

ÜBERSICHTSARBEIT

Angeborene und erworbene Polyzythämien

Fabian P. Siegel, Petro E. Petrides

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Polyzythämien sind gekennzeichnet durch eine Vermehrung der Erythrozyten. Wegen routinemäßig durchgeführter Blutbildanalysen fallen sie auch in nicht-hämatologischen Praxen auf. Die Polycythaemia vera (PV) hat als erworbene Stammzellerkrankung eine Sonderstellung.

Methoden: Überblick auf der Basis klinischer Studien, einer selektiven Literaturrecherche und eigener Erfahrungen.

Ergebnisse und Diskussion: Das in den Nieren gebildete Erythropoietin und sein Rezeptorsystem im Knochenmark sind von elementarer Bedeutung für die Polyzythämien. Die angeborenen Polyzythämien sind durch Erythropoietin-Rezeptor-Mutationen, Hämoglobin-Varianten, 2,3-Bisphospho-Glyceratmutase-Mangel sowie durch eine gestörte renale Sauerstoffmessung bedingt. Die erworbenen Polyzythämien können Folge einer Hypoxie bei Höhengaufenthalt sein, durch erworbene Mutationen im Erythropoietin-Rezeptor-Signalsystem (JAK2-Mutation) entstehen oder stehen im Zusammenhang mit Lungen- oder Nierenfunktionsstörungen. Eine artifizielle Erythrozytose wird von Sportlern durch Doping induziert. Die Differenzialdiagnose erfolgt durch Erythropoietin-Bestimmung, JAK2-Mutationsanalyse und gegebenenfalls Hämoglobin-Elektrophorese. Nur die PV verlangt aufgrund des thromboembolischen Risikos eine direkte therapeutische Intervention. Im deutschsprachigen Raum werden dringend epidemiologische Studien benötigt.

Dtsch Arztebl 2008; 105(4): 62–8
DOI: 10.3238/arztebl.2008.0062

Schlüsselwörter: Polycythaemia vera, JAK2-Mutation, Erythropoietin, Doping, aquagener Pruritus

Bei den olympischen Winterspielen 2006 hatte Evi Sachenbacher-Stehle in einer Doping-Probe einen erhöhten Hämoglobinwert von 16,4 g/dL und wurde deshalb für 5 Tage gesperrt. Im Sommer 2006 waren im Vorfeld der Tour de France mehr als 50 Radrennsportler in den Skandal um den Teamarzt Fuentes verwickelt (1). Man fand eingelagerte Blutkonserven zur künstlichen Erhöhung des Hämatokrits sowie Hinweise auf Erythropoietin-Bestellungen. Dass Erythropoietin-Doping im Radsport normal ist, bestätigte vor Kurzem der Radprofi Jörg Jaschke (1). Der Hämatokrit steht für die Manipulation im Ausdauersport: er kann legal durch Höhenttraining oder illegal mit Erythropoietin (EPO), Androgenen und Eigenbluttransfusionen gesteigert werden. Aber nicht jeder erhöhte Hämatokrit ist auf ein Höhenttraining oder ein Doping zurückzuführen. Bei dem finnischen Skilangläufer Eero Mäntyranta waren seit der Jugend hohe Hämoglobinwerte von über 20 g/dL (Hämatokrit über 60 %) bekannt. Untersuchungen des mehrfachen Olympiasiegers zeigten eine erhöhte Empfindlichkeit der Erythrozytenvorstufen im Knochenmark auf Erythropoietin. Ursächlich ist eine vererbare Punktmutation im Erythropoietin-Rezeptor-Gen, die zu einer Daueraktivierung des EPO-Rezeptor-Systems und damit zur Erythrozytose führt. Im Gegensatz zu angeborenen Erythrozytoseformen ist die häufigste Form, die Polycythaemia vera (PV), erworben. Obwohl der Begriff Polyzythämie ursprünglich „zu viele“ Zellen im peripheren Blut benannte, wird er heute synonym zur Erythrozytose verwandt. Bei der Polycythaemia vera (PV) ist nicht der Erythropoietin-Rezeptor, sondern die mit ihm verbundene Signalkaskade verändert. Grundsätzlich kann man zwischen den selteneren angeborenen und den häufigeren erworbenen Polyzythämien unterscheiden. Anhand einer selektiven Literaturrecherche und den eigenen Erfahrungen der Autoren wird im Folgenden ein Überblick über die Polyzythämien gegeben.

Angeborene Polyzythämien

Bestimmte Mutationen im Bereich der α - beziehungsweise β -Ketten des Hämoglobins können zu Hochaffinitäts-Hämoglobinen führen, die Sauerstoff im peripheren Gewebe in verringertem Maße freisetzen. So liegt bei einem O_2 -Partialdruck von 20 mm Hg im Kapillarbereich 35 % Oxyhämoglobin vor, wohingegen zum Beispiel beim Hochaffinitäts-Hämoglobin Johnstown noch 60 % oxygeniert sind (Grafik 1). Die dadurch verursachte Verringerung der Sauerstoffabgabe im peripheren Gewebe führt zu einer kompensatorischen Erhöhung der Hämoglobin-Konzentration. Daneben kann

