

Onkologie 2023 · 29:296–304
<https://doi.org/10.1007/s00761-023-01313-0>
 Angenommen: 19. Januar 2023
 Online publiziert: 28. Februar 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2023



Essenzielle Thrombozythämie und Polycythaemia vera

Martin Griesshammer¹ · Hans M. Kvasnicka² · Steffen Koschmieder³

¹ Johannes Wesling Universitätsklinik Minden, Universitätsklinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Palliativmedizin, UKRUB, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Minden, Deutschland

² Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Wuppertal, Deutschland

³ Universitätsklinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation, Medizinische Klinik IV, RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

In diesem Beitrag

- Ätiologie und Pathogenese
- Diagnosestellung
- Differenzialdiagnose
- Symptome und Klinik
- Risikostratifizierung
- Behandlungsziele und allgemeine Maßnahmen
- Therapie der essenziellen Thrombozythämie
- Therapie der Polycythaemia vera

Zusammenfassung

Hintergrund: Die essenzielle Thrombozythämie (ET) und die Polycythaemia vera (PV) gehören zu den myeloproliferativen Neoplasien. Durch eine verbesserte molekulare und pathologische Diagnostik werden heutzutage beide Erkrankungen zunehmend auch bei jüngeren Patienten diagnostiziert. Die Prognose wird durch arterielle und venöse thromboembolische Komplikationen und im Spätstadium durch das Auftreten einer sekundären Myelofibrose oder einer akuten myeloischen Leukämie bestimmt. **Ziel:** Neben Hintergründen zur Ätiologie und Pathogenese beider Erkrankungen wird auf die aktuelle Diagnostik nach Weltgesundheitsorganisation (WHO), das klinische Bild, die Risikostratifizierung und die Therapie eingegangen.

Material und Methoden: Diese Arbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche in der Datenbank PubMed zum Thema MPN, ET und PV.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: Im klinischen Alltag ist die differenzialdiagnostische Abklärung einer Thrombozytose oder einer Polyglobulie häufig und relevant. Anhand der WHO-Kriterien kann heute eine ET oder eine PV von einer sekundären Thrombozytose oder Erythrozytose abgegrenzt werden. Hierbei kommt sowohl der Klinik als auch der Molekulardiagnostik und der Knochenmarkshistologie eine besondere Rolle zu. Liegt dann die seltenere Diagnose einer ET oder einer PV vor, ist im nächsten Schritt eine Risikostratifizierung notwendig, um Patienten zu identifizieren, die zusätzlich zu den Basismaßnahmen (Acetylsalicylsäure, Aderlasstherapie) eine zytoreduktive Therapie benötigen. Neben den bisher bewährten Medikamenten Hydroxyurea und Anagrelid haben heute moderne Therapieansätze mit Interferon-alpha und dem Januskinase(JAK)-Hemmer Ruxolitinib eine besondere Bedeutung.

Schlüsselwörter

Thromboembolie · Leukämie · Hydroxyurea · Interferone · Januskinasen

Die essenzielle Thrombozythämie (ET) und die Polycythaemia vera (PV) gehen innerhalb der myeloproliferativen Neoplasien (MPN), v. a. gegenüber der primären Myelofibrose (PMF), mit einer deutlich besseren Lebenserwartung einher [1, 2].

» Die Prognose der PV und ET wird u. a. durch thromboembolische Komplikationen bestimmt

Die Prognose beider Erkrankungen wird im Wesentlichen durch arterielle und ve-

nöse thromboembolische Komplikationen und im Spätstadium durch das Auftreten einer sekundären Myelofibrose oder einer akuten myeloischen Leukämie bestimmt [3]. Im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen stehen daher einerseits die Prävention derartiger Komplikationen und andererseits die Behandlung von Symptomen oder von bereits eingetretenen Gefäßkomplikationen [4, 5]. Beide Entitäten sind chronische und irreversible Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, die durch eine klonale Proliferation ei-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

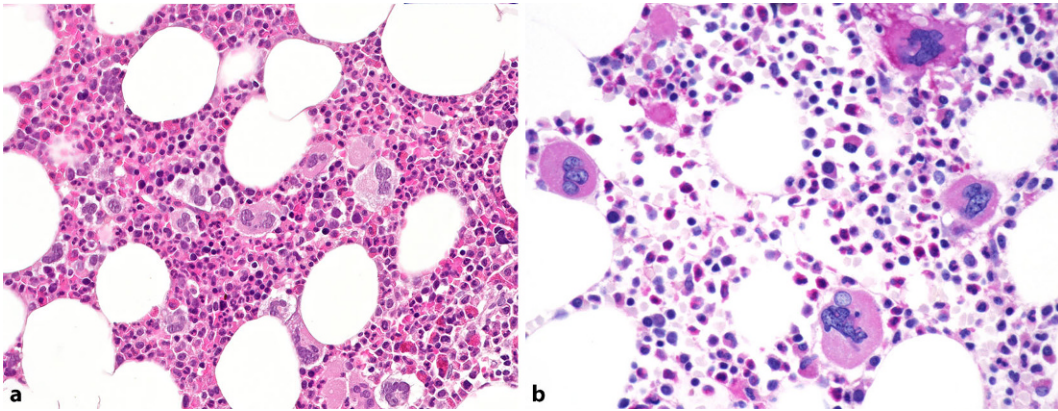


Abb. 1 ◀ Knochenmarkshistologie einer essenziellen Thrombozythämie (ET). **a** Normocelluläres Knochenmark mit betonter Proliferation der Megakaryozyten. **b** Erhaltene Ausreifung der Megakaryozyten mit lockerer Verteilung und meist hypersegmentierten Zellkernen. **a,b** HE-Färbung

