

POLYCYTHAEMIA VERA

Prof. Dr. Martin Griesshammer
Johannes Wesling Klinikum Minden

1 EINLEITUNG MIT FALLBEISPIEL

Seit einiger Zeit fühlt sich der 63-jährige Thomas erschöpft, obwohl ihm seine Arbeit Freude bereitet und er auch im privaten Bereich keinem nennenswerten Stress ausgesetzt ist. Er merkt, dass seine Leistungsfähigkeit deutlich abgenommen hat und ihm einfache Tätigkeiten bereits als anstrengend erscheinen. Nachts schwitzt er stark und wird häufig durch Hustenanfälle geweckt. Thomas vermutet, dass er unter einer viralen Infektion wie der Grippe leidet. Er beschließt zunächst, sich auszuruhen und Anstrengungen zu vermeiden.

Als sich die Situation nach mehreren Wochen nicht gebessert hat und er nun außerdem gerötete Finger sowie einen geröteten Kopf bei sich feststellt und zunehmend unter Kopfschmerzen leidet, beschließt Thomas seinen Hausarzt aufzusuchen. Dieser stellt einen erhöhten Blutdruck und im Rahmen der Blutuntersuchung einen erhöhten Hämatokrit (> 45 %) mit einer hohen Erythrozytenzahl fest. Er empfiehlt eine Ernährungsumstellung in Kombination mit vermehrter sportlicher Aktivität und verschreibt blutdrucksenkende Medikamente.

Thomas versucht die Maßnahmen umzusetzen, die zusätzliche Bewegung strengt ihn aber zu sehr an, sodass er sie nach einem Monat wieder aufgibt. Seine Symptome bessern sich nicht und er wird nun auch

tagsüber von Schweißausbrüchen geplagt. Dazu kommt nach einiger Zeit ein starker Juckreiz, der insbesondere bei nasser Haut auftritt. Thomas vermutet, dass er eventuell unter einer Hautkrankheit leidet, was auch die Hautrötung an Fingern und Kopf erklären könnte.

Der Termin beim Dermatologen, auf den er lange gewartet hat, bleibt weitgehend erfolglos. Die juckreizlindernden Cremes führen zu keiner großen Verbesserung und die anderen Symptome persistieren. Durch die nächtlichen Hustenanfälle und Schweißausbrüche leidet Thomas an Schlafstörungen und ist dauerhaft müde. Er vergisst immer wieder Termine und kann sich an vergangene Gespräche nicht mehr richtig erinnern. Darunter leidet sowohl seine Arbeit als auch sein Privatleben. Er trifft sich über Monate kaum noch mit Freunden und lässt sich immer häufiger krank schreiben.

Thomas' Symptome werden in den folgenden Wochen immer stärker. Es treten nun auch Sehstörungen auf. Als er Schmerzen in einem Bein verspürt und dieses auch geschwollen ist, sucht er die Notaufnahme seines örtlichen Krankenhauses auf. Dort wird eine Thrombose im betroffenen Bein festgestellt und behandelt. Zur Nachsorge und Prophylaxe erhält Thomas eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon. Da bei der Unter-

suchung im Krankenhaus unter anderem der stark erhöhte Hämatokrit mit hoher Erythrozytenzahl aufgefallen ist, lässt Thomas diesen im Rahmen weitergehender Blutanalysen abklären. Nach einem langen Leidensweg erhält er von einem Hämatologen seine Diagnose.

Der in diesem Fallbeispiel beschriebene fiktive Patient Thomas leidet unter Polycythaemia vera (PV), einer chronischen myeloproliferativen Neoplasie (MPN), bei der die Erythrozytenproduktion stark erhöht ist [Lengfelder et al. 2021]. Seine Symptome, deren Ursachen in den folgenden Kapiteln adressiert werden, und der Weg bis zur Diagnose sind so gewählt, wie sie von Patienten berichtet wurden. Bei einigen Patienten, wie bei Thomas, kann dieser Weg Jahre dauern, in denen sie Ärzte verschiedener Fachdisziplinen aufsuchen und dabei unterschiedliche Diagnosen erhalten können. Das liegt einerseits daran, dass die Symptome nicht sehr spezifisch sind, und ist andererseits dadurch bedingt, dass der allgemeine Bekanntheitsgrad der PV vergleichsweise gering ist.

Die PV ist eine seltene Erkrankung und hat in Europa eine Inzidenzrate zwischen 0,4 und 2,8 Fällen pro 100.000 Personen und eine Prävalenz zwischen 5 und 30 pro 100.000 Personen. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind die Patienten im Mittel zwischen 60 und 65 Jahre alt, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen [Moulard et al. 2014]. Neben der PV zählen auch die essentielle Thrombozythämie (ET) und die primäre Myelofibrose (PMF) zu den Philadelphia-Chro-