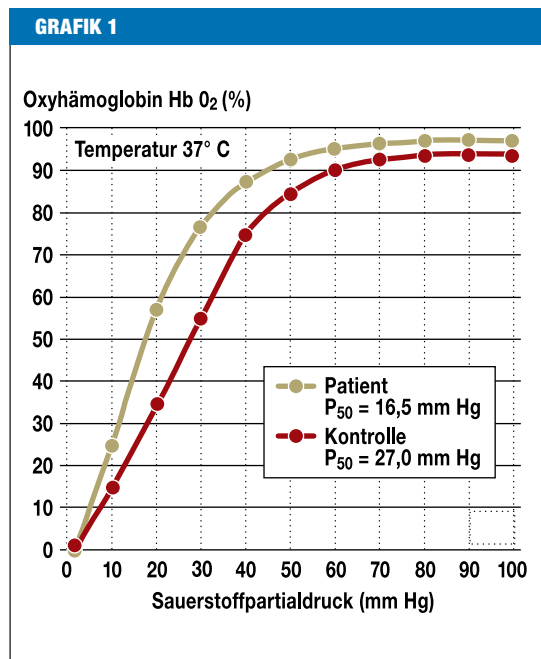
auch eine Erniedrigung des intraerythrozytären 2,3-Bisphosphoglyceratspiegels durch 2,3-Bisphosphoglyceratmutase-Mangel zu einer erhöhten Sauerstoffaffinität des Hämoglobins führen.

Angeborene Erythropoietin(EPO)-Rezeptor-Mutationen führen zu einer Verkürzung des intrazellulären Anteils des Rezeptorproteins (2). Dadurch können negative Regulatoren nicht mehr binden, sodass es zu einer konstitutiven Aktivierung des Rezeptors kommt. Im Gegensatz zur PV haben die Betroffenen kein erhöhtes Risiko für Thrombosen und Blutungen, was dafür spricht, dass die Erythrozytose nicht alleine dafür verantwortlich ist.

Zunächst im Osten Russlands und später auch in Mitteleuropa fand man eine besondere Form der erblichen Polyzythämie. Ihr liegt eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation im Von-Hippel-Lindau(VHL)-Gen zugrunde. Das VHL-Protein reguliert in den peritubulären Fibroblasten der Niere den Abbau des Hypoxie-induzierbaren-Faktors (HIF1) (Grafik 2). Dieser besteht aus 2 Untereinheiten α und β und vermittelt die Sauerstoffmessung in den Nieren. In Gegenwart von Sauerstoff werden die α -Ketten unter Beteiligung des VHL-Genproduktes abgebaut (3). Durch eine homozygote Mutation des VHL-Gens entsteht ein VHL-Protein mit reduzierter Aktivität, sodass die α -Ketten auch bei Normoxämie nicht abgebaut werden. Die dadurch hervorgerufene Erhöhung der Erythropoietin-Ausschüttung führt zu einem deutlichen Anstieg des Hämoglobinwertes. Bei den Betroffenen treten Thrombosen und Blutungen gehäuft auf. Therapeutische Aderlässe reduzieren die Komplikationsrate nicht. Dies weist auf andere Ursachen, wie zum Beispiel die beobachtete vermehrte Produktion des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), die ebenfalls durch HIF reguliert wird, hin (3).

Verschiedene, mit Zyanose einhergehende Herzfehler (zum Beispiel Septumdefekte, Links-Rechts-Shunt) führen zu chronischer Hypoxämie und damit über eine Erythropoietin-Erhöhung zu einer kompensatorischen Erythrozytose. Diese sekundären Polyzythämien sind eine physiologische Antwort auf die entstehende Gewebshypoxie. Deshalb ist ein Aderlass nur in Ausnahmefällen indiziert (4).

Regelkreis der Erythropoese durch Erythropoietin: durch vermindertes Sauerstoffangebot wird in den Nieren vermindert Sauerstoff registriert; durch die Hypoxie wird der Abbau von HIF- α gehemmt. Diese Hemmung erfolgt durch Hydroxylierung von HIF- α in den peritubulären Fibroblasten durch eine sauerstoffabhängige Prolinhydroxylase. Das hydroxylierte HIF- α wird in Bindung an das VHL-Protein abgebaut. Dadurch wird mehr Erythropoietin produziert, das im Knochenmark zur verstärkten Erythrozytenproduktion führt. Dasselbe kann durch exogene Erythropoietin-Zufuhr erreicht werden. Über das entstehende negative Feedback wird das System reguliert (PHD, Prolinhydroxylase; HIF, Hypoxie induzierbarer Faktor; VHL, von Hippel-Lindau).



