierten JAK2-Allelen wird derzeit nicht routinemäßig empfohlen, kann aber im Einzelfall bei Therapieentscheidungen hilfreich sein.

9 Literatur

1. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS et al.: Somatic mutations of calreticulin myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med 369:2379-2390, 2013. PMID: [24325356](#)

2. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ et al.: Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 369:2391-2405, 2013. [PMID: 24325359](#)
3. Gruppo Italiano Studio Policitemia: Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 123:656-664, 1995. [PMID:7574220](#)
4. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al.: Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 350:114-124, 2004. [PMID:14711910](#)
5. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE.: Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol* 88:665-669, 2013. [DOI: 10.1002/ajh.23474](#)
6. Vannucchi A, Antonioli E, Guglielmelli P, et al.: Clinical profile of homozygous JAJ617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 110:840-846, 2007. [DOI:10.1182/blood-2006-12-064287](#)
7. WHO classification of tumours of the hemopoietic and lymphoid tissues. WHO Press, 2008.
8. Scott L, Tong W, Levine R, et al.: Jak2 exon12 mutations in polycythemia vera and idiopathic myelofibrosis. *N Engl J Med* 356:459-468, 2007. [PMID: 17267906](#)
9. Silver RT, Chow W, Orazi A, Arles SP, Goldsmith SJ: Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: a prospective analysis. *Blood* 122:1881-1886, 2013. [DOI: 10.1182/blood-2013-06-508416](#)
10. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al.: Masked polycythemia Vera (mPV): Results of an international study. *Am J Hematol* 2013 Aug 31. [DOI: 10.1002/ajh.23585](#). [Epub ahead of print]
11. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, et al.: The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 111:4922-4929, 2008. [DOI: 10.1182/blood-2007-11-125328](#)
12. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al.: Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 29:761-770, 2011. [DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8436](#).
13. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al.: CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 368:22-33, 2013. [DOI: 10.1056/NEJMoa1208500](#)
14. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al.: A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 148:961-963, 2010. [DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08019](#)

15. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al.: Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 121:4778-4781, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-01-478891](https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-478891)
16. Lengfelder E, Berger U, Hehlmann R: Interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera. *Ann Hematol* 79:103-109, 2000. PMID:10803930
17. Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak WW, et al.: Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. *Cancer* 101:2239-2246, 2004. DOI:10.1002/cncr.20646
18. Tefferi A: JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths. *Blood* 119: 2721-2730, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-11-395228](https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-395228)
19. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:799-807, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1110557](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110557)
20. Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 25:261-275,, 2011. DOI: [10.1016/j.hoc.2011.01.008](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2011.01.008).
21. Griesshammer M, Struve S, Barbui T: Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Review* 22:235-245, 2008. PMID:18617299
22. Vannucchi AM et al.: Ruxolitinib proves superior to best available therapy in a prospective, randomized, phase 3 study (response) in patients with polycythemia vera resistant to or intolerant of hydroxyurea. European Society for Hematology (EHA) 2014, Abstract LB2436

11 Therapieprotokolle

- [Polycythemia Vera - Therapieprotokolle](#)

13 Zulassungsstatus

- [Polycythaemia Vera - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

14 Links

www.mpd-netzwerk.de/

15 Anschriften der Experten

Prof. Dr. med. Eva Lengfelder

Universitätsklinikum Mannheim
Medizinische Fakultät Mannheim d. Uni Heidelberg
III. Medizinische Klinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Tel: 0621 383-4131
Fax: 0621 383-2128
eva.lengfelder@umm.de

Prof. Dr. med. Gabriela M. Baerlocher

Universitätsspital Bern
Universitätsklinik für Hämatologie
und hämatologisches Zentrallabor
Freiburgstrasse 4
CH-3010 Bern
Tel: 0041 31 632-3306
gabriela.baerlocher@insel.ch

Prof. Dr. med. Heinz Gisslinger

Medizinische Universität in Wien
Universitätsklinik f. Innere Medizin I
Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18-20
AT-1090 Wien
Tel: 0043 1 404005464
heinz.gisslinger@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Martin Grieshammer

Johannes Wesling Klinikum Minden
Klinik für Hämatologie / Onkologie
Hans-Nolte-Str. 1
32429 Minden
Tel: 0571 790-4201
Fax: 0571 790-294200
martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de

Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

Hämatol. Onkolog. Schwerpunktpraxis
am Isartor
Zweibrückenstr. 2
80331 München
Tel: 089 229009
Fax: 089 229448
petrides@onkologiemuenchen.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) sowie internationalen Empfehlungen