mosom-negativen MPN-Entitäten. Die PV ist eine durch eine erworbene Mutation entstandene klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen, die lebenslang persistiert. Sie wird nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft nicht vererbt, jedoch gibt es mehrere Faktoren, die auf genetischer Ebene für eine MPN und somit auch für PV prädisponieren können. Dazu gehören bestimmte Zusammensetzungen von Allelen, selten auftretende Risiko-Allele oder mutierte Gene sowie sehr seltene Keimbahnmutationen, die z. B. das Gen für Erythropoietin oder dessen Rezeptor betreffen [Lengfelder et al. 2021]. Die PV-Betroffenen haben ein hohes Risiko für Thrombosen und kardio-/zerebrovaskuläre Komplikationen, deren Auftretenswahrscheinlichkeit über die der anderen MPN hinausgeht. In einer *Real-World*-Studie mit über 50.400 Teilnehmern erlitten 28,4 % während der medianen Beobachtungszeit von 34,5 Monaten ein thrombotisches Ereignis. Besonders häufig trat dabei der ischämische Schlaganfall (46,0 %), die transitorische ischämische Attacke (30,7 %) und der akute Myokardinfarkt (29,9 %) auf. Dadurch weisen die Betroffenen ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko auf [Pemmaraju et al. 2022]. Zudem kann es bei PV paradoxerweise auch vermehrt zu Blutungsereignissen kommen, die pro Jahr bei bis zu 5,6 % der PV-Patienten berichtet wurden [Griesshammer et al. 2019, Nicol et al. 2021].

Das Ziel dieser Fortbildung ist es, die Aufmerksamkeit für PV zu erhöhen, sodass die Erkrankung häufiger und schneller erkannt und interdisziplinär behandelt werden kann.

2 PATHOPHYSIOLOGIE UND KLINIK DER PV

In fast allen Fällen liegt der PV eine Mutation des Januskinase-2-(*JAK2*-)Gens zugrunde. Davon entfallen schätzungsweise 95 % auf die *Gain-of-Function*-Mutation *JAK2V617F*, bei der es durch den somatischen Austausch der Base Guanin zu Thymin an der Nukleotidposition 1849 im Exon 14 zu einer Aminosäureänderung von Valin zu Phenylalanin am Codon 617 kommt. Etwa 3 % der Fälle werden durch andere *JAK2*-Mutationen, hauptsächlich Insertionen oder Deletionen im Exon 12, verursacht. Dadurch

kommt es zur ligandenunabhängigen Aktivierung des *JAK/Signal-Transducers-and-Activators-of-Transcription*-(*STAT*-)Signalwegs, woraufhin sich die Proliferation der hämatologischen Zellen unkontrolliert erhöht, was bei der PV hauptsächlich die Erythropoese betrifft. In wenigen Einzelfällen wurde auch von Mutationen des Chaperons Calreticulin (*CALR*) berichtet [Lengfelder et al. 2021, Spivak 2018, Tefferi et al. 2021]. Neuesten Erkenntnissen zufolge könnten diese Treibermutationen schon in frühen

Entwicklungsstadien in der frühen Kindheit aufgetreten sein und sich erst mit starker Verzögerung zu einem klinischen Bild entwickeln. Eine Studie von Williams *et al.* berichtet von fünf Fällen, bei denen die *JAK2V617F*-Mutation zwischen der 33. Schwangerschaftswoche und einem Alter von 10,8 Jahren stattgefunden haben soll. Die durchschnittliche Latenzzeit zwischen dem Auftreten der Mutation und der Diagnose wird in der Studie mit 30 Jahren angegeben [Williams *et al.* 2022]. Von der Mutation sind dabei die Langzeit-hämatopoetischen Stammzellen (LT-HSC) betroffen, aus denen sich die multipotenten Kurzzeit-hämatopoetischen Stammzellen (ST-HSC), aber auch auf direktem Wege die Megakaryozyten entwickeln können. Dadurch kommt es zu Erythrozytose, Thrombozytose und Granulozytose, wobei sich die PV auch als isolierte Thrombozytose, isolierte Leukozytose oder mit einer Fibrosierung des Knochenmarks präsentieren kann [Spivak 2018].

Neben der *JAK2*-Mutation können auch noch weitere somatische (*Non-Driver-* oder *Passenger-*) Mutationen bei der PV auftreten, die auch bei anderen hämatologischen Neoplasien vorliegen und den Krankheitsverlauf beeinflussen können. Dazu gehören u. a. die Gene *ASXL1*, *DNMT3A*, *EZH2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *TET2* und *TP53* [Lengfelder *et al.* 2021]. In diesem Zusammenhang spielen außerdem noch veränderte Zytokinprofile eine Rolle. So waren in einer Studie beispielweise Interleukin-(IL)-6, -1 β , -8, -11 und -12 bei Patienten mit PV signifikant erhöht, wobei eine signifikante Korrelation zwischen dem Thromboserisiko und IL-6, IL-2 sowie IL-8 nachgewiesen wurde, was die Aktivierung des *JAK/STAT*-Signalweges weiter vorantreiben könnte [Jain *et al.* 2021].

