

SONDERDRUCK

wiener klinische wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

**DIE THERAPIE DER POLYCYTHAEMIA VERA:
ÖSTERREICHISCHE EMPFEHLUNGEN**

WIENER KLINISCHE WOHENSCHRIFT 2018

Die englische Originalfassung ist publiziert in
Wien Klin Wochenschr (2018)130/DOI 10.1007/s00508-018-1359-3

IMPRESSUM

Medieninhaber und Verleger: Springer-Verlag GmbH Austria, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8 – 10, 1040 Wien, Austria, Tel.: 01/330 24 15-0, Fax: 01/330 24 26, **Internet:** www.springer-nature.com, www.SpringerMedizin.at; **Verlagsort:** Wien; **Herstellungsort:** Linz; **Erscheinungsort:** Wien; **Druck:** Friedrich VDV, Vereinigte Druckereien- und Verlags-GmbH & CO KG, 4020 Linz; **Eigentümer und Copyright-Inhaber:** © 2018 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer Medizin ist Teil von Springer Nature.

Die Therapie der Polycythaemia vera: Österreichische Empfehlungen

Sonja Burgstaller · Veronika Buxhofer-Ausch · Thamer Sliwa · Christine Beham-Schmid · Günther Gastl · Klaus Geissler · Thomas Melchardt · Maria Krauth · Peter Krippel · Andreas Petzer · Holger Rumpold · Albert Wölfler · Heinz Gisslinger

Eingegangen: 31 März 2018 / Angenommen: 22 Juni 2018
 © Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2018

Zusammenfassung Die Polycythaemia vera (PV) ist eine klonale Erkrankung, die auf eine Störung der hämatopoetischen Stammzellen zurückzuführen ist. Sie ist durch eine Erythrozytose gekennzeichnet, jedoch können auch eine Thrombozytose und eine Splenomegalie vorliegen. Thromboembolische Komplikationen ereignen sich in ca. 20% aller Patienten. Zirkulationsstörungen und Pruritus sind häufig auftretende Symptome. Mutationen im Januskinase-2-Gen liegen bei 95% der Patienten im Exon 14 (V617F) und bei 3% im Exon 12 vor. Die hauptsächliche Zielsetzung der Behandlung von Patienten mit PV ist die Prävention thromboembolischer Ereignisse, sowie die Vermeidung einer Transformation in eine Myelofibrose und in eine akute myeloische Leukämie. Interferon alpha und Hydroxyurea werden bei Hochrisikopatienten als Erstlinientherapie eingesetzt. Bei fehlendem Ansprechen auf die Erstlinienbehandlung steht Ruxolitinib zur Verfügung.

Schlüsselwörter Polycythaemia vera · PV · Managementempfehlungen · Risikostratifikation · Therapie

Einleitung

Alle myeloproliferativen Neoplasien (MPN) entwickeln sich aus mutierten hämatopoetischen Stammzellen. Neben der Beteiligung der erythroiden Zellreihe, die zur Anhebung des Erythrozytenspiegels führt, sind auch Hyperplasien der megakaryozytären und granulozytären Reihe bekannt. Patienten mit PV sind hauptsächlich durch das Auftreten thromboembolischer Komplikationen sowie durch die Transformation in eine Myelofibrose oder akute myeloische Leukämie gefährdet. Daher ist eine sorgfältige und frühzeitige Diagnose wesentlich.

Ziel des vorliegenden Beitrags ist die Zusammenfassung des gegenwärtigen Wissensstandes zur PV mit einem Schwer-

S. Burgstaller
 Abteilung für Innere Medizin IV, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Österreich; sonja.burgstaller@klinikum-wegr.at

V. Buxhofer-Ausch
 I. Interne Abteilung, Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Linz, Österreich

T. Sliwa
 3. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

C. Beham-Schmid
 Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

G. Gastl
 Universitätsklinik für Innere Medizin V, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

K. Geissler
 5. Medizinische Abteilung mit Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Krankenhaus Hietzing, Wien, Österreich

T. Melchardt
 Universitätsklinik für Innere Medizin III, mit Hämatologie, internistischer Onkologie, Hämostaseologie, Infektiologie, Rheumatologie und Onkologisches Zentrum, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich

M. Krauth
 Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

P. Krippel
 Abteilung für Innere Medizin mit Hämatologie und Onkologie, Landeskrankenhaus Feldbach-Fürstenfeld, Fürstenfeld, Österreich

A. Petzer
 Interne I - Internistische Onkologie, Hämatologie und Gastroenterologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern, Linz, Österreich

H. Rumpold
 Innere Medizin II, Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich

A. Wölfler
 Klinische Abteilung für Hämatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

H. Gisslinger
 Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

punkt auf Empfehlungen für die optimale Therapie von Patienten mit dieser Erkrankung.

Epidemiologie

Obwohl die PV eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters ist (mit einem medianen Alter von 60 Jahren bei Diagnose) kann sie auch in jüngerem Alter auftreten. Das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit PV ist geringer als das der Allgemeinbevölkerung, wie eine internationale Studie mit einem medianen Überleben von 14,1 Jahren berichtet hat [1]. Daten aus Olmsted County in Minnesota, USA, haben eine Inzidenz von 1,9/100.000 Einwohnern pro Jahr, überwiegend bei Männern (2,9 vs. 1,3 Fälle/100.000), ergeben [2].