Sauerstoffbindungskurve des Hochaffinitäts-Hämoglobins Johnstowns im Vergleich zum Hämoglobinmolekül einer Kontrollperson; P₅₀ = Druck, bei dem 50 % des Hämoglobins mit Sauerstoff beladen ist

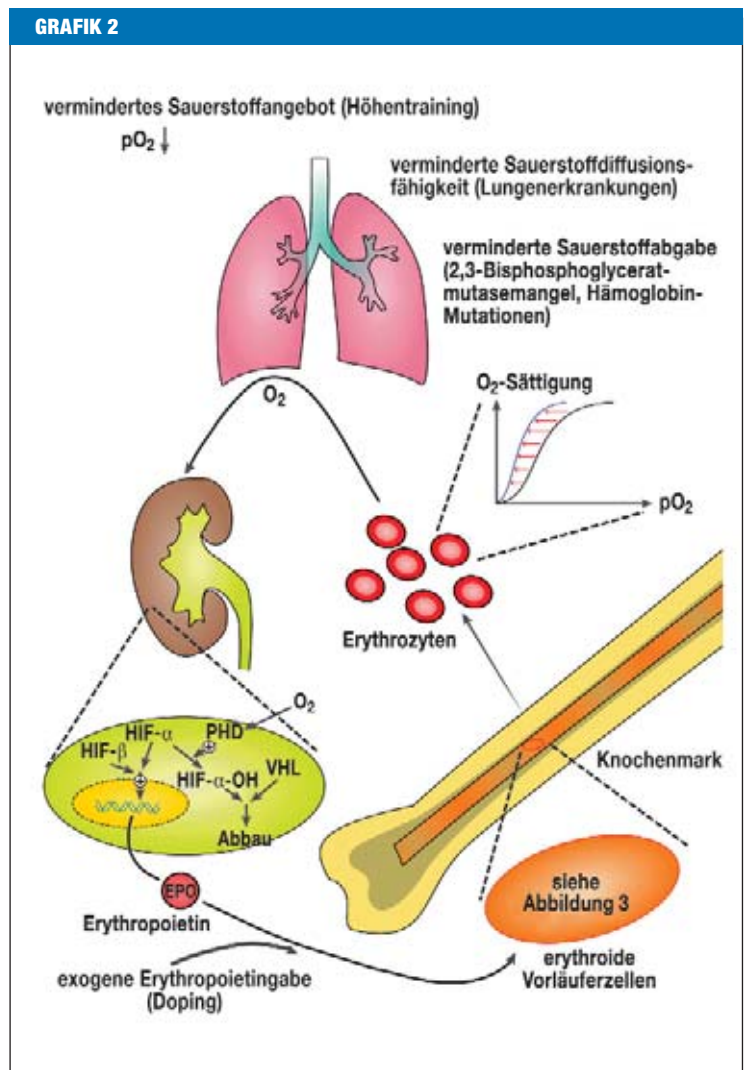


TABELLE 1

Thromboembolische und Blutungskomplikationen bei 1 638 Patienten mit Polycythaemia vera (25)

Typ	Häufigkeit (%)
Arterielle Thrombosen	28,7
● Transitorisch Ischämische Attacke	10,3
● Akuter Myokardinfarkt	8,9
● Apoplex	8,9
● Peripher	5,5
Venöse Thrombosen	13,7
● Tiefe Venenthrombose	8,2
● Oberflächliche Thrombophlebitis	6,1
● Lungenembolie	2,4
Erythromelalgie (schmerzhafte Rötung im Bereich der Hände oder Füße)	5,3
Claudicatio intermittens	4,7
Blutungen	8,1

Erworbene Polyzythämien

Durch Hypoxämie entstehende Polyzythämien

Eine reaktive Polyzythämie kann sich als physiologische Kompensationsreaktion auch bei langanhaltenden hypoxischen Zuständen entwickeln, so zum Beispiel bei der Raucherpolyzythämie, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder der Schlafapnoe. Während bei der Schlafapnoe im Allgemeinen keine Erythropoietin-Erhöhung beobachtet wird, ist dies bei der COPD bei einem Absinken des Sauerstoffpartialdrucks unter 67 mmHg der Fall. Von Ausdauersportlern wird dies im sogenannten Höhenttraining ausgenutzt.

Nicht durch Hypoxämie entstehende Polyzythämien

Verschiedene Nierenfunktionsstörungen können auch ohne hypoxische Stimuli zu einer Erythrozytose führen. Beispiele hierfür sind der Wilms-Tumor, polyzystische Nieren, Nierenzellkarzinome und die Posttransplantationserythrozytose. Die Gabe von Erythropoietin, beispielsweise zur Behandlung der Tumor- oder renalen

Anämie, führt zu einem Erythrozytenanstieg. Auf welchen Wert das Hämoglobin angehoben werden soll, wird derzeit diskutiert, weil eine zu starke Stimulierung in einzelnen Studien eine sinkende Überlebensrate zeigte (5).