ner oder mehrerer myeloischer Zellreihen gekennzeichnet sind. Der Leitbefund der ET, die in erster Linie die megakaryozytäre Zellreihe betrifft, ist die Erhöhung der peripheren Thrombozytenzahl über $450 \times 10^9/l$ [6, 7]. Die PV ist gekennzeichnet durch eine von Erythropoetin (EPO) unabhängige massive Vermehrung erythropoetischer Zellen [7, 8]. Sowohl bei der ET als auch insbesondere bei der PV können auch die anderen Blutzellreihen vermehrt sein.

Die Inzidenz von ET und PV wird je nach Erhebung in Europa mit Werten zwischen 0,5 und 3 pro 100.000 Einwohner angegeben [9, 10], womit beide Erkrankungen zu den sog. seltenen Erkrankungen („rare diseases“) gezählt werden. Dabei treten die ET und die PV in etwa gleich häufig auf. Durch die relativ lange Überlebenszeit und die heutzutage verbesserte Prognose ist die Prävalenz allerdings deutlich höher, sodass die ET und die PV in vielen niedergelassenen hämatologischen Praxen mit zu den häufigsten Erkrankungen zählen. Bezüglich der Geschlechtsverteilung wird die PV etwas häufiger bei Männern und die ET mehrheitlich bei Frauen diagnostiziert [9, 10]. Das mediane Alter liegt bei Diagnosestellung bei etwa 60 Jahren, wobei in den letzten beiden Jahrzehnten durch die verbesserte Diagnostik und Bekanntheit („awareness“) der MPN diese zunehmend auch bei jüngeren Patienten diagnostiziert wird. So liegt heute der Anteil von ET- und PV-Patienten unter 40 Jahren bei etwa 20%.

Ätiologie und Pathogenese

Infolge von Punkt- und Längenmutationen in den Genen *JAK2* (Exons 12 und 14), *CALR*

(Exon 9) und *MPL* (Exon 10), die bei etwa 85% der ET- bzw. 98% der PV-Patienten identifiziert werden können, führen konstitutiv aktivierte JAK-STAT-Signaltransduktionswege zu einer gesteigerten und von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren unabhängigen Proliferation [11–17]. Durch die bei der ET und PV im unterschiedlichem Ausmaß bestehende Proliferation einzelner Zellreihen und zusätzlichen bislang nicht geklärten Mechanismen, bei denen auch eine chronischen Entzündung eine wesentliche Bedeutung hat, kommt es letztendlich zu den weiter unten beschriebenen klinischen Charakteristika.

Die genannten Treibermutationen werden i. d. R. aus dem peripheren Blut bestimmt und treten bei ET und PV mit folgenden Häufigkeiten auf [11–17]:

- ET:
 - *JAK2 V617F* (50–60%), *CALR* Exon 9 (20–30%), *MPL* Exon 10 (5–10%).
 - Bei 10–15% findet sich keine der genannten Treibermutationen, dies nennt man „wild-type ET“. Sie hat eine bessere Prognose.
- PV:
 - *JAK2 V617F* (95%).
 - *JAK2* Exon 12 (3%), ausschließlich bei PV (meist sog. PV rubra).

Neben den genannten Treibermutationen treten auch nicht-MPN-spezifische Mutationen in Genen wie *ASXL1*, *TET2*, *TP53*, *EZH2*, *IDH1/2*, *SRSF2* usw. auf, welche die individuelle Prognose erheblich beeinflussen können [18].

Diagnosestellung

Die Diagnose der ET und PV wird heute nach den aktuellen Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gestellt [7, 8]. Hier kommt neben den genannten Treibermutationen der Knochenmarkdiagnostik (Knochenmarkshistologie!) eine entscheidende Bedeutung zu.

» Im Knochenmark der ET ist eine ausgeprägte Vermehrung von Megakaryozyten charakteristisch

Im Knochenmark der ET ist charakteristischerweise eine ausgeprägte Vermehrung von Megakaryozyten nachweisbar. Diese sind häufig deutlich vergrößert und in lockeren Gruppen gelagert, ihre Kerne sind hyperlobuliert oder hirschgeweihförmig verändert (▣ Abb. 1). Die Zelldichte sowie die Granulo- und Erythropoese sind dagegen weitgehend unauffällig. Eine relevante Vermehrung von Knochenmarkfasern bei Diagnosestellung ist gemäß den WHO-Kriterien nicht mit einer ET vereinbar. Da die ET keinen krankheitsspezifischen klinischen Marker aufweist, verlangt die Diagnose zunächst den Ausschluss der häufigeren reaktiven Ursachen einer Thrombozytose, in zweiter Linie die Abgrenzung gegenüber anderen MPN-Subtypen (▣ Tab. 1). Bei einer Wildtyp-Konstellation für *JAK2*, *MPL* oder *CALR* fordert die aktuelle WHO-Klassifikation als „Minor-Kriterium“ die Präsenz eines weiteren, anderen klonalen Markers (z. B. abnormaler Karyotyp, Genmutationen) oder den definitiven Ausschluss einer reaktiven Thrombozytose als „Minor-Kriterium“.