Pathophysiologie und Molekulargenetik

Die Ursachen der PV sind unklar. Auf die Exposition gegenüber bestimmten Mutagenen (z.B. ionisierende Strahlung und Benzen) ist als Risikofaktor hingewiesen worden, allerdings sind die meisten Patienten mit PV solchen Risikofaktoren nicht ausgesetzt. Die überwiegende Mehrheit (ca. 95%) der PV-Patienten weist eine somatische Mutation im Januskinase-2 (JAK2)-Gen an der Position 617 (Substitution von Valin durch Phenylalanin) auf – die Punktmutation JAK2-V617F – die zu einer konstitutiv aktiven Tyrosinkinase führt [3–6]. Bei weiteren 3 % der Patienten mit PV ist eine Mutation im Exon 12 des JAK2-Gens nachgewiesen worden [7]. Die JAK2V617F-Mutation steht im Zusammenhang mit einer Aktivierung der drei wesentlichen Zytokinrezeptoren – des Erythropoetinrezeptors (EPOR), des Thrombopoetinrezeptors (MPL) und des Granulozyten-Koloniestimulierenden Faktors (G-CSFR). Die Aktivierung dieser Rezeptoren bewirkt eine erhöhte Produktion von Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten [3–6]. Im Gegensatz dazu sind Exon-12-Mutationen mit isolierter Erythrozytose assoziiert [7]. Die Expression von JAK2V617F in Mausmodellen induziert eine myeloproliferative Erkrankung, insbesondere eines PV-ähnlichen Phänotyps [8, 9]. Das Ausmaß der JAK2V617F-Expression scheint den Phänotypen der Erkrankung zu bestimmen. Eine niedrige Expression ist mit einer essentiellen Thrombozytämie (ET)-ähnlichen Phänotypen und eine höhere Expression mit einem PV-ähnlichen Phänotypen assoziiert [10]. Mutationen im Exon 12 des JAK2-Gens induzieren eine isolierte Erythrozytose in transgenen Mäusen [11]. JAK2 gilt als Treibermutation für die PV und ist seit 2008 in den diagnostischen Kriterien der WHO integriert [12]. Der Einfluß von Nicht-JAK2-Mutationen auf das Auftreten und die Prognose der PV sind vor Kurzem unter Einsatz des Next Generation Sequencings (NGS) sowie anderer Techniken der Gesamtgenomanalyse beschrieben worden. Tefferi et al. verwendeten ein MPN-relevantes Gen-Panel (27 Gene) zum NGS des Knochenmarks (KM) oder der Vollblut-DNA, wobei 53 % (n=70) der PV-Patienten zumindest eine Mutation aufwiesen. Die am häufigsten beteiligten Gene waren TET2 und ASXL1. Mutationen im ASXL1, SRSF2 und IDH2 haben eine schlechtere Prognose und führten zu einem verminderten Überleben (medianes Überleben 7,7 Jahre vs. 16,9 Jahre) [13].

Klinisches Bild

Die meisten Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose asymptomatisch und weisen erhöhte Hämoglobin- (Hb)- oder Hämatokrit- (Hkt)- Werte als Zufallsbefund bei Routine-Blutuntersuchungen auf. Die erkrankungsbezogenen Symptome, wie etwa Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Juckreiz und frühes Sättigungsgefühl, sind nicht-spezifisch. Die Patienten können auch PV-Komplikationen aufweisen, etwa Thrombosen oder Blutungen. Eine große internationale Studie hat arterielle thrombotische Komplikationen, venöse Thrombosen und schwere Blutungen zum Diagnosezeitpunkt bei jeweils 16 %, 7 % und 4 % der Patienten mit PV nachgewiesen [1]. Aquagener Pruritus wurde bei 68 % der Patienten berichtet und war bei 15 % unerträglich [14]. 28 % der Patienten gaben brennende Schmerzen in den Füßen oder Händen (Erythromelalgie) an, welche gelegentlich mit Erythemen oder Zyanosen einhergingen [15]. Gastrointestinale Manifestationen (z.B. Ulzera und gastroduodenale Erosionen) treten in PV Patienten häufiger auf im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [16].

Diagnose

Die Kriterien für die Diagnose der PV (Tabelle 1) sind kürzlich von der WHO aktualisiert und publiziert worden [17].

Die Diagnose gilt als gesichert, wenn entweder alle drei Hauptkriterien oder die ersten zwei Hauptkriterien und das Nebenkriterium erfüllt sind. Die WHO-Kriterien von 2016 verwenden niedrigere Grenzwerte für Hb und Hkt im Vergleich zu vorhergehenden diagnostischen Kriterien. Zudem ist die KM-Histologie als Hauptkriterium eingeführt worden. Internationale Daten haben gezeigt, dass die Verwendung eines niedrigeren Hb-Spiegels als Schwellenwert, der KM-Histologie und von Labordaten wie JAK2-Mutation und Erythropoetin [EPO]-Spiegel eine PV-Diagnose im Frühstadium der Erkrankung häufiger ermöglicht [18]. Die Bedeutung der frühzeitigen Diagnose ist in einer Studie mit unter 40-jährigen Patienten mit maskierter PV (Hb 16,5–18,4 g/dl bei Männern und 16,0–16,4 g/dl bei Frauen) unterstrichen worden. Diese Patienten hatten aufgrund seltenerer therapeutischer Interventionen ein höheres Risiko für thromboembolische Komplikationen als die Kontrollgruppe mit offenkundiger PV (Hb