Durch Mutation einer Stammzelle des Knochenmarks entstehende Polyzythämien

Am häufigsten ist die Polycythaemia vera. Sie zählt zusammen mit der primären Thrombozythämie (6) und der primären Myelofibrose zu den philadelphia-chromosomenegativen chronisch myeloproliferativen Erkrankungen. Es kommt zu einer Vermehrung der Erythrozyten und teilweise auch der Granulozyten und/oder Thrombozyten. Die daraus resultierende Steigerung des Hämatokrits erhöht das Risiko für thromboembolische Komplikationen, die im gesamten Gefäßsystem auftreten können (Tabelle 1). Nach den neuesten Erkenntnissen wird das Thromboserisiko durch JAK2-induzierte Veränderungen (einer krankheitsassoziierten Mutation) von Oberflächenproteinen der PV-Erythrozyten begünstigt (7). Daneben können funktionell veränderte Thrombozyten zu Blutungen und Thrombosen führen (8). Klinisch fallen bei über der Hälfte der Patienten eine Milzvergrößerung (9) und der häufig stark belastende aquagene Pruritus, das heißt ein durch Wasserkontakt hervorgerufener Juckreiz (10) (Tabelle 2) sowie eine Reihe von unspezifischen Symptomen (Kasten 1) auf. In Schweden beträgt die Inzidenz der PV 2,8 pro 100 000 Einwohner (11). In Deutschland liegen bedauerlicherweise keine epidemiologischen Daten vor. Bei Übertragung dieser Werte muss man daher von etwa 2 200 Neuerkrankungen im Jahr ausgehen. Sie wird im Allgemeinen nach dem 60. Lebensjahr diagnostiziert, über die auslösenden Mutagene ist nichts bekannt. Langzeitriskien der Erkrankung sind der Übergang in eine akute Leukämie oder postpolyzythämische Myelofibrose (12). Das Leukämierisiko beträgt im Mittel 7,4 %. Dabei steigt das Risiko von 2,4 % (bei Aderlass, Anagrelid, Interferon- α) auf 16,7 % bei Therapie mit mindestens 2 zytotoxischen Medikamenten.

Pathogenese der PV

Erythrozytenvorläufer des Knochenmarks von Patienten mit PV proliferieren in vitro spontan ohne Zusatz von Erythropoietin. Gleichzeitig ist der EPO-Spiegel bei den meisten Patienten erniedrigt. Dies spricht für erworbene Mutationen im Bereich des Erythropoietin-Rezeptors beziehungsweise der dazugehörigen Signalkaskadengene.

Im Jahre 2005 wurde unabhängig voneinander von 5 Forschergruppen die JAK2^{V617F}-Mutation in Exon 14 des JAK2-Gens entdeckt (14). Die JAK2 (Januskinase 2) ist eine zytoplasmatische Tyrosinkinase, die an der Signaltransduktion verschiedener Zytokine (unter anderem am EPO-Rezeptor) beteiligt ist. Die Mutation verstärkt die Aktivität der JAK2 und führt damit zu EPO-unabhängigem Wachstum (Grafik 3). Diese Mutation ist erworben, weil sie nicht in der Keimbahn nachweisbar ist. Da Erythrozyten keinen Zellkern mehr besitzen, erfolgt der Nachweis dieser JAK2^{V617F}-Mutation im peripheren Blut über Granulozyten-DNA.

TABELLE 2

Komplikationen der Polycythaemia vera

Komplikation	Ursache
Thrombose	erhöhter Hämatokrit
Hämorrhagie	Thrombozytenfunktionsstörung
Hepato-/Splenomegalie	erhöhte Zellproduktion oder extramedulläre Hämatopoese
Aquagener Pruritus	Entzündungsmediatoren und/oder erhöhter Hämatokrit
Hyperurikämie, Gicht, Nierensteine	erhöhter Zellumsatz
Erythromelalgie oder Sehstörungen	Thrombozythämie und/oder Thrombozytenfunktionsstörung
Myelofibrose	Reaktion auf den neoplastischen Klon
Akute Leukämie	iatrogen oder klonale Evolution

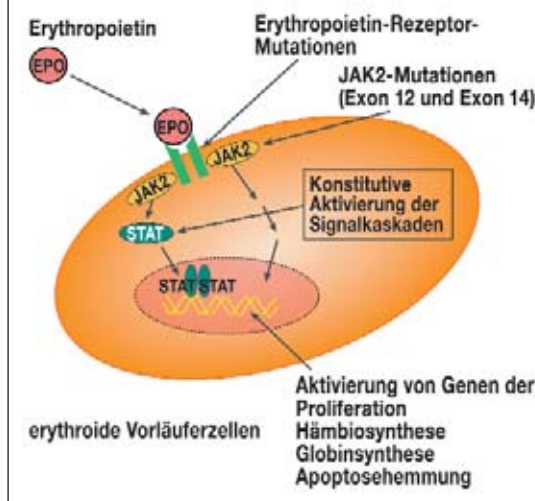
KASTEN 1

Unspezifische Symptome

- Kopfschmerzen
- Schwäche
- Schweißneigung
- Parästhesien
- Oberbauchbeschwerden
- Gewichtsverlust
- Benommenheit

Vereinfachte Darstellung der Erythropoietin-Rezeptor-Signalkaskade über STAT-abhängige und STAT-unabhängige Signalwege und ihre Konsequenzen (EPO, Erythropoietin; JAK2, Januskinase-2; STAT, Signaltransduktor und Aktivator der Transkription)

GRAFIK 3



95 % aller Patienten mit PV weisen diese Mutation auf, die Mehrzahl der Patienten ist homozygot. Bei der Suche nach Mutationen bei JAK2^{V617F}-negativen Patienten wurden kürzlich Veränderungen des JAK2-Gens im Exon 12 (Aminosäuren 537 bis 543) nachgewiesen. (Grafik 3). Im Gegensatz zur JAK2^{V617F}-Mutation, die auch bei Patienten mit primärer Thrombozythämie oder primärer Myelofibrose vorkommen kann, sind diese Mutationen jedoch für die PV spezifisch (Kasten 2). Patienten mit Exon-12-Mutationen haben höhere Erythrozyten-, aber niedrigere Leukozyten- und Thrombozytenwerte als Patienten mit der Exon-14-Mutation (15).