Tab. 1 Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Diagnosestellung einer essenziellen Thrombozythämie (ET)
Hauptkriterien
1. Thrombozyten dauerhaft $\geq 450 \times 10^9/l$. 2. ET-typische Knochenmarkhistologie. 3. WHO-Kriterien für BCR-ABL1-positive CML, PV, PMF, MDS oder andere MPN <i>nicht</i> erfüllt. 4. JAK2-, MPL515- oder CALR-Mutation vorhanden
Nebenkriterium
1. Klonaler Marker (z. B. abnormaler Karyotyp) oder <i>kein</i> Hinweis auf reaktive Thrombozytose
Die Diagnose ET wird gestellt, wenn ALLE Hauptkriterien oder die Hauptkriterien 1–3 und das Nebenkriterium vorliegen <i>CML</i> chronische myeloische Leukämie, <i>MDS</i> myelodysplastisches Syndrom, <i>MPN</i> myeloproliferative Neoplasie, <i>PMF</i> primäre Myelofibrose, <i>PV</i> Polycythaemia vera, <i>WHO</i> Weltgesundheitsorganisation

Charakteristisch für die PV ist ein hyperzelluläres Knochenmark mit Proliferation aller 3 Zelllinien, eine sog. Panmyelose (▣ Tab. 2). Die Megakaryozyten sind im Gegensatz zur ET durch eine ausgeprägte Pleomorphie gekennzeichnet, d. h. es finden sich kleine, mittelgroße und sehr große Zellformen zumeist in lockerer interstitieller Verteilung (▣ Abb. 2). In Fällen mit klinisch eindeutiger Erythrozytose (Männer: Hb > 18,5 g/dl, Hkt > 55,5 %; Frauen: Hb > 16,5 g/dl, Hkt > 49,5 %) und nachgewiesener JAK2-Mutation mit erniedrigtem EPO-Spiegel erlaubt die aktuelle WHO-Klassifikation die Diagnosestellung auch ohne eine entsprechende Knochenmarkhistologie. Aus klinischer Sicht ist es jedoch sinnvoll, eine Knochenmarkhistologie durchzuführen, um den klinischen Verlauf über die Zeit zu beurteilen, eine initiale, prognostisch relevante Knochenmarkfibrose auszuschließen oder retrospektiv aktuelle Fragestellungen und Erkenntnisse zu validieren. In den seltenen PV-Fällen ohne nachweisbare JAK2-Mutation in Exon 12 und 14 sollte immer eine sensitive Tiefensequenzierung (Next-Generation Sequencing, NGS) zur Suche nach anderen aktivierenden JAK2-Varianten durchgeführt werden. Das Vorliegen eines erniedrigten EPO-Spiegels ist als Nebenkriterium diagnostisch relevant, wobei anzumerken ist, dass ein erniedrigter EPO-Spiegel zwar typisch für eine PV ist, in et-

Tab. 2 Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Diagnosestellung einer Polycythaemia vera (PV)
Hauptkriterien
1. Hb > 16,5 g/dl (♂) bzw. > 16 g/dl (♀) oder Hkt > 49 % (♂) > 48 % (♀) oder erhöhte Erythrozytenmasse (RCM). 2. PV-typische KM-Histologie. 3. JAK2-Mutation vorhanden (Exon 14 oder Exon 12)
Nebenkriterium
1. Serum-Erythropoetin (EPO) erniedrigt
Die Diagnose PV wird gestellt, wenn ALLE Hauptkriterien oder die Hauptkriterien 1–2 und das Nebenkriterium vorliegen <i>KM</i> Knochenmark

wa 20 % der PV-Fälle jedoch ein normaler bzw. sogar erhöhter EPO-Spiegel vorliegen kann. Zudem ist ein erniedrigter EPO-Spiegel nicht beweisend für das Vorliegen einer PV.

Differenzialdiagnose

Im Vordergrund steht in erster Linie die Abgrenzung gegenüber den sekundären Thrombo- und Erythrozytosen, aber auch Leukozytosen. Sekundäre Thrombozytosen zeigen nur selten Plättchenzahlen von über $1000 \times 10^9/l$ und sind i. d. R. nicht mit einem erhöhten Thromboembolie- oder Blutungsrisiko verbunden. Eine Ausnahme ist die langfristig persistierende Thrombozytose nach Splenektomie.

