

24. Februar 2020

Therapieoptionen bei der Polycythaemia vera

Die Polycythaemia vera (PV) gehört zur Gruppe der Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-) chronischen Myeloproliferativen Neoplasien (MPN). Neben der PV werden auch die Essentielle Thrombozythämie (ET) und die Primäre Myelofibrose (PMF) als klassische Ph- MPN klassifiziert. Die PV ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz zwischen 0,4% und 2,8% pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Europa (1). Das mediane Lebensalter bei Erstdiagnose liegt zwischen 60 und 65 Jahren. Bei Erwachsenen kann sie in allen Altersgruppen auftreten, allerdings nimmt die Inzidenz mit dem Alter auf bis etwa 10/100.000 zu. Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen (2). PV ist nach aktuellen Erkenntnissen nicht vererbbar, dennoch sind familiäre Häufungen beschrieben worden (3).

Zum Artikel „**Therapieoptionen bei der Polycythaemia vera**“ ist auch ein **CME-Test verfügbar** – [Hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#) (verfügbar bis zum 23.02.2021)

[Die Interaktive Kasuistik zu diesem Artikel finden Sie hier.](#)

Die PV ist eine klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle, die in erster Linie zu einer Proliferationssteigerung von Erythrozyten, aber auch von Granulozyten und Thrombozyten führt, ohne dass ein physiologischer Stimulus vorliegt. Außer der unkontrollierten Erythrozytose ist bei der PV die Expression proinflammatorischer Zytokine gesteigert. Dadurch kommt es zum Auftreten konstitutioneller Symptome und zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität. Der Verlauf der PV ist relativ günstig. Die Erkrankung kann jedoch in eine aggressivere Form, eine sekundäre Myelofibrose transformieren. Seltener ist auch ein Übergang in eine akute myeloische Leukämie möglich. Unbehandelt ist die Lebenserwartung der Patienten gegenüber der gesunden gleichaltrigen Bevölkerung verkürzt und liegt median bei 14,1 Jahren (4).

Pathogenese und Pathophysiologie

Die genauen Ursachen der PV sind unbekannt. Eine Punktmutation der autoinhibitorischen Pseudokinasedomäne der Tyrosinkinase (Janus-Kinase) JAK2 spielt eine zentrale Rolle bei der Pathogenese. Der Austausch von Valin durch Phenylalanin (V617F) führt zur konstitutiven Aktivierung der Kinase. Die JAK-Tyrosinkinasen haben eine wichtige Funktion hinsichtlich der Proliferationsregulation hämatopoetischer Zellen. Durch die Bindung spezifischer Zytokine an den jeweiligen Zytokin-Rezeptor werden die JAK2-Proteine in der Zelle phosphoryliert. Das JAK2-Gen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 9 lokalisiert. Die JAK2-V617F-Mutation entspricht einer

Punktmutation im Exon 14 des JAK2-Gens. Bei den meisten Patienten mit PV (ca. 98%) ist eine JAK2-V617F-Mutation nachweisbar. Durch die Mutation ist die Regulation des JAK/STAT-Signalwegs überaktiviert, die Folge ist eine übermäßige Bildung von Blutzellen. Die JAK2-V617F-Mutation und andere Mutationen der JAK2-Tyrosinkinase führen zu einer Liganden-unabhängigen Aktivierung mit unkontrollierter Proliferation hämatopoetischer Zellen (5). Im Falle der PV steht die gesteigerte, EPO-unabhängige Proliferation der Erythropoese im Vordergrund. Ausschließlich bei der PV konnte eine Mutation im Exon 12 des JAK2-Gens (2-4%) identifiziert werden (6).