Da die Mutationen im Exon 12 beziehungsweise 14 des JAK2-Gens bei nahezu 100 % der Patienten mit PV auftreten, bietet sich die Mutationsanalyse als diagnostisches Kriterium an.

Differenzialdiagnose der Polyzythämie

Die Entdeckung der Mutationen in den Exons 12 und 14 der JAK2-Kinase hat die Diagnostik der Polyzythämien revolutioniert. Deshalb wird die WHO-Klassifikation der PV, die nur auf nicht-molekularen Grundlagen basiert, gegenwärtig revidiert und an dieser Stelle nicht näher besprochen.

Stattdessen wird ein diagnostischer Algorithmus vorgestellt (Grafik 4), der gegenwärtig in der Diskussion ist (16): Bei einem dauerhaft erhöhten Hämatokrit (52 % bei Männern, 48 % bei Frauen) mit normaler Sauerstoffsättigung erfolgen eine Erythropoietin-Bestimmung und eine JAK2^{V617F}-Mutationsanalyse. Ist die Mutation homozygot vorhanden und der Erythropoietin-Spiegel erniedrigt, ist die PV gesichert.

Ist die JAK2^{V617F}-Mutation nicht vorhanden und der EPO-Spiegel erniedrigt, sollte danach das Exon 12 auf Mutationen untersucht werden. Wird eine der Mutationen nachgewiesen, liegt ebenfalls eine PV vor.

Werden die JAK2-spezifischen Mutationen nicht nachgewiesen und ist der EPO-Spiegel normal oder erhöht, ist eine PV unwahrscheinlich. In diesem Fall soll-

te nach Tumoren, die zu einer EPO-Erhöhung führen können, gesucht und eine primäre Polyzythämie ausgeschlossen werden.

Nach unserer Auffassung ist das Auftreten eines aquagenen Pruritus bei Hämatokrit-Erhöhung ein deutlicher Hinweis auf eine PV, weil etwa 40 % aller PV-Patienten bereits vor beziehungsweise zum Zeitpunkt der Diagnose an wasserinduziertem Juckreiz leiden (10).

Therapie

Da die angeborenen Polyzythämien und die sekundäre Polyzythämie bei zyanotischen kongenitalen Herzerkrankungen selten hämatologische Behandlung erfordern, wird im Folgenden nur die Therapie der PV dargestellt. Ziel ist es, die PV-assoziierten potenziell lebensbedrohlichen thromboembolischen und Blutungskomplikationen sowie die auftretenden unspezifischen Symptome zu mindern.

Senkung der Komplikationsrate

Aderlass

Weil mit steigendem Hämatokrit die Blutviskosität und damit die Thrombosegefahr stark ansteigen, ist das Hauptziel die dauerhafte Absenkung des Hämatokrits auf < 45 % bei Männern und < 40 % bei Frauen. Häufig wird dieses Ziel wegen inkonsequenter Therapie jedoch nicht erreicht.

Dieses kann durch eine zytoreduktive Therapie mit Phosphor-32, Chlorambucil, Busulphan, Hydroxyharnstoff oder mit einem Aderlass erreicht werden. In der PVSG-01 Studie wurde gezeigt, dass die inzwischen obsoleete zytostatische Therapie mit Chlorambucil und Phosphor-32 zwar das Thromboserisiko stärker senkt als die Phlebotomie, aber mit einem deutlich höheren Leukämierisiko verbunden ist (17). Ob bei alleiniger Hydroxyharnstoff-Therapie ebenfalls die Leukämiewahrscheinlichkeit erhöht ist, wird derzeit diskutiert. Diese wichtige Frage kann nur durch Langzeitanalysen geklärt werden.