Die im frühen Krankheitsstadium auftretenden Symptome sind hauptsächlich durch die aufgrund der übermäßigen Myeloproliferation erhöhte Blutviskosität bedingt. Dazu gehören – wie auch im Fallbeispiel genannt – unter anderem eine gerötete Gesichtshaut (Plethora), Kopfschmerzen und eine arterielle Hypertonie. Später kommen oft noch Erschöpfung und Pruritus sowie Mikrozirkulationsstörungen, welche sich in Sehstörungen, Erythromelalgie oder Parästhesien äußern können, hinzu. In dieser chronischen

Phase entwickelt sich zudem eine Splenomegalie und es kommt bei vielen Patienten zu thromboembolischen Komplikationen [Lengfelder *et al.* 2021]. Diese thrombotischen Ereignisse treten oft bereits Jahre vor oder bei der Diagnosestellung auf und betreffen etwa 40 % der PV-Patienten. Dabei sind arterielle Thrombosen in der Zeit bis zur Diagnose häufiger als venöse (16 – 27 % vs. 7 – 12 %) [Griesshammer *et al.* 2019]. Wie eine retrospektive Studie auf Grundlage von Daten des schwedischen Krebsregisters zeigte, ist das Risiko für eine arterielle oder venöse Thrombose bei Patienten mit PV rei Monate nach Diagnosestellung um das Drei- bzw. 13-Fache im Vergleich zu alters- und geschlechtsangepassten Kontrollen erhöht [Hultcrantz *et al.* 2018]. Auch der Großteil der kardio-/zerebrovaskulären Ereignisse wie transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, akuter Myokardinfarkt oder peripherer arterieller Verschluss werden durch arterielle Thrombosen verursacht und machen etwa 60 – 70 % dieser Ereignisse aus. Die venösen Thrombosen äußern sich meist als tiefe Venenthrombose der Extremitäten, Lungenembolie oder viszerale Venenthrombose [Griesshammer *et al.* 2019]. Die Thrombosen und Thromboembolien gehen mit einem hohen Mortalitätsrisiko einher. So waren in einer Studie mit 1.638 PV-Patienten 45 % der Sterbefälle durch kardiovaskuläre Tode bedingt, von denen die koronare Herzkrankheit mit 15 %, gefolgt von Herzinsuffizienz und ischämischem Schlaganfall (jeweils 8 %), die häufigste Todesursache darstellte [Marchioli *et al.* 2005].

In der Spätphase kann die PV in eine sogenannte Spent-Phase übergehen, die durch einen Rückgang der Erythrozytose bei gleichzeitiger Zunahme der Splenomegalie in Verbindung mit korrespondierenden Veränderungen des Knochenmarks im Sinne einer Fibrose charakterisiert ist. Infolgedessen kann außerdem eine Transformation in eine Post-PV-Myelofibrose (Post-PV-MF) und/oder akute Leukämie erfolgen. Die Post-PV-MF betrifft nach zehn Jahren etwa 15 % und nach 20 Jahren ungefähr 50 % der PV-Patienten. Bei etwa 20 % findet eine Transformation in eine akute myeloische Leukämie (AML) statt. Ein direkter Übergang von PV zu AML kommt mit einem Anteil von ca. 4 % nur selten vor [Lengfelder *et al.* 2021].

BOX 1: EXKURS ZUM AUFTRETEN EINER PFORTADERTHROMBOSE BEI PV

Unter einer Pfortaderthrombose (PVT) versteht man den teilweisen oder vollständigen Verschluss der Pfortader durch einen Thrombus, der sich in der Pfortader selbst (extrahepatisch) oder in ihren Aufzweigungen (intrahepatisch) festsetzen kann. Bei PV kann eine PVT aufgrund der Hyperkoagulation entstehen. Die Patienten präsentieren sich akut mit Bauchschmerzen, Völlegefühl, Varizenblutungen oder zunehmender Splenomegalie. Eine akute PVT kann außerdem eine Darmstauung und -ischämie mit Abdominalschmerz, Diarrhö, rektaler Blutung, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Laktatazidose und Sepsis verursachen [Ponziani et al. 2010, Steib et al. 2021]. Die PVT führt im Langzeitverlauf zu einer chronischen Hepatopathie und oft zu einer Leberzirrhose, da durch den Verschluss der Pfortader etwa zwei Drittel der Blutversorgung der Leber fehlt. Genaue Zahlen zur Inzidenz einer PVT bei PV sind nicht bekannt, jedoch ist die PVT bei etwa 22 – 48 % eine Manifestation einer myeloproliferativen Erkrankung und 17 – 35 % der Fälle weisen eine JAK2-Mutation auf [Ponziani et al. 2010].

3 DIAGNOSTIK DER PV

Wie das Fallbeispiel veranschaulicht hat, präsentiert sich die PV mit diversen und wenig spezifischen Symptomen, die individuell unterschiedlich sein können, wodurch die Diagnose erschwert werden kann.

Ausgehend von der Erythrozytose, die den Verdacht auf PV bedingt, umfasst der Diagnosealgorithmus zunächst die gezielte internistische Anamnese und eine körperliche Untersuchung, bei der Hinweise auf eine reaktive Ursache untersucht werden (Tabelle 1). Dazu gehört die Abklärung von Kopfdruck, Schwindel, arteriellen oder venösen Thromboembolien,

(aquagenem) Pruritus, Mikrozirkulationsstörungen, Blutungen sowie Hinweisen auf Herz- oder Lungenkrankheiten, maligne Tumoren oder Risikofaktoren für Gefäßkomplikationen wie Nikotinkonsum, Hypertonie, Hypercholesterinämie oder Diabetes mellitus. Neben der Untersuchung der Milz- und Lebergröße und einer Hautinspektion ist die Erstellung eines Blutbilds inklusive Differenzialblutbild und die Analyse von Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktivem Protein (CRP), Laktat-Dehydrogenase (LDH), Ferritin, Harnsäure und Erythropoietin (EPO) erforderlich [Lengfelder et al. 2021].