Die Entdeckung der „Driver“-Mutationen im JAK2-, CALR- (Calreticulin) und MPL-Gen (Thrombopoietin-Rezeptor) ermöglicht den Nachweis einer Klonalität (7). Im Gegensatz zur monogenetischen chronischen myeloischen Leukämie (CML) sind diese Mutationen jedoch nicht spezifisch für einen einzelnen MPN-Subtyp. JAK2-Mutationen sind nicht spezifisch für die PV und werden auch bei ca. 50% der Patienten mit ET oder PMF gefunden. Im Gegensatz zur ET und PMF liegen bei der PV keine Mutationen im CALR- oder MPL-Gen vor (8). Zusätzlich zur JAK2-Mutation finden sich nicht selten weitere Genmutationen. Hierbei handelt es sich um „Non-driver“-Mutationen (TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A, IDH1/IDH2, SRSF2). Eine höhere Mutationslast von JAK2-V617F-Allelen sowie eine Zunahme von „Non-driver“-Mutationen korrelieren mit einem ungünstigeren klinischen Verlauf bei MPN. Die genomische Charakterisierung von Patienten mit MPN bietet ein Potenzial für eine personalisierte Diagnose, Risikostratifizierung und Therapie (9).

Patienten mit klassischer cMPN haben ein erhöhtes Krebsrisiko. Genetische Instabilität, klonale Hämatopoese und Folgen der Therapie können hypothetisch angenommen werden. Anhand des nationalen schwedischen Krebsregisters wurde die Inzidenz von Zweitmalignomen bei 9.379 Patienten mit MPN, die zwischen 1973 und 2009 diagnostiziert wurden, im Vergleich zu 35.682 gematchten Kontrollen berechnet. Das Risiko von Sekundärneoplasien war bei allen MPN-Subtypen, beiden Geschlechtern und unabhängig vom Diagnosedatum erhöht. Das Risiko, eine hämatologische Zweitneoplasie zu entwickeln, war ebenfalls deutlich erhöht (10).

Klinisches Bild mit schwieriger und meist später Diagnose

Eine v.a. initial diffuse Symptomatik und ein unspezifisches Beschwerdebild können die Diagnose erschweren, sodass die PV in der frühen Phase nicht selten unerkannt bleibt. Das Spektrum klinischer Symptome ist vielfältig und kann sich im Verlauf der Erkrankung verändern. Die andauernde Polyglobulie führt durch eine Steigerung des Hämatokrits und der Blutviskosität zu Mikrozirkulationsstörungen und einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse (11). Abdominelle Thrombosen, insbesondere der Pfortader, Milz- oder Lebervenen (Budd-Chiari-Syndrom), aber auch der Mesenterial- und Nierenvenen können als Erstmanifestation einer PV auftreten. Zur Entstehung thromboembolischer Komplikationen tragen neben dem erhöhten Hämatokritwert und der gesteigerten Leukozyten- und Thrombozytenzahl eine Reihe thrombogener und proinflammatorischer Zytokine bei, die zur Aktivierung von Gefäßendothel, Gerinnungssystem, Leukozyten und Thrombozyten führen (12).

Zu den häufigsten Beschwerden zählen die Fatigue bei bis zu 90% der Patienten, aquagener Pruritus (nach Kontakt mit Wasser, bei ca. 65% der Patienten), Schlaflosigkeit und Nachtschweiß. Durch Mikrozirkulationsstörungen kann es zum Auftreten von Knochenschmerzen, Sehstörungen,

Schwindel, Tinnitus, Kopfschmerzen, Parästhesien und transienten ischämischen Attacken kommen (13).

Eine ausgeprägte Thrombozytose über 1.000/nl kann zu Blutungsereignissen durch ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom führen. Die hohe Thrombozytenzahl bewirkt eine Resorption und Proteolyse der großen von-Willebrand-Multimere (14).

Diagnostik und Differentialdiagnostik

Zur Abklärung einer Polyglobulie, v.a. wenn neben der Erythrozytose auch eine Leukozytose und eine Thrombozytose auffallen, sollten folgende Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden (nach (15)).