TABELLE 1
WHO-Kriterien der PV (adaptiert nach [17])

Hauptkriterien

1. Hb > 16,5 g/dl bei Männern, > 16,0 g/dl bei Frauen oder Hkt > 49 % bei Männern, > 48 % bei Frauen oder erhöhte Erythrozytenmasse
2. KM-Biopsie zeigt, gemessen am Patientenalter, Hyperzellularität mit Steigerung aller drei Zellreihen (Panmyelose), einschl. prominenter erythroider, granulozytärer und megakaryozytärer Proliferation mit pleomorphen, reifen Megakaryozyten (Größenunterschiede)
3. JAK2V617F- oder JAK2-Exon-12-Mutation

Nebenkriterium

Niedriger EPO-Spiegel

EPO Erythropoetin, Hb Hämoglobin, Hkt Hämatokrit, JAK2 Januskinase-2, KM Knochenmark, PV Polycythaemia vera, WHO World Health Organization

TABELLE 2

Diagnostische Verfahren bei Erstpräsentation

Bei Diagnose

Anamnese	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, aquagener Pruritus, Erythromelalgie, transiente visuelle Symptome, thromboembolische Ereignisse, Hämorrhagien, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Lungenerkrankungen, maligne Erkrankungen, gastrointestinale Symptome
Laborparameter	Großes Blutbild mit Differentialblutbild, CRP, LDH, Ferritin, PTT, AST, ALT, gGT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Harnsäure
Weitere klinische Untersuchungen	EPO-Spiegel, Blutgasanalyse, Bauchultraschall, Thoraxröntgen, EKG, Echokardiographie, Lungenfunktionstest
Knochenmarkuntersuchung	Aspiration und Biopsie
Molekulargenetik	JAK2V617F JAK2 Exon 12 BCR-ABL

CRP C-reaktives Protein, LDH Laktatdehydrogenase, PTT partielle Thromboplastinzeit, AST Aspartattransaminase, ALT Alanintransferase, gGT gamma-Glutamyl-transpeptidase, EKG Elektrokardiogramm

TABELLE 3

Konventionelle Risikostratifikation [22]

Risikostratifikation	Alter > 60 Jahre	Anamnestische Thrombose
Niedrig	Nein	Nein
Hoch	Ja	Ja

Grenzwert > 18,5 g/dl und > 16,5 g/dl jeweils bei Männern und Frauen) [19]. Darüber hinaus ermöglicht die KM-Histologie, eine Erhöhung der Retikulinfibrose zu erkennen, die bei weniger als 20% der Patienten mit PV vorliegt. Die Erhöhung des KM-Retikulins ist aufgrund einer schnelleren Progression in eine post-PV-Myelofibrose mit einem schlechteren klinischen Ergebnis assoziiert [20]. Auf der Grundlage dieser Daten ist die KM-Histologie in der rezentesten WHO-Zusammenstellung diagnostischer Kriterien als Hauptkriterium aufgenommen worden [17].

Vor Anwendung der diagnostischen Kriterien der WHO bei Patienten mit Erythrozytose sollten sekundäre Ursachen der Polyglobulie ausgeschlossen werden [21]. Ein unangemessen hoher EPO-Spiegel kann durch EPO-produzierende Tumore (z.B. Nierenzellkarzinome, hepatozelluläre Karzinome, zerebelläre Hämangioblastome) oder spezifische renale Läsionen (z.B. Zysten, Hydronephrosen, Nierenarterienstenosen) verursacht werden. Hypoxämien aufgrund von chronischen Atemwegserkrankungen, großer Höhenlage, Herzerkrankungen, Methämoglobinämien und Rauchen können zu einer reaktiven EPO-Produktion führen, gefolgt von Erythrozytose. Die Verwendung von Androgenen oder anabolen Steroiden, ein reduziertes Plasmavolumen (z.B. Diuretika, Dehydrierung) oder EPO-Selbstinjektionen sind weitere Ursachen der Polyglobulie. Keimbahnmutationen (z.B. das von-Hippel-Lindau-Gen, EPOR-Gen, PHD2, HIF2-alpha) zählen zu den seltenen Ursachen der Erythrozytose.

Die diagnostischen Verfahren bei Erstpräsentation sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Prognose

Die aktuelle Risikostratifikation orientiert sich an der Beurteilung thromboembolischer Komplikationen statt an der Transformation in eine akute Leukämie oder Myelofibrose. Die hauptsächlichen Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse sind Alter \geq 60 Jahre und Thrombose in der Anamnese (Tabelle 3; [22]).

Zusätzlich zu höherem Alter und anamnestischer Thrombose wurde gezeigt, dass das Vorliegen einer Leukozytose und eines abnormalen Karyotyps mit verringertem Überleben assoziiert ist [1]. Ein prognostisches Modell, das Alter, Leukozytose \geq 15 G/l sowie venöse Thrombose umfasste, ermöglichte die Unterscheidung zwischen drei Risikogruppen (niedrigem, mittlerem und hohem Risiko) mit einem medianen Überleben von jeweils 27,8, 18,9 und 10,9 Jahren. Die Risikofaktoren für die leukämische Transformation waren höheres Alter, Leukozytose \geq 15 G/l und abnormaler Karyotyp [1]. In einer italienischen Studie wurde eine JAK2-Allelbelastung > 50% als Risikofaktor für die Progression in eine Myelofibrose identifiziert [23].