Tabelle 1: Allgemeine Diagnostik bei Verdacht auf PV; modifiziert nach [Lengfelder et al. 2021].

Gezielte Anamnese

- Kopfdruck, Schwindel
- Arterielle oder venöse Thromboembolien (aktuell oder in der Vorgeschichte)
- Mikrozirkulationsstörungen (insb. Sehstörungen, Parästhesien, Erythromelalgie)
- Pruritus (überwiegend aquagen)
- Blutungen
- Hinweise auf Risikofaktoren für Gefäßkomplikationen (Nikotinkonsum, bekannte Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie)
- Hinweise auf Herz- oder Lungenkrankheiten oder auf maligne Tumoren
- Möglichkeit unkontrollierter Testosteroneinnahme oder von Doping

Körperliche Untersuchung

- Milz- und Lebergröße
- Hinweise auf Mikrozirkulationsstörungen
- Hinweise auf kardio-pulmonale Erkrankungen
- Hautinspektion

Laboruntersuchung (obligat)

- Blutbild einschließlich Differenzialblutbild, BSG oder CRP, LDH, Ferritin, Harnsäure, Erythropoietin

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; LDH: Laktat-Dehydrogenase; PV: Polycythaemia vera.

Der nächste Schritt ist die Mutationsdiagnostik, bei der entweder der Nachweis der *JAK2V617F*-Mutation in Exon 14 oder einer Mutation im Exon 12 erfolgt. Dafür sind aus peripherem Blut gewonnene Proben ebenso geeignet wie Knochenmarksproben. Um eine Verzögerung der Diagnose entgegenzuwirken, wird von einigen Studienautoren empfohlen, sowohl Exon 14 als auch Exon 12 gleichzeitig zu untersuchen [Tefferi et al. 2021]. Dies steht im Gegensatz zur Onkopedia-Leitlinie, die eine Analyse von Exon 12 erst nach nicht erbrachtem Nachweis der *JAK2V617F*-Mutation vorsieht [Lengfelder et al. 2021]. Sind die Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) dadurch noch nicht erfüllt, wird die spezielle hämatologische Diagnostik ausgeweitet, um eventuell

eine andere MPN zu diagnostizieren. Dies beinhaltet den Nachweis einer *CALR*- oder *Myeloproliferative-Leukemia-Virus-Oncogene-(MPL)*-Mutation und, falls diese negativ sind, des *BCR-ABL*-Fusionsgens. Zudem können weitere Nichttreiber Mutationen, die einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben, abgeklärt werden. Bei unklarem Mutationsstatus sollte zudem eine Aspirationszytologie und eine Knochenmarkshistologie mit Eisen- und Faserfärbung durchgeführt werden. Ist die Ursache der Erythrozytose dann immer noch unbekannt, können weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um seltene angeborene Ursachen nachzuweisen oder auszuschließen [Lengfelder et al. 2021]. Das diagnostische Vorgehen ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

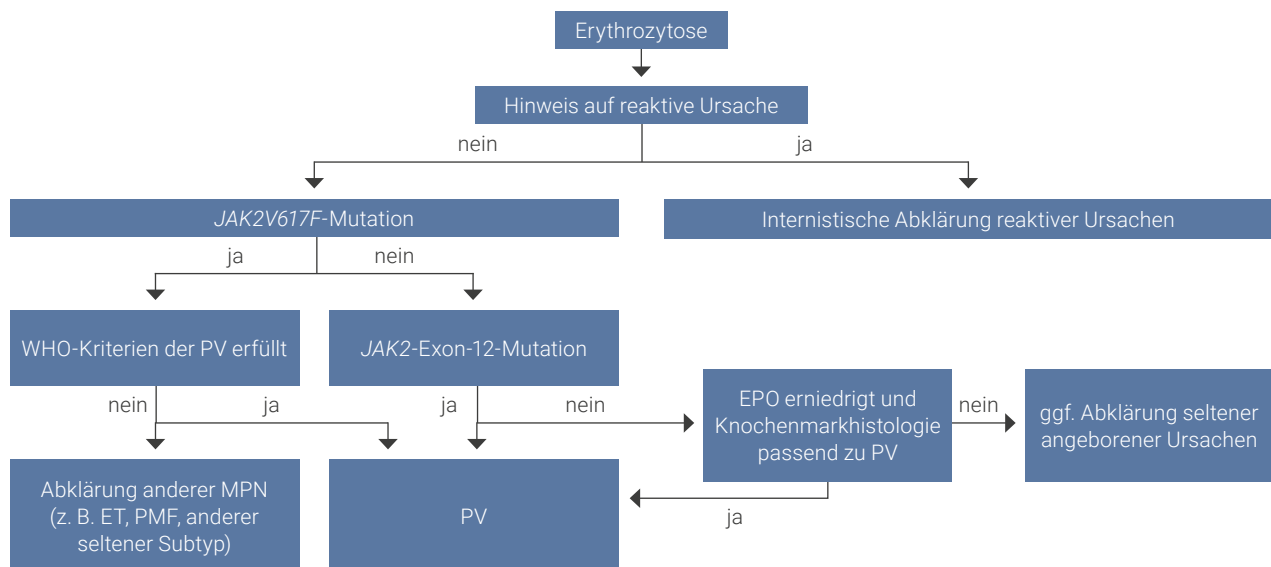


Abbildung 1: Diagnosealgorithmus der PV; modifiziert nach [Lengfelder et al. 2021].