Häufige Ursachen einer sekundären Thrombozytose sind reaktive Plättchenzahlerhöhungen nach akuter Blutung, nach Trauma, großen operativen Eingriffen, akuten bakteriellen Infekten und akuter schwerer körperlicher Anstrengung. Weitere Ursachen sind chronische infektiöse und nichtinfektiöse entzündliche Krankheiten, chronischer Eisenmangel oder Rebound-Thrombozytosen nach Chemotherapie. Auch die Differenzialdiagnose der sekundären Erythrozytosen ist vielfältig: z. B. Stresserythrozytose durch ein erniedrigtes Plasmavolumen (Pseudopolyglobulie), schwere Exsikkose, chronische Herz- und Lungenerkrankungen mit Hypoxie, renale Veränderungen oder infolge einer autonomen EPO-Produktion in Tumoren (Nierenzellkarzinom, -zysten, Leberzellkarzinom, Phäochromozytom, zerebelläres Hämangioblastom), Doping, Androgenpräparate. Die weitere

Differenzialdiagnose, insbesondere bei zusätzlichem Vorliegen einer Leukozytose, umfasst aber auch die Abgrenzung gegenüber den anderen MPN-Subtypen (v. a. präfibrotische Myelofibrose, chronische myeloische Leukämie [CML] und unklassifizierbare myeloproliferative Neoplasien). In seltenen Fällen kann auch ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder ein MDS/MPN-Overlap-Syndrom wie z. B. ein MDS/MPN-RS-T (myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose) abgegrenzt werden.

Symptome und Klinik

Die klinischen Bilder der ET und PV sind einander ähnlich, auch wenn manche Symptome (z. B. aquagener Pruritus bei PV) bei einer der beiden Erkrankungen häufiger vorkommt. Am häufigsten sind Mikrozirkulationsstörungen, wie akrale Parästhesien, zerebrale vasomotorische Symptome wie Kopfschmerzen, migräneartige Beschwerden, transitorische ischämische Attacken (TIA), Benommenheit, Schwindel, Seh- oder Hörstörungen.

» Relativ typisch für ET und PV ist die Erythromelalgie, eine schmerzhafte Rötung der Hände und Füße

Relativ typisch ist die sog. Erythromelalgie, eine schmerzhafte Rötung der Hände und Füße (welche meist sehr gut auf eine Therapie mit Acetylsalicylsäure [ASS] anspricht). Sehr häufig sind Allgemeinsymptome wie Fatigue und Leistungsschwäche. Besonders problematisch sind die venösen und arteriellen thromboembolischen Komplikationen, die häufig an atypischen Lokalisationen auftreten: Pfortader-, Milzvenen- oder Mesenterialvenenthrombosen oder ein Budd-Chiari-Syndrom. Andere „ungewöhnliche“ Thrombosen sind Zerebralsinusvenen- oder Nierenvenenthrombosen bzw. ein Paget-von-Schrötter-Syndrom. Auch tiefe Beinvenenthrombosen mit oder ohne Lungenarterienembolie können auftreten. Mögliche arterielle Thrombosen sind Verschlüsse von Koronararterien, Hirnarterien oder peripheren Arterien.

Hier steht eine Anzeige.



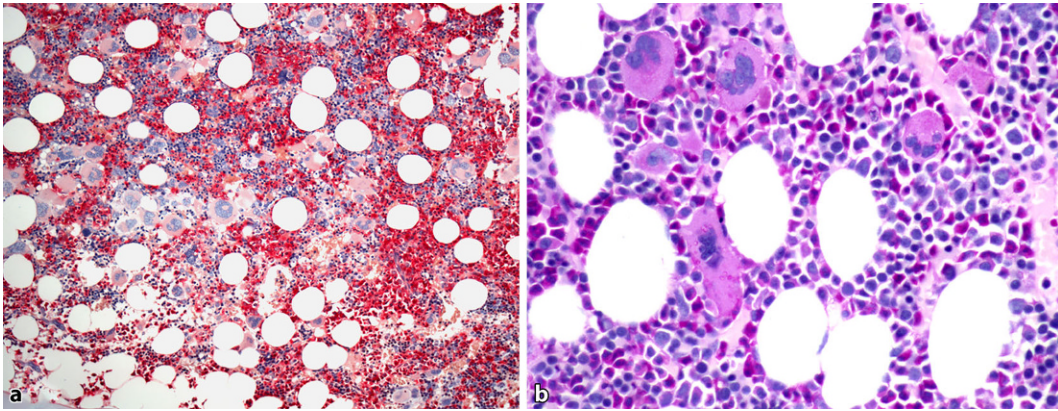


Abb. 2 ◀ Knochenmarkshistologie einer Polycythaemia vera (PV). **a** Hyperzelluläres Knochenmark mit trilinearer Proliferation (Panmyelose). **b** Megakaryozyten mit auffälliger Größenvariabilität (Pleomorphie) ohne Reifungsstörung. **a** Naphthol-AS-D-Chloracetatesterase (CAE)-Färbung, **b** PAS (Periodic-Acid-Schiff)-Färbung