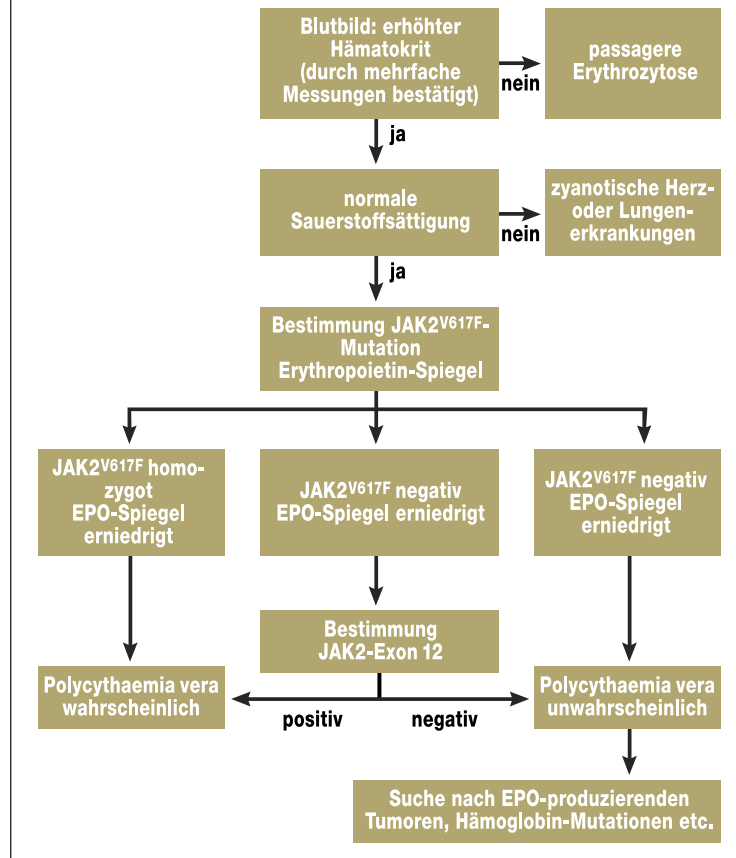
KASTEN 2

Die neu entdeckten JAK2-Mutationen

- JAK2^{F537-K539del}insL
- JAK2^{H538QK539L}
- JAK2^{N542-E543del}
- JAK2^{K539L}

Diagnostischer Algorithmus der Polyzythämien. Hierbei wird zunächst nach der häufigeren JAK2^{V617F}-Mutation gesucht und nur bei negativem Befund nach den selteneren neu entdeckten Mutationen im Exon 12.

GRAFIK 4



Der Aderlass, eine seit Hippokrates praktizierte Methode, ist die Therapie der ersten Wahl. Pro Aderlass werden 500 mL Blut in eine Vakuumflasche abgesaugt. Der Flüssigkeitsverlust kann durch orale oder gegebenenfalls auch intravenöse Zufuhr ausgeglichen werden. Wegen der Lebenszeit der Erythrozyten von 120 Tagen werden durch diese Maßnahme nur diese über einen längeren Zeitraum abgesenkt, Granulozyten und Thrombozyten werden aufgrund ihrer wesentlich kürzeren Lebensdauer von 8 Tagen schnell wieder regeneriert. Durch den Aderlass kann die Blutviskosität erfolgreich gesenkt werden, allerdings kann die Thrombozytenzahl durch Überkompensation vorübergehend leicht ansteigen (18). Das mit den Erythrozyten entfernte Eisen führt zu einem sekundären Eisenmangel, der die Erythropoese limitiert und zu Müdigkeit und Abnahme der Leistungsfähigkeit führen kann.

Antiaggregierende Therapie

Thrombozyten können bei PV-Patienten ebenfalls an der Entstehung von Thrombosen beteiligt sein. Nach den Ergebnissen der ECLAP-Studie (19) – einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 518 Patienten – haben Patienten, die täglich 50 bis 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) einnehmen ein gerin-

geres Thromboserisiko. Deshalb wird die tägliche Einnahme von 100 mg ASS empfohlen. Kritiker der Studie wenden ein, dass einzelne Patienten dieser Studie nur deshalb eine ASS-Therapie benötigten, weil ihr Hämatokrit nur unzureichend abgesenkt war (20). Da einzelne PV-Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, ist beim Einsatz von ASS auf etwaige Blutungskomplikationen zu achten.

Zytoreduktive Therapie

Eine medikamentöse Therapie ist erst dann indiziert, wenn eine ausreichende Hämokritsenkung durch einen Aderlass nicht erzielt werden kann oder eine thromboembolische Komplikation trotz niedrig dosierter ASS-Gabe bei normalisiertem Hämatokrit aufgetreten ist. Gründe hierfür können Leukozyten- und Thrombozytenerhöhungen sein. Weitere Indikationen sind eine zunehmende Milzvergrößerung oder ein aderlassrefraktärer wasserinduzierter Juckreiz. Bei einigen Patienten führt der durch regelmäßigen Aderlass erzeugte Eisenmangel zu Müdigkeit oder Konzentrationschwäche, sodass diese eine Umstellung von einer eisendepletierenden auf eine zytoreduktive Therapie wünschen.

Zur Behandlung sollen heute nur noch Hydroxycarbamid und Interferon- α verwendet werden: mit Hy-

TABELLE 3

Medikamentöse Behandlungsoptionen der Polycythaemia vera (PV)

Wirkstoff	Nebenwirkungen	Prospektive randomisierte Studien	Zulassung in Deutschland zur Behandlung der PV
Hydroxyharnstoff	Schleimhaut-Unverträglichkeit, Medikamentenfieber, Hauttumoren (spinozelluläres Karzinom), leukämogene Wirkung bisher nicht ausgeschlossen	Ja	Zugelassen
Interferon- α	Grippeähnliche Symptomatik, psychische Veränderungen bis hin zur Psychose	Nein	Nicht zugelassen
Anagrelid	Palpitationen, Durchfall	Nein	Nicht zugelassen

droxyharnstoff werden Erythrozyten, Granulozyten und Thrombozyten gesenkt (500 bis 2 500 mg täglich). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schleimhautirritationen und Hauttumoren (spinozelluläres Karzinom). Vereinzelt werden starke Oszillationen der Thrombozytenwerte beobachtet. Da eine leukämogene Wirkung bislang noch nicht ausgeschlossen werden konnte, ist bei der Langzeitanwendung (> 10 Jahre) Vorsicht geboten (21).