EPO: Erythropoietin; ET: Essentielle Thrombozythämie; JAK2: Januskinase 2; MPN: Myeloproliferative Neoplasie; PMF: Primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia vera; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Das wichtigste Kriterium gemäß WHO-Klassifikation ist ein Hämoglobinwert (Hb) > 16,5 g/dl bei Männern bzw. > 16 mg/dl bei Frauen, ein Hämatokrit > 49 % bzw. 48 % oder eine rote Blutzellmasse > 25 % über dem normalen durchschnittlich vorhergesagten Wert. Als zweites Hauptkriterium dient die histologische Untersuchung des Knochenmarks, die in der Vorgängerleitlinie von 2008 noch ein Nebenkriterium darstellte. Das dritte Hauptkriterium ist der Nachweis einer *JAK2*-Mutation, die entweder die Mutation V617F oder Mutatio-

nen im Exon 12 beinhaltet [Jakovic et al. 2018, Lengfelder et al. 2021]. Die *JAK2*-Mutation ist allerdings nicht spezifisch für PV und kann auch bei anderen MPN wie ET oder PMF auftreten [Spivak 2018]. Das einzige Nebenkriterium ist ein erniedrigter EPO-Spiegel, was alternativ bei mangelndem Mutationsnachweis für die Diagnose PV ausreicht, wenn nur die ersten beiden Hauptkriterien erfüllt sind. Ansonsten werden alle drei Hauptkriterien benötigt (Tabelle 2) [Jakovic et al. 2018, Lengfelder et al. 2021].

Tabelle 2: Diagnosekriterien der PV gemäß WHO-Kriterien von 2016; modifiziert nach [Lengfelder et al. 2021].

Hauptkriterien
<ol style="list-style-type: none"> 1) Hb > 16,5 g/dl (M)/> 16,0 g/dl (F) oder Hämatokrit > 49 % (M)/> 48 % (F)^{1,2} 2) Trilineare Myeloproliferation mit pleomorpher Megakaryopoese im Knochenmark 3) Nachweis einer Mutation im JAK2-Gen (JAK2V617F- oder Exon-12-Mutation)
Nebenkriterium
1) Erniedrigter Erythropoietinspiegel
Die Diagnose PV erfordert entweder alle drei Hauptkriterien oder die ersten beiden Hauptkriterien und das Nebenkriterium.

¹Bei Fällen mit persistierender Erythrozytose (Männer: Hb > 18,5 g/dl oder Hämatokrit > 55,5 %, Frauen: Hb > 16,5 g/dl oder Hämatokrit > 49,5 %) ist der Verzicht auf eine Knochenmarkbiopsie möglich, wenn eine JAK2-Mutation (Hauptkriterium 3) nachgewiesen wurde und der Erythropoietinspiegel (Nebenkriterium) erniedrigt ist.

²Die Bestimmung der Erythrozytenmasse mit ⁵¹Cr-markierten Erythrozyten erlaubt die Abgrenzung zwischen echter Polyglobulie und Pseudopolyglobulie. Diese Methode gehört in Deutschland nicht zur Routine. Die in den WHO-Kriterien definierten geschlechtsspezifischen Schwellenwerte für Hämoglobin haben sich in Deutschland nur begrenzt etabliert. Relativ weit verbreitet wird bei Männern und Frauen einheitlich ein erhöhter Hämatokrit herangezogen.

F: Frauen; Hb: Hämoglobin; JAK2: Januskinase 2; M: Männer; PV: Polycythaemia vera; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Um die PV von anderen MPN wie z. B. der ET zu unterscheiden, ist die Erythrozytose das wichtigste Kriterium [Spivak 2018]. Diese kann allerdings durch einen absoluten oder funktionellen Eisenmangel fehlen und das Bild einer PV maskieren, was eine sogenannte „masked“ PV darstellt. In diesen Situationen kommt

der Knochenmarkhistologie eine besondere Bedeutung zu und man kann auf diese Weise eine PV durch ihre typische Konstellation im Knochenmark diagnostizieren. Eine Übersicht zur Differenzierung der beiden Erkrankungen ist in Tabelle 3 dargestellt [Kvasnicka et al. 2017].

Tabelle 3: Hauptkriterien für die Differenzierung von ET gegenüber PV; modifiziert nach [Kvasnicka et al. 2017].