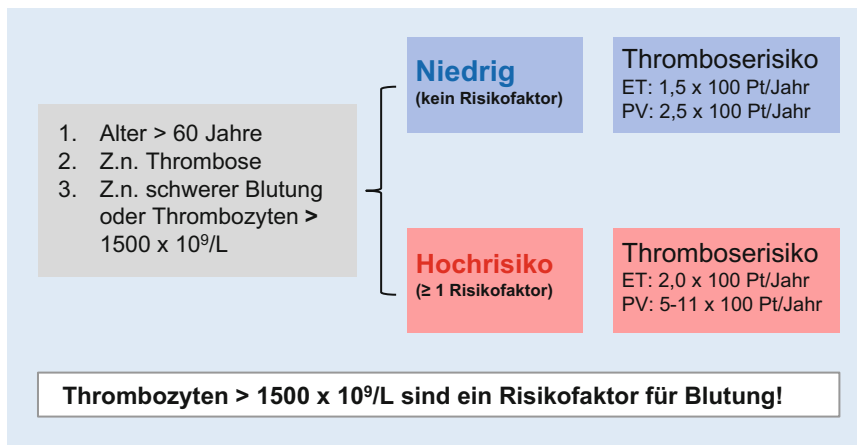


Abb. 3 ▲ Risikostratifizierung bei essenzieller Thrombozythämie (ET) und Polycythaemia vera (PV) nach Alter > 60 Jahren und Thrombose- bzw. Blutungsrisiko. Bei Vorliegen eines der gesicherten Risikofaktoren (thromboembolische Komplikationen oder schwere Blutungen, Alter über 60 Jahre oder Thrombozytenzahlen über 1500 x 10⁹/l [Risikofaktor nur für Blutungskomplikationen]): Hoch-Risiko-ET oder -PV

Paradoxerweise kommt es aber auch gehäuft zu Blutungen. Meist handelt es sich hier um geringgradige Blutungen, wie Hämatomneigung und verlängerte Blutungszeit nach Verletzungen. Bei sehr hohen Thrombozytenzahlen und insbesondere in Verbindung mit operativen Eingriffen oder bei gleichzeitiger Gabe von blutungsfördernden Medikamenten (wie z. B. nichtsteroidalen Antiphlogistika) können jedoch auch schwere Blutungen auftreten. Hintergrund dieser Blutungsneigung ist meist ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom, das üblicherweise bei Thrombozytenzahlen über 1000 x 10⁹/l klinisch relevant wird.

Risikostratifizierung

Die Risikostratifizierung erfolgt bei der ET und PV sowohl nach Alter als auch nach Thrombose- bzw. Blutungsrisiko (▣ Abb. 3;

[4, 5]). Gesicherte Risikofaktoren sind dabei bereits stattgehabte thromboembolische Komplikationen oder schwere Blutungen, Alter über 60 Jahre oder Thrombozytenzahlen über 1500 x 10⁹/l (Risikofaktor nur für Blutungskomplikationen). Weitere, allerdings weniger gesicherte Risikofaktoren sind: kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie oder Nikotinabusus), das Vorliegen einer *JAK2*-Mutation oder eine Leukozytose > 11 x 10⁹/l. Bei der ET wird noch eine sog. intermediäre Risikogruppe definiert: 1. Alter < 60 Jahre und Thrombozytenzahl < 1500 x 10⁹/l und 2. asymptomatisch oder allenfalls leichtgradige Mikrozirkulationsstörungen, aber Vorliegen kardiovaskulärer und/oder thrombophiler Risikofaktoren [19, 20].

Behandlungsziele und allgemeine Maßnahmen

Die Haupttherapieziele bei der ET und PV sind:

- Verbesserung der Symptome, v. a. der Mikrozirkulationsstörungen,
- Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Komplikationen,
- Verhinderung von schweren Blutungen.

Weitere Behandlungsziele sind die Verhinderung von Spätkomplikationen, wie z. B. die Entwicklung einer sekundären Fibrose, einer Myelodysplasie oder einer akuten Leukämie.

» Neben der spezifischen Behandlung sind bei ET und PV auch allgemeine Maßnahmen von Bedeutung

Neben der spezifischen Behandlung sind bei ET und PV auch allgemeine Maßnahmen von Bedeutung: So wirkt sich beispielsweise ein Nikotinabusus ungünstig auf die Krankheitssituation und Entwicklung aus und ist daher abzustellen. Regelmäßige Bewegung, Gewichtsnormalisierung und die effektive Behandlung und Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen oder Stoffwechselerkrankungen (Diabetes, Hypercholesterinämie) sind weitere sinnvolle Gesundheitsmaßnahmen.

Therapie der essenziellen Thrombozythämie

ET-Patienten mit einem Niedrigrisikoprofil sollten aufgrund der relativ guten Prog-