Konventionelles Interferon- α und pegyliertes Interferon- α (kovalent an einen Polyethylenrest gekoppeltes Interferon- α) verbinden hohe Wirksamkeit mit fehlendem leukämogenen und tumorogenen Risiko. In einer Dosierung zwischen 3×3 und 5×5 Mio. IE Interferon- α subkutan (beziehungsweise 40 μ g pegyliertes Interferon- α) pro Woche reduziert es Erythrozytose, Splenomegalie und Pruritus. Allerdings muss die Therapie wegen grippeähnlicher Symptome, Haarausfall und/oder psychiatrischer Störungen häufig abgebrochen werden (22).

Aufgrund der oralen Verfügbarkeit, der besseren Verträglichkeit, des geringen Preises und der Zulassung wird im Allgemeinen die Gabe von Hydroxyharnstoff gegenüber der von Interferon- α bevorzugt.

Steht die alleinige Senkung der Thrombozyten zur Diskussion, ist Anagrelid das Medikament der Wahl (mittlere Dosierung 2 mg täglich). Dieses Präparat wirkt selektiv auf Megakaryozyten und ist nicht leukämogen. Nebenwirkungen können Kopfschmerzen und Palpitationen sein (23), die im Allgemeinen nach 4 Wochen wieder abklingen. Unklar ist, ab welchem Thrombozytenwert eine Absenkung sinnvoll ist.

Leider fehlen randomisierte Studien zur Behandlung der PV mit Interferon- α und Anagrelid (Tabelle 3). In den USA ist die Behandlung von Hämatokrit und Thrombozytose nicht einheitlich (24). Zur Qualität der Therapie in Deutschland ist noch nichts bekannt, unter anderem deshalb wird ein nationales Register dringend benötigt. Die Beobachtung, dass fast 100 % der PV-Patienten eine JAK2-Mutation aufweisen, ist der Ausgangspunkt für die Entwicklung von

JAK2-Inhibitoren. Diese sind für die PV bisher nur im Mausmodell untersucht, bei der Myelofibrose liegen aber bereits ermutigende Ergebnisse von Phase-I-Studien vor (ASH 12/2007).

Therapie des aquagenen Pruritus

Der wasserinduzierte Juckreiz ist das chronische Symptom der PV, welches die Lebensqualität am stärksten beeinträchtigt. Er tritt bei über 60 % der Patienten auf und wird durch Wasser unterschiedlicher Qualität und Temperatur hervorgerufen, teilweise bereits durch starkes Schwitzen oder Händewaschen. Ein Bad ist für viele Patienten nicht möglich. Am besten ist der aquagene Pruritus durch eine konsequente Therapie der PV (Aderlässe oder zytoreduktive Therapie) beherrschbar. Bei anhaltendem Pruritus empfehlen die Autoren die Zugabe von Bicarbonat beziehungsweise Stärke zum Badewasser, wobei unklar ist, wie die Wirkung zustande kommt. Bei Nichtansprechen stehen Antihistaminika, Serotoninwiederaufnahmehemmer (zum Beispiel Fluoxetin, Paroxetin) oder die topische Applikation einer Capsaicincreme zur Verfügung. Bei hartnäckig refraktärem Pruritus bietet sich die Phototherapie an. Für sie konnte allerdings die Kanzerogenität bisher nicht ausgeschlossen werden (10).

Prognose der Polycythaemia vera

Die mittlere Lebenserwartung liegt nach einer retrospektiven Studie aus Italien an 70 unter 50-jährigen Patienten bei über 23 Jahren. Von den Probanden hatten 73 % Pipobroman erhalten, das heute wegen seines Leukämierisikos nicht mehr empfohlen wird. Das 20-Jahres-Risiko eines Übergangs in eine akute Leukämie beträgt 15 %, das früheste Auftreten wurde nach 9 Jahren beobachtet. Auf den Einsatz zytoreduktiver Medikamente mit leukämogenem Risikoprofil sollte insbesondere bei jungen Patienten verzichtet werden. Das 20-Jahres-Risiko eines Übergangs in eine postpolyzythämische Myelofibrose, das heißt eine Verfärbung des Knochenmarks mit zunehmender Auswanderung der Hämatopoese in Milz und Leber, betrug in der Studie 10 % (12).

Schwangerschaft bei PV-Patientinnen

Die Erkrankung an PV schließt eine Schwangerschaft nicht aus. Wegen des erhöhten Thromboserisikos für die Patientin und den Fetus (erhöhte Spontanabortrate, Plazentarinfarkt/-insuffizienz) ist aber eine intensive interdisziplinäre Betreuung erforderlich, die in gut 50 % zu Lebendgeburten führen kann.

Selbsthilfegruppen

Zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit PV haben sich mehrere Selbsthilfegruppen und Vereine gegründet (www.mpd-netzwerk.de, www.cmpe.de, www.polyzythaemie.de).