ET	PV
Zellularität (gleichaltrig) • Normozellulär (< 20 % oberhalb erwarteter Zellularität der Altersgruppe)	• Hyperzellulär (> 20 % oberhalb erwarteter Zellularität der Altersgruppe, üblicherweise fast 100 %)
Erhöhte Zelllinie(n) • Nur Megakaryozyten • Keine Linksverschiebung bei Erythro-/Granulopoese	• Erythro-/Megakaryo-/Granulopoese (Panmyelose) • Linksverschiebung bei Erythro-/Granulopoese
Morphologische Charakteristika • Große/riesige reife Megakaryozyten mit hyperlobulierten Nuclei	• Reife Megakaryozyten mit signifikanter Größenvariabilität (Pleomorphismus)
Knochenmarksstroma • Üblicherweise keine Erhöhung der Retikulinfasern (< 5 %) • Normale Knochenmarksinsusoiden • Lymphoide Noduli selten oder fehlend	• Leichte Erhöhung der Retikulinfasern (< 20 %) • Dilatierte Knochenmarksinsusoiden, manche mit intraluminale Erythrozyten • Lymphoide Noduli bis zu 20 %

ET: Essenzielle Thrombozythämie; PV: Polycythaemia vera.

Für die Diagnose einer Progression der PV zu einer Post-PV-MF sind gemäß den WHO-Kriterien neben der vorausgegangenen PV-Diagnose auch eine Knochenmarkfibrose mit Grad 2 bis 3 (auf einer Skala von 0 bis 3) bzw. Grad 3 bis 4 (auf einer Skala von 0 bis 4) sowie zwei von vier zusätzlichen Kriterien erforderlich. Diese sind: (1) eine Anämie oder nicht mehr erforderliche Aderlasstherapie (ohne zytoreduktive Therapie) oder eine nicht mehr erforderliche zytoreduktive Therapie

zur Reduktion der Erythrozytose, (2) ein leukoerythroblastisches Blutbild, (3) eine zunehmende Splenomegalie (definiert entweder als Zunahme einer vergrößerten Milz von > 5 cm unterhalb des linken Rippenbogens oder als neu diagnostizierte palpable Milzvergrößerung) und (4) die Entwicklung von zwei oder allen drei der folgenden konstitutionellen Symptome: > 10 % Gewichtsverlust in sechs Monaten, Nachtschweiß, ätiologisch ungeklärtes Fieber (> 37,5 °C) [Lengfelder et al. 2021].

4 RISIKOADAPTIERTE THERAPIEOPTIONEN BEI PV

Nach der Diagnosestellung wird eine Therapie eingeleitet, deren Ziele vor allem die Vermeidung von Thromboseereignissen, die Kontrolle der klinischen Symptome sowie ein Aufschub bzw. eine Vermeidung späterer Komplikationen wie einer Transformation in eine Myelofibrose oder akute Leukämie sind [Lengfelder et al. 2021]. Die Therapie erfolgt unter Berücksichtigung des individuellen Risikos der Patienten, basiert jedoch immer auf Phlebotomien und der Gabe niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (100 mg/Tag). Durch die Aderlässe soll der Hämatokrit unter 45 % gehalten werden, was das Risiko für thrombotische oder kardiovaskuläre Ereignisse deutlich reduziert, an denen unbehandelte PV-Patienten sonst im Mittel nach weniger als zwei Jahren versterben [Lengfelder et al. 2021, Tefferi et al. 2018].

Zur Gruppe mit einem niedrigen Risikoprofil gehören PV-Patienten, die jünger als 60 Jahre alt sind und keine vorausgegangenen thromboembolischen Komplikationen aufweisen. Als Risikofaktoren für Thrombosen gelten daher ein höheres Lebensalter (≥ 60 Jahre) und bereits stattgefundene Thrombosen [Crodell et al. 2021]. Zudem können eine hohe Thrombozytenzahl und ein erworbenes Von-Willebrand-Syndrom das Auftreten von schweren Blutungen begünstigen. Weitere Risikofaktoren, die bei der Therapie berücksichtigt werden müssen, sind u. a. Nikotinkonsum, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie Herz- und Lungenkrankheiten [Lengfelder et al. 2021].

Zur grundlegenden Therapie der PV kann bei niedrigem Risiko eine regelmäßig durchgeführte Phlebotomie eingesetzt werden, was auch bei einer *Real-World*-Studie mit 1.440 Teilnehmern bei ca. 70 % der Patienten die primäre Behandlung darstellte. Dabei wurden durchschnittlich 250 – 500 ml Blut entzogen und der Volumenverlust intravenös durch Flüssigkeit ersetzt. Die Mehrheit der Patienten (83,5 %) kam mit weniger als einer Phlebotomie pro Monat aus und etwa 30 % erhielten nur 1 – 3 Aderlässe pro Jahr [Crodell et al. 2021]. Bei langjähriger oder sehr häufiger (> 6 Aderlässe für mehr als zwei Jahre) Phlebotomie kann es allerdings zunehmend zu relevanten Nebenwirkungen kommen, die vor allem durch den (gewollten) Eisen-