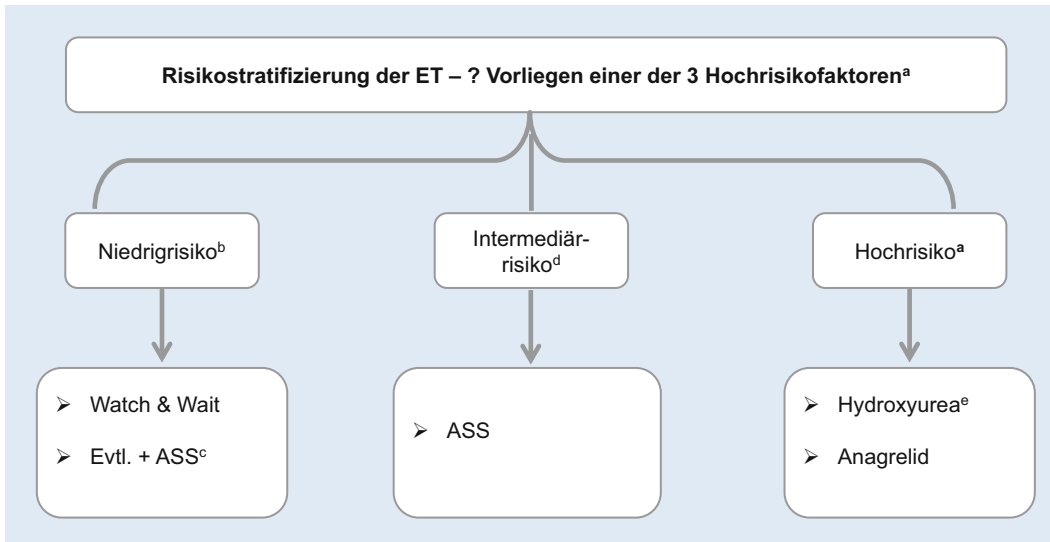


Abb. 4 ◀ Therapie der essenziellen Thrombozythämie (ET). ^aAlter ≥ 60 Jahre oder ET-bedingte Thrombosen/schwere Blutungen oder Thrombozyten $> 1500 \times 10^9/l$. ^bKeiner der Hochrisikofaktoren vorliegend. ^cASS (Acetylsalicylsäure) bei JAK2-Mutation oder bei Mikrozirkulationsstörungen. ^dVorliegen kardiovaskulärer oder thrombotischer Risikofaktoren. ^eHydroxyurea + ASS bei Patienten ≥ 60 Jahre und/oder Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren

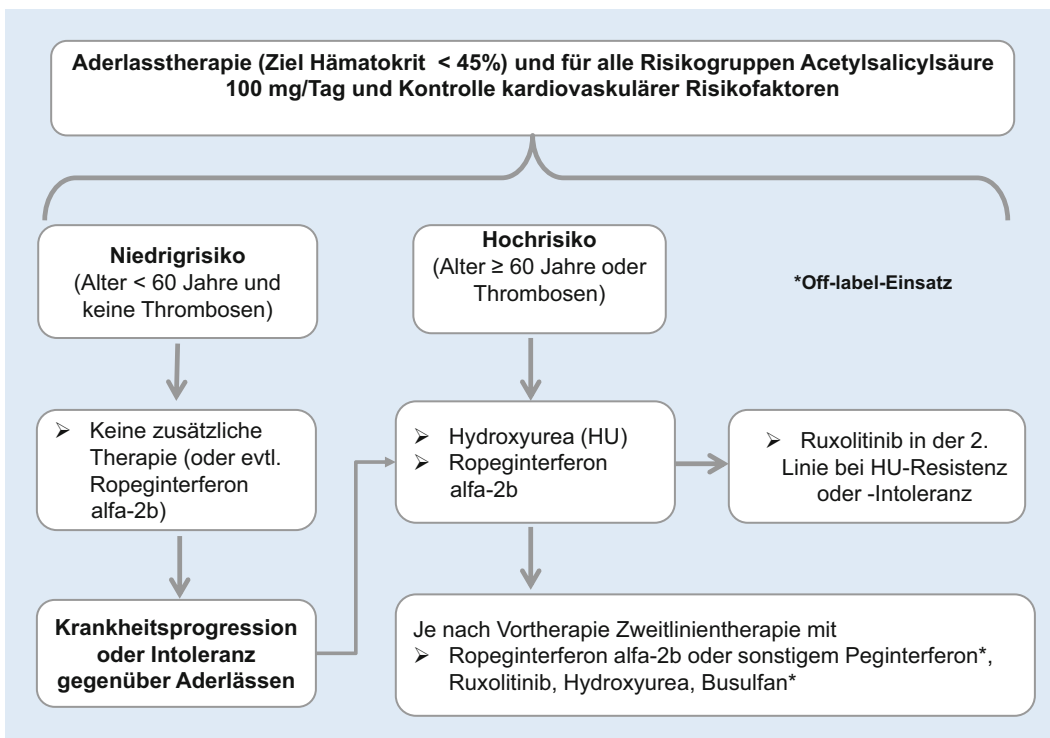


Abb. 5 ◀ Therapie der Polycythaemia vera (PV)

nose einer Watch-and-Wait-Strategie durchgeführt werden (■ **Abb. 4**; [4, 5, 19]). Im Gegensatz zur PV besteht bei der ET kein gesicherter Stellenwert von niedrig dosierter ASS in der Primärprophylaxe thromboembolischer Komplikationen. Die Indikation zu ASS ist allerdings bei vorliegenden Mikrozirkulationsstörungen, kardiovaskulären Risikofaktoren und bei Intermediärrisiko-ET gegeben. Die ASS-Dosierung liegt meist bei 100 mg/Tag. Vorsicht ist bei der Anwendung von ASS geboten bei hohen Thrombozytenzahlen (über

$1000 \times 10^9/l$), Blutungen, Neigung zu Gastritis oder bei Magen- bzw. Duodenalulzera. Wenn die von-Willebrand-Faktor(vWF)-Aktivität einen Wert von 30% unterschreitet, sollte ASS ebenfalls nicht eingenommen werden.