Management

Das Überleben von Patienten mit PV wird primär von thromboembolischen Komplikationen wie etwa myokardialen Infarkt bestimmt. Daher ist die Prävention thromboembolischer Ereignisse das Hauptziel des Managements dieser Patienten. Die Reduktion des Risikos einer Transformation in eine Myelofibrose oder eine akute Leukämie sind ebenfalls wichtige Themen. Auch die Symptomkontrolle, die Komplikationsbehandlung und das Management spezifischer Risikosituationen, inkl. Schwangerschaft oder chirurgische Eingriffe, zählen zu den signifikanten Aufgaben. Die Risikostratifikation (Alter, thromboembolische Ereignisse in der Anamnese) bei neu diagnostizierten Patienten ist für die Bestimmung, ob eine zytoreduktive Therapie indiziert ist oder nicht, erforderlich. Die strenge Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren (z.B. Diabetes, Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen, Adipositas) ist im Management von Patienten mit PV ebenfalls bedeutsam.

Aderlass

Der Aderlass ist nach wie vor die Grundlage der Behandlung von PV-Patienten. Die Erhaltung eines Hkt-Wertes < 45% hat sich als besonders wichtig für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erwiesen [24]. Eine Studie der Polycythemia Vera

Study Group hat gezeigt, dass mit Phlebotomie behandelte Patienten ein signifikant besseres medianes Überleben aufwiesen als jene, die eine Therapie mit Chlorambucil oder Radiophosphor erhalten hatten. Der Grund waren höhere Raten der Transformation in eine akute Leukämie bei Letzteren [25].

Aspirin

Die doppel-blinde, plazebo-kontrollierte European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia vera (ECLAP) Studie randomisierte 518 Teilnehmer zu einer Behandlung mit Aspirin 100 mg/d vs. Plazebo. Die beiden primären kombinierten Wirksamkeitsendpunkte umfassten die kumulative Rate nicht-tödlicher myokardialer Infarkte, nicht-tödlicher Insulte oder kardiovaskulärer Mortalität, sowie die kumulative Rate nicht-tödlicher myokardialer Infarkte, nicht-tödlicher Insulte, Pulmonalembolien, Venenthrombosen und kardiovaskulärer Mortalität. Eine signifikante Reduktion der Rate nicht-tödlicher myokardialer Infarkte, nicht-tödlicher Insulte, tiefer Venenthrombosen und Mortalität jedweder Ursache wurde für die mit Aspirin behandelten Patienten berichtet [26]. Diesen Daten entsprechend sollten Patienten mit PV täglich mit niedrig dosiertem Aspirin behandelt werden.

Niedrig dosiertes Aspirin ist auch in der Reduktion mikrovaskulärer Störungen (z.B. Kopfschmerzen, Benommenheit, neurologischer und okulärer Störungen, Tinnitus, atypischer Brustbeschwerden, Parästhesien) sowie der Erythromelalgie wirksam [27]. Darüber hinaus gilt Aspirin bei Patientinnen mit MPN, insbesondere bei JAK2-positiver ET, als nützlich in der Prävention von Komplikationen während der Schwangerschaft [28]; allerdings fehlen hier bisher prospektiv angelegte Untersuchungen.

Interferon alpha

Interferon (IFN) alpha ist seit Jahrzehnten bei der Behandlung von MPN im Einsatz, obgleich keine der heute verfügbaren Formulierungen von IFN alpha für die Behandlung von MPN zugelassen ist. Eine Analyse von 17 Studien mit unterschiedlichen Formulierungen von IFN alpha schloss nahezu 400 Patienten mit MPN ein, wobei 80 % der Patienten eine hämatologische Remission erreichten. Phlebotomie-Freiheit wurde bei 60 % der Studienteilnehmer berichtet. Eine große Mehrheit der Patienten erfuhr eine Erleichterung des PV-bezogenen Pruritus; hingegen musste bei einem Viertel der Patienten die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen werden [29]. Im Vergleich zu konventionellem IFN sind pegylierte Formen von IFN mit geringeren Nebenwirkungen assoziiert, wobei in zwei unterschiedlichen Studien die Wirksamkeit von pegyliertem IFN alpha bei ET und PV bestätigt wurde [30, 31]. Beide Studien zeigten hohe hämatologische Remissionsraten zwischen 80 % und 100 % auf, sowie auch fortlaufende Verringerungen der JAK2-Allelbelastung im Zeitverlauf. Die publizierten Absetzungsraten betragen zwischen 10 % und 24 %. Eine verbesserte Verträglichkeit von pegyliertem IFN scheint gegeben zu sein, wenn die Verabreichung mit einer niedrigen Dosis beginnt und allmählich erhöht wird. Das Hauptziel ist die langzeitliche Behandlung mit IFN. Die hämatologische Remission wird typischerweise innerhalb

von wenigen Behandlungswochen erreicht. Im Gegensatz dazu dauert es wesentlich länger bis zum Erreichen einer molekularen Remission, die sich üblicherweise nicht vor Abschluss des ersten Therapiejahres einstellt. Das Erreichen einer molekularen Remission gilt als krankheitsmodifizierend, allerdings bedarf diese Hypothese noch weiterer Bestätigung.