mangel aufgrund des Blutentzugs entstehen. Die Behandlung dieses Mangels mit Eisensupplementierung ist ohne Zytoreduktion in der Regel kontraproduktiv und führt zu einem schwankenden Hämatokrit mit Anstieg der roten Blutzellmasse und letztendlich zu einer unzureichenden Hämatokritkontrolle und Erythrozytose [Heidel et al. 2018, Tefferi et al. 2021]. Weisen die Patienten jedoch ein höheres Risikoprofil auf (biologisches Alter > 60 Jahre oder vorangegangene thromboembolische Komplikationen) oder führt die Phlebotomie zu keiner ausreichenden Krankheitskontrolle, ist eine pharmakologische Zytoreduktion indiziert. Primär werden hier Hydroxyurea (HU) oder Interferon alpha (IFN α) als zytoreduktive Therapie eingesetzt [Tefferi et al. 2018]. Dabei ist zu beachten, dass HU aufgrund des möglichen Risikos für die Entwicklung einer sekundären Leukämie bei jungen Patienten zurückhaltend eingesetzt wird. Die Wirkung von HU beruht dabei hauptsächlich auf der Hemmung des Enzyms Ribonukleotidreduktase, welches einen wichtigen Schritt in der DNA-Synthese katalysiert. Als Nebenwirkungen können gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Bauchschmerzen, dermatologische Reaktionen wie makulopapuläre Exantheme und Hautulzerationen oder knochenmarkssuppressive Effekte in Form von Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie in Erscheinung treten [Madaan et al. 2012]. Bei IFN α findet heutzutage meist nur noch die pegylierte Form Verwendung. Seit 2019 ist auch eine Form mit längerer Wirkungsdauer (Ropeginterferon alfa-2b) verfügbar, die nur alle 14 Tage angewendet werden muss [Lengfelder et al. 2021, Rote Liste 2021]. Da pegylierte Interferone zur Behandlung der PV noch nicht so lange wie HU eingesetzt werden, sind vergleichsweise nur begrenzt Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Langzeitverträglichkeit vorhanden. Bisher zeigten die publizierten Studien gute hämatologische und vor allem molekulare Ansprechraten mit einer Verbesserung der Lebensqualität. Häufige Nebenwirkungen der Interferone sind vor allem initial grippeartige Symptome und Kopfschmerzen, Fatigue, Reaktionen an der Injektionsstelle, depressive Symptome und selten autoimmune Reaktionen [Yacoub et al. 2019].

Eine an einem einzelnen Zentrum durchgeführte retrospektive Studie, die 470 ihrer behandelten PV-Patienten beinhaltete, analysierte die Daten zum myelofibrosecfreien und Gesamtüberleben (MFS bzw. OS) über einen Zeitraum von bis zu 28 Jahren. Es wurden die Therapien Phlebotomie, HU und IFN α in Gruppen mit niedrigem und hohem Risikoprofil verglichen. Dabei war IFN α hinsichtlich MFS und OS gegenüber HU und Phlebotomie mit einer höheren Langzeitwirksamkeit assoziiert, was sich u. a. in einer OS-Rate von 100 % im Vergleich zu 85 % (HU) bzw. 80 % (Phlebotomie) äußerte [Abu-Zeinah et al. 2021].

Als zytoreduktive Therapieoptionen in der Zweitlinie bei Resistenz oder Intoleranz gegenüber der Erstlinientherapie können Ruxolitinib, Hydroxyurea oder IFN α (in Abhängigkeit der Erstlinientherapie) eingesetzt werden. Die Anwendung von Ruxolitinib ist dabei indiziert und zugelassen, wenn eine Resistenz oder Intoleranz gegen HU vorliegt. Weitere Therapieoptionen bei speziellen Patientenkollektiven sind Busulfan, welches aufgrund des leukämogenen Potenzials nur als Ausweichtherapie bei älteren Patienten ohne weitere Therapieoptionen eingesetzt werden sollte, sowie Anagrelid, welches ausschließlich auf die Reduktion der Thrombozytenproduktion ausgerichtet und als Monotherapie bei der PV nicht geeignet ist [Lengfelder et al. 2021].

Die Wirksamkeit von Ruxolitinib wurde in einer Phase-III-Studie mit 222 Patienten untersucht, zu der bereits 5-Jahres-Daten vorliegen. Der kombinierte primäre Endpunkt bestand aus der Hämatokritkontrolle ohne Phlebotomie und der Verringerung des Milzvolumens um mindestens 35 % in der Magnetresonanztomographie gegenüber dem Ausgangswert. Dieser Endpunkt wurde in der Primäranalyse nach 32 Wochen von 23 % der Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe und 1 % der mit der bestmöglichen Therapie behandelten Patienten erreicht. Ein kontrollierter Hämatokrit konnte zu dem Zeitpunkt bei 60 % bzw. 19 % nachgewiesen werden. Nach Woche 32 wechselten 88 % der mit der bestmöglichen Therapie behandelten Patienten in die Ruxolitinib-Gruppe und nach Woche 80 hatten alle verbliebenen Teilnehmer den Wechsel in die Ruxolitinib-Gruppe vollzogen. Insgesamt 83 % bzw. 87 % (Wechsler) der mit Ruxolitinib behandelten Patienten benötigten von Woche 80 bis zum Ende der Beobach-