- Relative Erythrozytose: Dehydratation, Androgene, Diuretika, Alkoholismus, Rauchen
- Absolute Erythrozytose: Hypoxie, CO-Intoxikation, hochaffines Hämoglobin, Höhengraufenthalt, pulmonale oder kardiale Erkrankungen, Schlafapnoe, Hepatopulmonales Syndrom
- Nierenerkrankungen: Nierenarterienstenose, Glomerulo-sklerose, Glomerulonephritis, Nierentransplantation
- Tumoren: Niere, Leber, Zerebelläres Hämangio-blastom, Uterus myomatosus, Nebennierentumoren, Phäochromozytom
- Medikamente: z.B. Androgene, Erythropoetin
- Familiäre Erkrankungen: EPO-Rezeptor-Mutation, von-Hippel-Lindau-Mutation, HIF2 α -Mutationen

In diesem Rahmen sind eine Blutgasanalyse, eine Sonographie des Ab-domens, Röntgenthorax, EKG, Herz-Echokardiogramm, eine Lungenfunktion und ein Thrombophilie-Screening bei stattgehabter Thrombose sinnvoll.

Diagnosesicherung

Wichtige Änderungen in der aktuellen WHO-Klassifikation 2016 im Vergleich zur Version WHO 2008 sind die Absenkung der Schwellenwerte von Hämoglobin und Hämatokrit und die Aufwertung der jetzt obligaten Knochenmarkhistologie als Hauptkriterium (16). Nun werden Fälle einer maskierten PV (17), welche die Trigger des Hämatokrit- oder Hämoglobinwertes nach WHO 2008 nicht erreicht hatten, jedoch nach der Knochenmarkhistologie als PV einzustufen sind, erfasst. Auch bei der Abgrenzung der PV gegenüber einer ET, sowie vom hyperproliferativen Stadium der PMF, leistet die Knochenmarkhistologie einen klinisch relevanten Beitrag.

Zur Bestätigung der Diagnose müssen nach WHO 2016 entweder alle 3 Haupt- oder die ersten 2 Haupt- und das Nebenkriterium erfüllt sein (16).

Hauptkriterien

1. Hämoglobin: Männer > 16,5 g/dl; Frauen > 16,0 g/dl oder Hämatokrit: Männer > 49%, Frauen > 48%
2. Knochenmark: Hyperzellularität; erythroide, granulozytäre und megakaryozytäre Proliferation mit reifen pleomorphen Megakaryozyten
3. JAK2-V617F- oder JAK2-Exon-12-Mutation

Nebenkriterium

- Erythropoetin vermindert

Gesicherte Risikofaktoren für Thromboembolien und Parameter für die Stratifizierung sind ein Alter über 60 Jahre und eine stattgehabte arterielle oder venöse Thrombose. Daraus leiten sich die entsprechenden Risikogruppen ab. Ein niedriges Risiko liegt vor bei einem Alter < 60 Jahre und keinem thromboembolischen Ereignis. Ein hohes Risiko, bei einem Alter \geq 60 Jahre und/oder Thromboembolie in der Vergangenheit. Der natürliche Krankheitsverlauf der PV umfasst 2 Stadien (18). Eine hyperproliferative chronische Phase, mit über Jahre gesteigerter Myeloproliferation, Splenomegalie, arteriellen oder venösen Thromboembolien, bei bis zu 40% der Patienten. Bei unbehandelter PV sind diese bei über 60% die häufigste Todesursache. In der Spätphase kommt es zum Rückgang der Erythrozytose, einer Zunahme der Splenomegalie und Knochenmark-Fibrose, mit Transformation in eine Post-PV-Myelofibrose oder akute Leukämie. Die Gesamtrate an Post-PV-MF liegt nach 20 Jahren bei etwa 50%. Der Übergang in eine akute Leukämie ist mit 4% selten (19-21).

Therapieziele und Therapieoptionen

Die Therapieziele bei der PV sind v.a. die Kontrolle der Hyperproliferation durch dauerhafte Absenkung des Hämatokrits auf < 45%, die Linderung konstitutioneller Symptome und Erhalt der Lebensqualität und die Vermeidung von Spätkomplikationen (thromboembolische Ereignisse, Transformation) (20, 21).