Ropeginterferon alpha-2b, eine monopegylierte IFN-alpha-2b-Isoform, wurde kürzlich in der PEGINVERA Studie, einer prospektiven, dosisesskalierenden Untersuchung der Phase 1/2, getestet. Es wurden Patienten mit JAK2-positiver PV eingeschlossen. Aufgrund der längeren Halbwertszeit des Medikaments ist eine Verabreichung alle zwei Wochen ausreichend. Die hämatologische Gesamtansprechrate betrug 90 % (komplettes Ansprechen bei 47 %, partielles Ansprechen bei 43 % der Patienten). Komplette und partielle molekulare Ansprechraten wurden bei jeweils 21 % und 47 % der Patienten berichtet [32].

Die Daten einer danach durchgeführten randomisierten kontrollierten Phase-3-Studie, PROUD-PV, zum Vergleich zwischen Ropeginterferon alpha-2b und Hydroxyurea (HU) scheinen vielversprechend zu sein [33].

Hydroxyurea

Bei 114 Patienten mit ET wurde HU im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht; es ergab sich eine signifikant geringere Rate an thromboembolischen Komplikationen in den mit HU behandelten Teilnehmern [34].

In einer Studie der French Polycythemia Study Group wurde HU mit Pipobroman (PB) verglichen. Eine präliminäre Analyse dieser Studie wurde 1997 veröffentlicht und zeigte einen signifikanten Unterschied zugunsten von PB im Hinblick auf die Inzidenz einer Transformation in eine post-PV Myelofibrose, aber weder einen Unterschied im Überleben, in der Inzidenz thromboembolischer Komplikationen noch der Transformation in eine akute Leukämie [35]. Nach einem 12-jährigen medianen Follow-Up wurden bedeutsame Unterschiede in den Langzeitergebnissen berichtet. Das mediane Gesamtüberleben erwies sich bei mit HU behandelten Patienten als signifikant länger. Die Haupttodesursache bei PV-Patienten unter 65 Jahren war die Transformation in eine akute Leukämie. Im Gegensatz zur Erstanalyse zeigte sich die Transformationsrate als signifikant geringer zugunsten von HU. Aus diesem Grund sollte PB Patienten mit geringer Lebenserwartung und ohne weitere Therapieoptionen vorbehalten sein. Allerdings erhöhten sich im Zeitverlauf die Transformationsraten in eine akute Leukämie auch bei Studienteilnehmern unter HU [36]. Um zu bestimmen, ob erhöhte Transformationsraten auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung oder sekundär auf die HU-Therapie zurückzuführen sind, ist ein Vergleich mit einem nicht-leukämogenen Mittel wie IFN alpha erforderlich. In diesem Zusammenhang laufen gegenwärtig zwei randomisierte Phase-3-Studien (PROUD-PV, MPD-RC) zum Vergleich zwischen pegyliertem IFN und HU.

Weitere Probleme im Zusammenhang mit der HU-Therapie sind das fehlende Ansprechen bei 10 bis 20 % der Patienten sowie die Möglichkeit einer Zytopenie, die selbst bei den geringsten Dosierungen, die zum Erreichen eines Ansprechens benötigt werden, auftreten können. Alvarez-Larran et al. haben von einer Assoziation zwischen Zytopenie und

schlechterem Outcome berichtet, sowie von einem erhöhten Risiko der Transformation in eine Myelofibrose und akute Leukämie [36]. Darüber hinaus können Hautgeschwüre, aktinische Keratosen, Hyperkeratosen und andere unerwünschte Nebenwirkungen die Behandlung mit HU erschweren. Eine große retrospektive Studie mit 3.411 HU therapierten MPN-Patienten wies auf eine signifikante HU-bezogene Toxizität bei insgesamt 5 % der Teilnehmer hin. Es wurden Hautgeschwüre typischerweise in den perimalleolären und prätibialen Regionen, aber auch an den Füßen, Händen und im Gesicht beschrieben. Eine komplette Wundheilung nach Absetzen von HU wurde nach median 5 Monaten beobachtet [37]. Eine andere Untersuchung mit 993 Patienten mit neu diagnostizierten MPN identifizierte mukokutane Toxizitäten bei 8,3 % der mit HU behandelten Patienten, bei welchen 58 % schmerzhafte ulzerative Hautgeschwüre (hauptsächlich in der perimalleolären Region), 21 % orale Aphthen und 19 % nicht-ulzerative Hauttoxizitäten mit Erythemen und Hautinfiltrationen entwickelten. In solchen Fällen ist ein permanentes Absetzen der Therapie erforderlich, welches in drei Viertel der Fälle zu einer kompletten Remission und in einem Viertel lediglich zu einer partiellen Remission führt [38].

JAK1/2-Inhibitoren

Ruxolitinib (RUX) ist für die Behandlung von PV-Patienten mit HU-Resistenz bzw. -Intoleranz zugelassen. Die Wirksamkeit des Inhibitors wurde zunächst in einer Phase-2-Studie mit Patienten mit fortgeschrittener PV, die gegenüber HU refraktär oder intolerant waren, nachgewiesen, wobei bei 97 % der Teilnehmer bis Woche 24 Hkt-Spiegel von < 45 % erreicht wurden. Bei Woche 24 und Woche 144 wurden nicht-palpable Milzmessungen bei jeweils 44 % und 63 % der Patienten mit palpabler Splenomegalie bei Studieneintritt berichtet [39]. Die Daten wurden in einer Phase-3-Studie (RESPONSE) zum Vergleich zwischen RUX und Standardtherapie bei PV-Patienten untermauert. RUX zeigte Überlegenheit in der Hkt-Kontrolle, der Reduktion des Milzvolumens und der Verbesserung PV-assoziiertes Symptome. Der primäre Endpunkt, definiert als der Anteil von Patienten, die sowohl eine Hkt-Kontrolle als auch eine zumindest 35-prozentige Reduktion des Milzvolumens