Hochrisiko-ET-Patienten erhalten eine zytoreduktive Therapie mit folgenden Medikamenten:

Hydroxyurea (HU). Erstlinientherapie für ältere Patienten, Anfangsdosis von 10–15 mg/kg, Maximaldosis von 2 g/Tag.

Limitierend können Hauttoxizität, eine therapieinduzierte Anämie und/oder eine Leukozytopenie sein. Ein mögliches leukämogenes Potenzial konnte bisher weder eindeutig belegt noch widerlegt werden.

Anagrelid. Eher bei jüngeren Patienten. Anfangsdosis 0,5 mg 1-0-1 pro Tag, nach einer Woche kann die Dosis auf individueller Basis titriert werden, um die geringste wirksame Dosis zu erreichen, Dosiserhöhung darf in keiner Woche

0,5 mg/Tag überschreiten, empfohlene maximale Einzeldosis 2,5 mg. Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Palpitationen, Diarrhöen), Cave: erhöhte Blutungsneigung unter ASS + Anagrelid.

Eine zytoreduktive Therapie mit (meist pegyliertem) Interferon-alpha ist bei der ET ebenfalls wirksam und wird empfohlen [4, 5, 19]. Allerdings ist Interferon-alpha nicht offiziell für die Indikation ET zugelassen und muss daher individuell bei der Krankenkasse beantragt werden.

Therapie der Polycythaemia vera

Eine Watch-and-Wait-Strategie ohne jedwede Therapie wird, anders als bei der ET, bei der PV nicht empfohlen. Alle PV-Patienten erhalten zunächst eine Aderlasstherapie und grundsätzlich niedrig dosierte ASS zur Primärprophylaxe (Abb. 5; [4, 5, 21]). Das Ziel der Aderlasstherapie ist ein Hämatokritwert < 45%.

» Der bei der Aderlasstherapie der PV eintretende Eisenmangel ist erwünscht

Der bei der Aderlasstherapie eintretende Eisenmangel ist erwünscht und sollte daher nicht substituiert werden. Bei längerer Dauer und zunehmender Frequenz der Aderlasstherapie (> 6 Aderlässe pro Jahr) begrenzen allerdings der Eisenmangel und die klinischen Konsequenzen die Anwendbarkeit dieser Therapieform.

Eine zytoreduktive Therapie wird bei PV bei Hochrisikopatienten oder bei Niedrigrisikopatienten mit deutlicher Krankheitsprogression im Verlauf empfohlen. Zu Letzterer gehören die Progression der Myeloproliferation (progrediente Splenomegalie, Thrombozytenanstieg über $1000 \times 10^9/l$, Leukozytenanstieg über $15 \times 10^9/l$), ein steigendes Risiko für Thromboembolien oder Blutungen und anderweitig nicht kontrollierbare belastende klinische Symptome. Außerdem zählt eine häufige bzw. zunehmende Aderlassfrequenz ebenfalls zu den Kriterien einer deutlichen Krankheitsprogression bei Niedrigrisiko-PV-Patienten. Neben Hydroxyurea sind folgende zytoreduktive Therapie bei der PV zugelassen:

Ropeginterferon alfa-2b. Erstlinientherapie für PV ohne symptomatische Splenomegalie, pegylierte Form mit längerer Wirkdauer und einer s.c.-Applikation alle 2 Wochen. Die besondere Bedeutung dieser Therapie ist neben dem Erreichen von hämatologischen Remissionen auch in vielen Fällen die deutliche Reduktion der JAK2-Allel-Last im Sinne einer molekularen Remission. Auch die PV-bedingten Symptome werden durch die Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b besser als mit einer reinen Aderlass- oder Hydroxyurea-Therapie kontrolliert [22]. Neueste Beobachtungen legen daher zunehmend einen möglichst frühzeitigen Einsatz von Ropeginterferon alfa-2b auch bei symptomatischen Niedrigrisiko-PV-Patienten nahe [23]. Der vollständige Wirkungseintritt von Ropeginterferon alfa-2b ist oft verzögert und setzt erst nach Monaten ein. Der Eintritt einer molekularen Remission kann auch mehrere Jahre benötigen. Der Therapiebeginn wird mit niedrigen Dosierungen (50–100 µg alle 2 Wochen) empfohlen, um Nebenwirkungen gering zu halten.

Ruxolitinib (JAK1/JAK2-Inhibitor). Als orale Zweitlinientherapie der PV bei Intoleranz oder Resistenz auf Hydroxyurea zugelassen, Anfangsdosis 2×10 mg/Tag, gute Kontrolle von Symptomen (v. a. Pruritus, Gewichtsverlust, Nachtschweiß) und gute Kontrolle der Myeloproliferation, insbesondere von Hämatokrit und Splenomegalie [24, 25]. Schneller Wirkungseintritt und gute Verträglichkeit. Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, vermehrt Herpes zoster und Infektionen der oberen Luftwege und Harnwegsinfekte.