Erstlinientherapie mit Phlebotomien und Zytoreduktion

Es sollte eine konsequente Einstellung des Hämatokrits unter 45% angestrebt werden (22). Aderlässe sind die schnellste und einfachste Maßnahme zur Absenkung des Hämatokritwerts und der Beseitigung der Hyperviskosität. Empfohlen sind isovolämische Aderlässe von ca. 500 ml je nach individueller Verträglichkeit, 1-2x pro Woche, bis der Hämatokrit unter 45% eingestellt ist (23). Durch eine randomisierte Studie belegt (CYTO-PV), konnten eine stringente Einstellung des Hämatokrits unter 45% und eine Normalisierung der Leukozytenzahl eine signifikante Absenkung der Thromboembolierate erreicht werden. Damit verbunden war wie erwartet auch eine Reduktion der durch thromboembolische Ereignisse verursachten Mortalität (24, 25). Eine eisendefizitäre Hämatopoese wird angestrebt. Der zunehmende Eisenmangel ist nicht selten von einem Thrombozytenanstieg begleitet. Längerfristig benötigt der überwiegende Anteil der Patienten eine zytoreduktive, immunmodulierende oder JAK-inhibitorische Therapie zur Kontrolle

der gesteigerten Myeloproliferation (26).

Phlebotomien und die Applikation niedrig dosierter Acetylsalicylsäure sind Standardtherapien bei Patienten mit einem niedrigen Risiko (27). Bei erhöhtem Risiko erfolgt leitliniengerecht eine zytoreduktive Therapie mit Hydroxyurea (HU, 15-20 mg/kg KG/Tag) oder eine immunmodulierende Therapie mit Interferon (IFN)-alpha (28). Allerdings gibt es Grenzen bei der Aderlasstherapie. Phlebotomien können den Hämatokritwert rasch absenken, allerdings steigt er im Verlauf wieder an. Dieser wellenförmige Hämatokritverlauf geht mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien einher. Zudem kommt es nur selten zu einer Besserung der typischen konstitutionellen Symptome durch die Aderlasstherapie. Phlebotomien bedeuten zusätzliche Belastungen für die Patienten aufgrund des notwendigen induzierten Eisenmangels. Der Bedarf an Phlebotomien trotz ausreichender zytoreduktiver Therapie weist auf eine mögliche Resistenz hin. Jeder Vierte unter HU-Therapie ist betroffen (29).

Nach dem European Leukemia Net (ELN) ist die Definition der Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber HU festgelegt worden (30):

Aderlassbedürftigkeit nach 3-monatiger Therapie mit mind. 2 g HU/Tag, um einen Hämatokrit < 45% zu halten oder unkontrollierte Myeloproliferation (Thrombozyten > 400.000/μl oder Leukozyten > 10.000/μl) nach 3 Monaten zytoreduktiver Therapie mit mind. 2 g HU/Tag oder Milzgrößenreduktion weniger als 50% bei massiver Splenomegalie > 10 cm unterer Rippenbogen (uRb) nach 3-monatiger Therapie mit mind. 2 g HU/Tag oder Neutrophile < 1.000/μl oder Thrombozytenzahl < 100.000/μl oder Hämoglobin < 10 g/dl mit der niedrigsten Dosis HU, um klinisch-hämatologisches Ansprechen zu erzielen oder Ulcera oder andere inakzeptable HU-bedingte nicht-hämatologische Toxizitäten.