bei Woche 32 erreichten, wurde bei 21 % der Patienten im RUX-Arm und bei 1 % der Patienten unter Standardtherapie berichtet. Ein komplettes hämatologisches Ansprechen wurde bei jeweils 24 % und 9 % in den beiden Armen beobachtet. Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3/4 waren in den beiden Gruppen selten. Infektionen jedweden Grades waren im RUX-Arm häufiger (41,8 %) als im Standardtherapie-Arm (36,9 %), und die Raten an Infektionen vom Grad 3/4 waren jeweils 3,6 % und 2,7 % [40]. RUX zeigte auch Wirksamkeit bei unzureichend kontrollierten PV-Patienten ohne Splenomegalie. In einer Phase 3 Studie, RUX im Vergleich zu bester verfügbaren Therapie bei HU-resistenten oder -intoleranten Patienten ohne Splenomegalie wurde der primäre Endpunkt (Hkt-Kontrolle bei Woche 28) bei signifikant mehr Patienten unter RUX (62 %) vs. der besten verfügbaren Therapie (19 %) erreicht. RUX war in dieser Untersuchung mit einer niedrigeren Symptombelastung und einer besseren Lebensqualität verbunden [41]. Eine Post-hoc-Analyse der RESPONSE-Studie zeigte, dass die RUX-Therapie über einen Behandlungszeitraum von bis zu 4 Jahren mit einer progressiven Reduktion der JAK2V617F-Allelbelastung einhergeht. Diese Erkenntnis führte zur Hypothese, dass RUX einen potentiell krankheitsmodifizierenden Effekt hat, obgleich die Beziehung zwischen der Reduktion der Allelbelastung und dem klinischen Outcome noch unklar ist [42]. RUX ist mit substanzieller immunsuppressiver Aktivität verbunden. Die Reaktivierung von Hepatitis-B-Virusinfektionen, Toxoplasmen, Tuberkulosen und progredienten multifokalen Leukenzephalopathien sind allesamt berichtet worden. Eine antiinfektive Prophylaxe sollte in bestimmten Situationen in Erwägung gezogen werden [43].

Therapieempfehlungen – Österreichischer Konsensus

Alle Patienten mit PV sollten mit niedrig dosiertem Aspirin (100 mg/d) behandelt werden. Eine strikte Kontrolle von kardiovaskulären Risikofaktoren ist zwingend notwendig. Das Erreichen und die Beibehaltung eines Hkt-Werts < 45 % ist ausschlaggebend. Bei Niedrigrisikopatienten wird die Phlebotomie eingesetzt, um den Hkt-Zielspiegel < 45 % zu halten. Bei

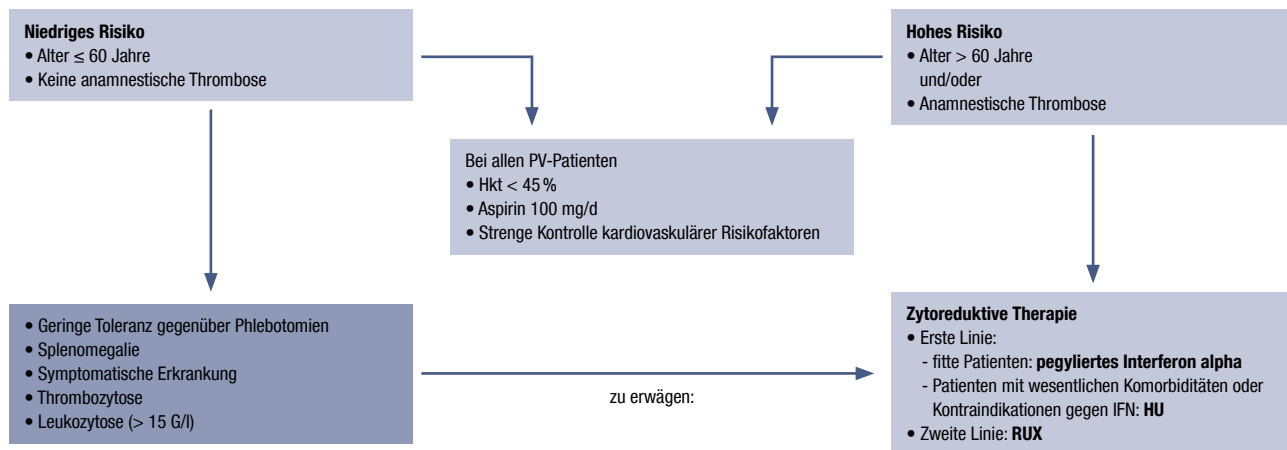


Abbildung 1: Österreichische Therapieempfehlungen

Hkt Hämatokrit, HU Hydroxyurea, IFN Interferon, PV Polycythaemia vera, RUX Ruxolitinib

Hochrisikopatienten ist eine zytoreduktive Therapie angezeigt, welche auch bei Niedrigrisikopatienten mit häufigen Phlebotomien oder schlechter Toleranz gegenüber Phlebotomie, symptomatischen oder progredienten Splenomegalien, schwerwiegenden konstitutionellen Symptomen oder progredienten Thrombozytosen zum Einsatz kommt.