Interessenkonflikt

Prof. Dr. Petrides hat Vortragshonorare von den Firmen Shire und AOP erhalten. Herr Siegel erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 27. 4. 2007, revidierte Fassung angenommen: 15. 10. 2007

LITERATUR

1. Gorris L, Hacke D, Ludwig U: Bellas Blut. *Der Spiegel* 2007; 27: 64.
2. Rives S, Pahl HL, Florensa L et al.: Molecular genetic analyses in familial and sporadic congenital primary erythrocytosis. *Haematologica* 2007; 92: 674–7.
3. Gordeuk VR, Prchal JT: Vascular complications in Chuvash polycythemia. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 289–94.
4. Thorne SA: Management of polycythaemia in adults with cyanotic congenital heart disease. *Heart* 1998; 79: 315–6.
5. De Los Santos JF, Thomas GM: Anemia correction in malignancy management: Threat or opportunity? *Gyn Onc* 2007; 105: 517–29.
6. Petrides PE: Primäre Thrombozythämie: Diagnose und Therapie. *Med Klin* 2006; 101: 624–34.
7. Wautier MP, El NW, Gane P et al.: Increased adhesion to endothelial cells of erythrocytes from patients with Polycythemia Vera is mediated by laminin-alpha5-chain and Lu/BCAM. *Blood* 2007; 110: 894–901.
8. Wehmeier A, Sudhoff T, Meierkord F: Relation of platelet abnormalities to thrombosis and hemorrhage in chronic myeloproliferative disorders. *Semin Thromb Hemost*. 1997; 23: 391–402.
9. Anger B, Haug U, Seidler R, Heimpel H: Polycythemia vera. A clinical study of 141 patients. *Blut* 1989; 59: 493–500.
10. Siegel F, Petrides PE: Aquagener Pruritus: Diagnose und Therapie. *Arzneimitteltherapie* 2007; 25: 9–15.
11. Kutti J, Ridell B: Epidemiology of the myeloproliferative disorders: essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and idiopathic myelofibrosis. *Pathol Biol* 2001; 49: 164–6.
12. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E et al.: Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2004; 117: 755–61.
13. Gangat N, Strand J, Li CY et al.: Leucocytosis in polycythemia vera predicts both inferior survival and leucaemic transformation. *Br J Haemat* 2007; 138: 354–8.
14. Campbell PJ, Green AR: The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006; 355: 2452–66.
15. Scott LM, Tong W, Levine RL et al.: JAK2-exon-12-mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 459–68.
16. Tefferi A: JAK2-mutations in polycythemia vera. Molecular mechanisms and clinical applications. *N Engl J Med*. 2007; 356: 444–5.
17. Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN et al.: Increased incidence of acute leukemia in Polycythemia Vera associated with chlorambucil therapy. *N Engl J Med* 1981; 304: 441–7.

18. Boughton BJ: Chronic myeloproliferative disorders: improved platelet aggregation following venesection. *Br J Haematol* 1978; 39: 589–98.
19. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al.: ECLAP (European Collaboration on Low Dose Aspirin in Polycythemia Vera): efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004; 350: 114–24.
20. Spivak J: Daily aspirin-only half the answer. *N Engl J Med*. 2004; 350: 99–101.
21. McMullin MF: A review of the therapeutic agents used in the management of polycythaemia vera. *Hematol Oncol* 2007; 25: 58–65.
22. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O et al.: A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biological effects, and impact on quality of life. *Cancer* 2006; 106: 2397–405.
23. Petrides PE: Anagrelid zur Behandlung der primären Thrombozythämie. *Arzneimitteltherapie* 2005; 22: 225–35.
24. Streiff MB, Smith B, Spivak JL: The diagnosis and management of polycythemia vera in the era since the Polycythemia Vera Study Group: a survey of American Society of Hematology members' practice patterns. *Blood* 2002; 99: 1144–9.
25. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R et al.: Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2224–32.

Anschrift für die Verfasser

Fabian P. Siegel
 Prof. Dr. med. Petro E. Petrides
 Hämatologisch-Onkologische Schwerpunktpraxis München
 Zweibrückenstraße 2
 80331 München

SUMMARY

Inborn and Acquired Polycythemias

Introduction: Polycythemias are characterized by an increased concentration of red blood cells. Because blood cell counts are a routine investigation, these disorders present to non-hematologic physicians. Polycythemia vera (PV), an acquired stem cell disease, is the most important variant. **Methods:** Selective literature review and the authors' own clinical experiences. **Results and Discussion:** Erythropoietin, which is produced in the kidneys, and its receptor system in the bone marrow, are of critical importance in polycythemia. Congenital polycythemias are caused by mutations of the Erythropoietin-receptor gene, hemoglobin variants, 2,3-bisphosphoglycerate mutase deficiency or by disturbances of renal oxygen sensing. Acquired polycythemias can occur secondary to hypoxia at high altitudes, or primarily through acquired mutations in the EPO-receptor signaling system (JAK2 mutations). Alternatively they may be caused by pulmonary or renal disease. An artificial erythrocytosis is induced by athletes through doping. Differential diagnosis comprises erythropoietin determination, JAK2 mutation analysis and if necessary hemoglobin electrophoresis. Only PV requires immediate treatment, because of a high thromboembolic risk. Epidemiological studies on polycythemias in German speaking countries are urgently needed.

Dtsch Arztebl 2008; 105(4): 62–8
 DOI: 10.3238/arztebl.2008.0062

Key words: polycythemia vera, JAK2-mutation, erythropoietin, doping, aquagenic pruritus



The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de