Vor allem bei älteren Patienten wird gelegentlich Busulfan als Ausweichtherapie eingesetzt, wenn keine weiteren Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Fazit für die Praxis

- Die differenzialdiagnostische Abklärung einer Thrombozytose oder Erythrozytose ist klinisch häufig und relevant.
- Meist liegen sekundäre Ursachen zugrunde.
- Wird die wesentlich seltenere Diagnose einer Essenziellen Thrombozythämie (ET) oder einer Polycythaemia vera (PV) ge-

stellt, stehen heute spezifische und moderne Therapien zur Verfügung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Martin Griesshammer

Johannes Wesling Universitätsklinik Minden, Universitätsklinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Palliativmedizin, UKRUB, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
Hans-Nolte-Str. 1, 32429 Minden, Deutschland
martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Griesshammer, H.M. Kvasnicka und S. Koschmieder geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Abu-Zeinah G, Silver RT, Abu-Zeinah K, Scandura JM (2022) Normal life expectancy for polycythemia vera (PV) patients is possible. *Leukemia* 36(2):569–572
2. Hultcrantz M, Kristinsson SY, Andersson TM, Landgren O, Eloranta S, Derolf AR et al (2012) Patterns of survival among patients with myeloproliferative neoplasms diagnosed in Sweden from 1973 to 2008: a population-based study. *J Clin Oncol* 30(24):2995–3001
3. Ahlstrand E, Samuelsson J, Lindgren M, Pettersson H, Liljeholm M, Ravn-Landtblom A et al (2020) Highly reduced survival in essential thrombocythemia and polycythemia vera patients with vascular complications during follow-up. *Eur J Haematol* 104(3):271–278
4. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M et al (2011) Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 29(6):761–770
5. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R et al (2018) Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 32(5):1057–1069
6. Gruppo Italiano Studio Policitemia (1995) Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 123(9):656–664
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al (2016) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127(20):2391–2405
8. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolym-

Hier steht eine Anzeige.



- phoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 36(7):1703–1719
9. Hultcrantz M, Ravn Landtblom A, Andreasson B, Samuelsson J, Dickman PW, Kristinsson SY et al (2020) Incidence of myeloproliferative neoplasms—trends by subgroup and age in a population-based study in Sweden. *J Intern Med* 287(4):448–454
 10. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA (2014) Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 92(4):289–297
 11. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C et al (2005) A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 434(7037):1144–1148
 12. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ et al (2005) Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 7(4):387–397
 13. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S et al (2005) Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 365(9464):1054–1061
 14. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR et al (2005) A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 352(17):1779–1790
 15. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M et al (2006) MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med* 3(7):e270
 16. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC et al (2013) Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 369(25):2391–2405
 17. Klampff T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic J et al (2013) Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 369(25):2379–2390
 18. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, Wedge DC, Angelopoulos N, Cantrill R et al (2018) Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 379(15):1416–1430
 19. Petrides PEB GM, Döhner K, Gisslinger H, Griesshammer M, Koschmieder S, Schwaab J, Lengfelder E (2021) onkopedia-Leitlinie ET: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Internistische Onkologie (DGHO). Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>
 20. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, Rumi E, Carobbio A, Gisslinger H et al (2012) A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 120(6):1197–1201
 21. Lengfelder EB GM, Döhner K, Ernst T, Gisslinger H, Griesshammer M, Koschmieder S, Petrides PE (2021) onkopedia-Leitlinie PV: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Internistische Onkologie (DGHO). Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>
 22. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M et al (2020) Ropoginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol* 7(3):e196–e208
 23. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, Masciulli A, Carobbio A, Ferrari A et al (2021) Ropoginterferon

Essential thrombocythemia and polycythemia vera

Background: Essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV) belong to the group of myeloproliferative neoplasms (MPN). Due to improved molecular and pathological diagnostics, both diseases are increasingly diagnosed and even in younger patients nowadays. Prognosis is determined by arterial and venous thromboembolic complications and, in the late stage, by the occurrence of secondary myelofibrosis or acute myeloid leukemia.

Aim: In addition to background information on the etiology and pathogenesis of both diseases, the current diagnosis according to the World Health Organization (WHO), clinical presentation, risk stratification, and therapy will be discussed.

Materials and methods: This work is based on a selective literature search in the PubMed database on the topic of MPN, ET, and PV.

Results and conclusion: In clinical practice, the differential diagnosis of thrombocytosis or polyglobulia is frequent and important. Today, ET or PV can be distinguished from secondary thrombocytosis or erythrocytosis on the basis of the WHO criteria. Here, the clinical as well as molecular diagnostics and bone marrow histology play a special role. If the rarer diagnosis of ET or PV is present, subsequent risk stratification is essential in order to identify patients who require cytoreductive therapy in addition to standard measures (acetylsalicylic acid, phlebotomy). Alongside the previously established drugs hydroxyurea and anagrelide, modern approaches with interferon alpha or the Janus kinase (JAK) inhibitor ruxolitinib are of particular importance.

Keywords

Thromboembolism · Leukemia · Hydroxyurea · Interferons · Janus kinases

alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 8(3):e175–e184

24. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T et al (2017) Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol* 18(1):88–99
25. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F et al (2015) Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 372(5):426–435