IFN alpha stellt die bevorzugte Erstlinienbehandlung bei PV-Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten oder Kontraindikationen (Depressionen, Autoimmunerkrankungen) dar. Alternativ kann HU als Erstlinientherapie eingesetzt werden, sollte aber Patienten mit einer IFN-Intoleranz oder schwerwiegenden Komorbiditäten vorbehalten sein. Bei Resistenz oder Intoleranz gegenüber der Erstlinientherapie können PV-Patienten mit dem JAK1/2-Inhibitor RUX behandelt werden. Während der Nachsorge sollten die klinischen Parameter und das periphere Blutbild regelmäßig kontrolliert werden (etwa alle drei Monate bei Patienten mit stabilem Verlauf, initial jedoch häufiger). Für gewöhnlich ist die KM-Biopsie Patienten mit möglicher Erkrankungsprogression in eine Myelofibrose oder eine akute Leukämie vorbehalten (indiziert durch Anamnese, Symptomatik und Blutbild). Eine Routinemessung der JAK2-Allelbelastung wird nicht empfohlen, allerdings könnte sie in Zukunft in der Beurteilung des Thromboerisikos und im Monitoring zytoreduktiver Therapie prognostischen Wert haben (Abb. 1).

Spezifische Situationen

Extreme Thrombozytosen können mit erworbenem von-Willebrand-Syndrom (AvWS) assoziiert sein, das zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt. Daher sollte AvWS bei Patienten mit Thrombozytenwerten > 1000 G/l ausgeschlossen werden. Patienten mit einer Ristocetin-Cofaktor-Aktivität < 30 % sollten keine Aspirin-Therapie erhalten [44]. Die splanchnische Venenthrombose (SVT) ist oft mit MPN assoziiert. Typische Befunde können im peripheren Blut aufgrund von Hypersplenismus, okkulten gastrointestinalen Blutungen oder Hämodilution maskiert sein. Daher wird die Diagnose einer zugrundeliegenden MPN häufig übersehen; allerdings kann das Vorliegen einer JAK2-Mutation hilfreich sein und ist bei ca. 45 % der Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom und 34 % der Patienten mit Portalvenenthrombose verifiziert worden [45]. Es ist eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin gefolgt von lebenslanger oraler Antikoagulation (Vitamin-K-Antagonisten) angezeigt. Revaskularisationen oder transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunts (TIPS) werden bei Patienten ohne Ansprechen auf die medikamentöse Therapie eingesetzt. Orthotopische Lebertransplantationen sind als Rescue-Therapie einzusetzen [46]. Zytoreduktive Behandlungen sind bei allen Patienten mit offenkundiger MPN indiziert. Unklar ist die Relevanz der zytoreduktiven Therapie bei Patienten, die molekulare Anzeichen für MPN, jedoch keine eindeutigen Hinweise im peripheren Blut oder KM aufweisen. Eine offenkundige MPN entwickelt sich im Zeitverlauf bei 52 % der JAK2-positiven Patienten, die keine Anzeichen einer solchen Erkrankung zum Zeitpunkt der SVT-Diagnose aufweisen. Daher sollten Blutbilder in der Nachsorge regelmäßig durchgeführt werden [47].

Die Schwangerschaft stellt bei PV-Patientinnen eine Hochrisikosituation dar; die optimale Therapie ist in diesem Zu-

sammenhang nicht bekannt. Wir empfehlen niedrig dosiertes Aspirin für alle Frauen ohne Kontraindikationen. Bei thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese sollte niedermolekulares Heparin hinzugefügt werden. Bei Patienten, die eine zytoreduktive Therapie benötigen, ist IFN alpha vorzugsweise einzusetzen, obgleich es nicht für diese Indikation zugelassen ist [48]. Bei Patienten, die sich einer chirurgischen Therapie unterziehen müssen, sind strikte Kontrollen der Erkrankung zwingend erforderlich. Perioperativ sollte niedermolekulares Heparin eingesetzt werden.

Schlussfolgerungen

Morbidität und Mortalität bei PV werden primär durch das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen bestimmt. Rezente Daten zeigen, dass das Gesamtüberleben bei PV-Patienten schlechter ist als jenes der gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Allgemeinbevölkerung. Aus diesem Grund sind sowohl ein adäquates Management der zugrundeliegenden Erkrankung als auch eine strenge Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren wesentlich.

Danksagung Eine einzige Sitzung zur Besprechung der Endversion der vorliegenden Empfehlungen wurde von Novartis Pharma GmbH und AOP Orphan Pharmaceuticals AG finanziell unterstützt.

Interessenskonflikte Die folgenden Autoren erklären, dass sie für industrielle Unternehmen als Berater tätig gewesen sind und/oder von diesen Vortragshonorare erhalten haben: S. Burgstaller Novartis, AOP Orphan; K. Geissler Novartis, AOP Orphan; H. Gisslinger Novartis, AOP Orphan, Baxalta, Celgene; M. Krauth Novartis, AOP Orphan; A. Wölfler Novartis, AOP Orphan. V. Buxhofer-Ausch, T. Sliwa, C. Beham-Schmid, G. Gastl, T. Melchardt, P. Krippel, A. Petzer und H. Rumpold geben keine Interessenskonflikte an.