Zweitlinientherapie mit JAK-Inhibitoren und pegyliertem IFN

Bei Resistenz oder Intoleranz gegenüber der primären Therapie oder nicht beherrschbarer klinischer Symptomatik ist eine Therapieumstellung indiziert (31). Für Patienten, bei denen HU nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird, ist in Deutschland der bislang einzige JAK2-Inhibitor Ruxolitinib zugelassen (32). Ruxolitinib kann kontrollierend in den dysregulierten JAK/STAT-Signalweg eingreifen, indem es an die Januskinasen 1 und 2 bindet und deren Aktivität hemmt. Die Substanz war in den Studien RESPONSE und RESPONSE-II einer besten verfügbaren Therapie (BAT) signifikant in verschiedenen Endpunkten überlegen: Reduktion der Splenomegalie, Hämatokritkontrolle ohne Phlebotomiebedarf, hämatologische Komplettremission, Symptomkontrolle nach dem Fragebogen MPN-SAF, Lebensqualität. Ein Ansprechen hält nach bisherigem Kenntnisstand über Jahre an. Die Startdosis betrug 10 mg 2x täglich und konnte im Verlauf der Studie angepasst werden, um einen Hämatokritwert unter 45% zu erreichen, die Milzgröße zu reduzieren sowie die Leukozyten- und Thrombozytenzahlen zu normalisieren. In der Ruxolitinib-Gruppe kam es im Vergleich zu BAT bis Woche 32 zu Verbesserungen aller krankheitsrelevanten Symptome. 24% der Patienten vs. 9% der Kontrollgruppe erlangten eine komplette hämatologische Remission. Die als besonders belastend empfundenen Symptome Fatigue, aquagener Pruritus sowie Nachtschweiß konnten unter Ruxolitinib deutlich verbessert werden. Bei 60% vs. 20% (Ruxolitinib vs. BAT) entsprach der Hämatokrit dem Zielwert. Die Phlebotomierate war mit 62,4% bei BAT ca. 3x so hoch wie unter

Ruxolitinib (19,8%). Auch bei der Splenomegalie gab es statistisch signifikante Unterschiede: Bei 38% versus 1% (Ruxolitinib vs. BAT) wurde eine Reduktion des Milzvolumens ($\geq 35\%$) festgestellt (32-34).

Die Therapieoption mit pegyliertem IFN- α ist als Alternative für diese Indikation aktuell zugelassen worden und erzielt bei jüngeren Patienten sehr gute hämatologische und molekulare Ansprechraten. Schon lange ist bekannt, dass IFN- α erhöhte hämatologische Parameter und die Splenomegalie reduzieren und die polyklonale Hämatopoese wiederherstellen kann (35). Aufgrund einer individuellen inflammatorischen Toxizität zwischen 10-30% und einer Off-label-Situation war der Einsatz bei der PV bisher begrenzt. Eine besondere Zielgruppe für IFN sind jüngere Patienten mit Kinderwunsch. Die Anpassung der IFN-Dosis erfolgt nach Blutbild und Verträglichkeit (36).

Die neue Formulierung des pegylierten IFN (Ropeginterferon- $\alpha 2b$, PegIFN) mit längerer Wirkdauer erlaubt eine Applikation in 14-tägigem Abstand. Die 2-Jahres-Daten einer randomisierten Studie (PROUD-PV) bei unbehandelten oder mit HU vorbehandelten Patienten zeigten eine signifikante Überlegenheit von Ropeginterferon gegenüber HU oder BAT hinsichtlich der Rate an kompletter hämatologischer Remission sowie der Reduktion der Allellast (37, 38). Es handelt sich dabei um eine prospektive, randomisierte Studie, bei der PegIFN mit HU bei Patienten mit PV verglichen wird. In die Studie wurden 254 behandlungsnaive Patienten oder mit HU vorbehandelte, aber nicht HU-resistente Patienten eingeschlossen. Nach 24 Monaten lag die Rate der Patienten mit einer kompletten hämatologischen Remission (CHR) im PegIFN-Arm bei 70,5% und im HU/BAT-Arm bei 49,3%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Ein mit CHR und Symptomverbesserung definierter zusammengesetzter Endpunkt wurde nach 24 Monaten im PegIFN-Arm bei 49,5% und im HU/BAT-Arm bei 36,6% ($p=0,1183$) erreicht. Besonders bemerkenswert war der Unterschied in beiden Armen in Bezug auf das molekulare Ansprechen. Eine partielle molekulare Response der JAK2-V617F-Allellast wurde bei 69,6% der mit PegIFN behandelten Patienten, aber nur bei 28,6% im Kontroll-Arm beobachtet ($p=0,0046$). Hämatologische Toxizitäten waren häufiger im Kontroll-Arm und Anstiege der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) häufiger im PegIFN-Arm zu verzeichnen. Die Ergebnisse dieser Studie belegen erstmals in einer randomisierten Studie das krankheitsmodifizierende Potenzial von IFN bei PV (39, 40).