LITERATUR

- Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27:1874–81.
- Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, Codd MB, Silverstein MN, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935–1989. *Am J Hematol*. 1994;47:89–93.
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352:1779–90.
- Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005;7:387–97.
- James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. *Nature*. 2005;434:1144–8.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365:1054–61.
- Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 eon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2007;356:459–68.
- Mullally A, Lane SW, Ball B, Megerdichian C, Okabe R, Al-Shahrour F, et al. Physiological Jak2V617F expression causes a lethal myeloproliferative neoplasm with differential effects on hematopoietic stem and progenitor cells. *Cancer Cell*. 2010;17:584–96.
- Hasan S, Lacout C, Marty C, Cuingnet M, Solary E, Vainchenker W, et al. JAK2V617F expression in mice amplifies early hematopoietic cells and gives them a competitive advantage that is hampered by IFN alpha. *Blood*. 2013;122:1464–77.
- Tiedt R, Hao-Shen H, Sobas MA, Looser R, Dirnhofer S, Schwaller J, et al. Ratio of mutant JAK2-V617F to wild-type Jak2 determines the MPD phenotypes in transgenic mice. *Blood*. 2008;111:3931–40.

11. Grisouard J, Li S, Kubovcakaova L, Rao TN, Meyer SC, Lundberg P, et al. JAK2 exon 12 mutant mice display isolated erythrocytosis and changes in iron metabolism favoring increased erythropoiesis. *Blood*. 2016;128:839–51.
12. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114:937–51.
13. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, Finke CM, Totunno G, ElalaY, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv*. 2016;1:21–30.
14. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol*. 2013;88:665–9.
15. Michiels JJ. Erythromelalgia and vascular complications in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23:441–54.
16. Torgano G, Mandelli C, Massaro P, Abbiati C, Ponzetto A, Bertinieri G, et al. Gastrointestinal lesions in polycythemia vera: frequency and role of *Helicobacter pylori*. *Br J Haematol*. 2002;117:198–202.
17. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391–405.
18. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Carobbio A, Rumi E, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *Am J Hematol*. 2014;89:52–4.
19. Lussana F, Carobbio A, Randi ML, Rumi EC, Finazzi G, et al. A lower intensity of treatment may underlie the increased risk of thrombosis in young patients with masked polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2014;167:541–6.
20. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Randi ML, et al. Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. *Blood*. 2012;119:2239–41.
21. Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemias. *Semin Hematol*. 1975;12:339–51.
22. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Grieshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29:761–70.
23. 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.
24. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368:22–33.
25. Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN, Weinfeld A, Donovan PB, Ellis JT, et al. Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil treatment. *N Engl J Med*. 1981;304:441–7.
26. 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.
27. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, Koudstaal PJ, Lindemans J, Nemann HA, et al. Platelet-mediated erythromelalgia, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: Platelets. 2006;17:528–44. adistinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia.
28. Passamonti F, Rumi E, Randi ML, Morra E, Cazzola M. Aspirin in pregnant patients with essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 129 pregnancies. *J Thromb Haemost*. 2010;8:411–3.
29. Kiladjian JJ, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood*. 2011;117:4706–15.
30. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlurle P, Cambier N, Roussel M, et al. Pegylated interferon- α -2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008;112:3065–72.
31. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouari T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, et al. Pegylated interferon α -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.
32. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V, Thaler J, Schloegl E, Gastl GA, et al. Ropeginterferon α -2b, a novel IFN α -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2015;126:1762–9.
33. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva L, Egyed M, et al. Ropeginterferon α -2b induces high rates of clinical, hematological and molecular responses in polycythemia vera: two-year results from the first prospective randomized controlled trial. *Blood*. 2017;130:320.
34. Najean Y, Rain J-D. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and piprobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood*. 1997;90:3370–7.
35. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain J-D. Treatment of polycythemia vera with Hydroxyurea and Piprobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol*. 2011;29:3907–13.
36. Alvarez-Larran A, Kerguelen A, Hernandez-Boluda JC, Perez-Encinas M, Ferrer-Marin F, Barez A, et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2016;172:786–93.
37. Antonioli E, Guglielmelli P, Pieri L, Finazzi M, Rumi E, Martinelli V, et al. Hydroxyurea-related toxicity in 3411 patients with Ph-negative MPN. *Am J Hematol*. 2012;87:552–4.
38. Latagliata R, Spadea A, Cedrone M, Ki Giandonenico J, De Muro M, Villivà N, et al. Symptomatic mucocutaneous toxicity of hydroxyurea in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: the mister Hyde face of an old drug. *Cancer*. 2012;118:404–9.
39. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, Barosi G, Rosen PJ, Rumi E, et al. A phase 2 study of Ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer*. 2014;120:513–20.
40. Vanucchi AM, Kiladjian JJ, Grieshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372:426–35.
41. Passamonti F, Grieshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomized, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol*. 2017;18:88–99.
42. Vanucchi AM, Verstovsek S, Guglielmelli P, Grieshammer M, Burn TC, Naim A, et al. Ruxolitinib reduces JAK2p.V617F allele burden in patients with polycythemia vera enrolled in the RESPONSE study. *Ann Hematol*. 2017;96:1113–20.
43. Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? *Blood*. 2013;122:3843–4.
44. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Br J Haematol*. 2005;128:275–90.
45. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2012;120:4921–8.
46. Mancuso A. An update on the management of Budd-Chiari syndrome: the issues of timing and choice of treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:200–3.
47. De Stefano V, Qi X, Betti S, Rossi E. Splanchnic vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms: molecular-driven diagnosis and long-term treatment. *Thromb Haemost*. 2016;115:240–9.
48. Grieshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Rev*. 2008;22:235–45.