Bislang einzige kurative Therapieform bei MPN ist die allogene Stammzelltransplantation (alloSCT). Aufgrund des günstigen Verlaufs wird diese Option allerdings sehr selten notwendig. Bei Übergang in eine akute Leukämie sollte eine alloSCT angestrebt werden. Neben der herkömmlichen Chemotherapie stellen demethylierende Substanzen eine weniger aggressive Therapieoption dar, die den Progress aufhalten können. Insgesamt ist die Prognose der Patienten mit Transformation in eine Leukämie sehr schlecht.

Kinderwunsch und PV

In dieser Situation ist jede Schwangerschaft eine Hochrisikoschwangerschaft, die durch engmaschige interdisziplinäre Überwachung an einem Zentrum geführt werden sollte. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Früh- und Spätaborte. Während der Schwangerschaft ist die Applikation

von niedrig dosiertem ASS empfohlen. Bei vorbekannten Thrombosen ist eine Kombination mit niedermolekularem Heparin prinzipiell möglich, welches bis 6 Wochen postpartal fortgesetzt werden sollte (41, 42).

Ausblick

Ruxolitinib ist der bislang einzige bei der PV zugelassene JAK1/JAK2-Inhibitor. Allerdings sind für neuere JAK-Inhibitoren wie Fedratinib, Pacritinib und Momelotinib ermutigende Studiendaten vorhanden. Interessante Daten ergab eine Phase-II-Studie mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon- α 2 und Ruxolitinib bei 50 MPN-Patienten (PV, n=32; Niedrig-/Intermediär-1-Risiko MF, n=18), wobei die Mehrheit (n=47) resistent und/oder intolerant gegen eine IFN- α -Monotherapie war (43). Da Ruxolitinib ein antiinflammatorisches Potenzial besitzt, könnten die Effektivität und die Verträglichkeit von IFN- α verbessert werden. Partielle Remission und anhaltende CHR wurden innerhalb von 12 Monaten bei 9% bzw. 44% der PV-Patienten erzielt. Die mediane JAK2-V617F-Allellast nahm in beiden Gruppen signifikant ab. Eine hämatologische Toxizität war das häufigste unerwünschte Ereignis und wurde durch Dosisreduktion kontrolliert. Die Abbruchrate betrug 20% (44).

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Zum Artikel „**Therapieoptionen bei der Polycythaemia vera**“ ist auch ein **CME-Test verfügbar** – [Hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#) (verfügbar bis zum 23.02.2021)

[Die Interaktive Kasuistik zu diesem Artikel finden Sie hier.](#)

Dr. med. Michaela Schwarz

Funktionsoberärztin

MVZ-Leitung, Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie/internistische Onkologie, Palliativmedizin, Hämostaseologie

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Virchow-Klinikum

Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

Tel.: 030/450665304

E-Mail: michaela.schwarz@charite.de

ABSTRACT

M. Schwarz, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin.

Polycythemia vera (PV) is a clonal hematopoietic stem cell disease; its cause is still unknown. PV is currently classified by the World Health Organization (WHO) classification system under the major category of myeloproliferative neoplasms (MPN). The hyperplasia of erythropoietic cells is the most important issue. Increased production of erythrocytes leads to elevated hematocrit and hemoglobin counts. There is often a rise in granulopoiesis and megakaryopoiesis. Annual incidence rate of new cases to be found in corresponding literature is between 0.7 and 2.7 per 100,000 inhabitants; most of the people diagnosed are between the age of 50 and 70. The most frequent MPN-associated JAK2 mutation is the exon 14 JAK2-V617F, which is responsible for almost all JAK2 mutations, 98% of those seen in PV; the remainder 2% of JAK2 mutations in PV are spread across exons 12, 13, and 14. Treatment for PV is administered in consideration of age and risk factors. The treatment focuses on minimizing the risk of developing arterial and venous thromboses. In order to safeguard quality of life, it is important to treat microcirculatory disorders and constitutional symptoms decisively.

Keywords: *Polycythemia vera, MPN, JAK2 mutation, exon 14 JAK2-V617F*