tung nach fünf Jahren keine Phlebotomien [Kiladjian et al. 2020]. Auch in einer weiteren Phase-III-Studie, bei der 149 Patienten ohne Splenomegalie, die intolerant oder resistent gegenüber Hydroxyurea waren, 1:1 zur Behandlung mit Ruxolitinib oder bestmöglicher Therapie randomisiert wurden, war der primäre Endpunkt die Hämatokritkontrolle. Nach 28 Wochen konnten die Teilnehmer unter bestmöglicher Therapie in die Ruxolitinib-Gruppe wechseln, was 77 % auch taten. Nach Woche 80 hatten alle den Gruppenwechsel vollzogen oder waren ausgeschieden. Eine Hämatokritkontrolle bis Woche 260 erzielten daraufhin 22 % der ursprünglichen Ruxolitinib-Gruppe [Passamonti et al. 2022]. In einer Phase-II-Studie wurde zudem die Kombination von Ruxolitinib mit IFN α über einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren untersucht. Die Autoren konnten dabei eine Remissionsrate von 31 % und ein akzeptables Toxizitätsprofil sowie eine Verringerung der Milzgröße und der Symptomlast beobachten. Hier werden allerdings weitere Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit benötigt [Sorensen et al. 2020].

Die Wirkung von Busulfan beruht auf der Alkylierung von Guanosin am Stickstoffatom 7, was sowohl die DNA-Replikation als auch die RNA-Transkription hemmt. In einer Studie mit 51 älteren MPN-Patienten (davon 19 mit PV), die über einen mittleren Zeitraum von 3,2 Jahren beobachtet wurden, konnte bei den PV-Patienten eine Ansprechrate von 72 % und eine Komplett- oder Teilremission von 79 % beobachtet werden. Die OS-Rate nach 53 Monaten betrug 69 % [Douglas et al. 2017].

Anagrelid ist ein selektiver Inhibitor der Thrombozytenproduktion, der in den Reifungsprozess von Megakaryozyten eingreift und bei PV-Patienten, die thrombotische oder hämorrhagische Komplikationen aufweisen, gelegentlich zusätzlich zu einer Zytoreduktion (z. B. mit HU oder IFN α) zur Behandlung der Thrombozytose eingesetzt wird. Da Anagrelid keinen Effekt auf die Erythrozytose, Symptomkontrolle oder Splenomegalie aufweist, kommt ihm nur eine unterstützende Rolle in der PV-Therapie zu [Kremyanskaya et al. 2005].

Eine Milzbestrahlung oder Splenektomie kann in Einzelfällen unter bestimmten Voraussetzungen, die bei einem Übergang zur MF vorliegen können, erfolgen.

Eine Stammzelltransplantation ist nur in bestimmten Situationen (z. B. bei Transformation in eine akute Leukämie oder Myelofibrose) eine Option, die dann immer noch eine kurative Therapie darstellt. Da die

Prognose der PV im Allgemeinen gut ist, wird sie jedoch nur im Ausnahmefall bei jungen Personen mit komplikationsreichem Verlauf durchgeführt [Lengfelder et al. 2021].

5 DIE UNTERSCHIEDLICHE WAHRNEHMUNG DES BEHANDLUNGSERFOLGS UND DER LEBENSQUALITÄT

Der klinische Behandlungserfolg kann anhand verschiedener Faktoren gemessen werden. Dazu gehört u. a. die Verringerung des Hämatokrits auf einen Wert < 45 %, der Rückgang einer Splenomegalie oder das Ausbleiben thrombotischer Ereignisse. Aus medizinischer Sicht ist die Therapie dann tatsächlich als erfolgreich anzusehen, was allerdings nicht bedeuten muss, dass der Patient diese Meinung uneingeschränkt teilt. Für diesen bemisst sich der Behandlungserfolg durch eine reduzierte Symptomlast und eine Verbesserung der Lebensqualität (QoL). Ein Problem hierbei ist, dass die Patienten gesund aussehen, obwohl sie eine Krankheitslast tragen, weshalb ihre Einschränkungen von der Umwelt nicht immer adäquat berücksichtigt werden. So berichten einige Patienten, dass z. B. Verwandte oder Freunde teilweise mit Ungeduld oder Unverständnis reagierten, wenn die Betroffenen bei Alltags- und Freizeitaktivitäten häufigere Pausen benötigten oder die Teilnahme an diesen Aktivitäten ganz absagten [Fees 2022]. Auch der Arbeitsbereich kann von den Symptomen beeinflusst werden. Die Produktivität ist häufig verringert und teilweise sind PV-Patienten nicht mehr in der Lage, ihren Beruf angemessen auszuüben, und daher gezwungen, dessen Ausübung zu reduzieren oder ihn gar aufzugeben. Diese Problematik betrifft nicht nur Hochrisikopatienten, denn auch Patienten mit niedrigem Risiko können eine hohe Symptomlast aufweisen, die sich bei einem Großteil der Betroffenen z. B. häufig als Fatigue bemerkbar macht [Brennan-Cook 2020]. So berichten mehrere Studien von Fatigue-raten zwischen 79 und 92 %, die – ebenso wie viele andere Symptome – durch die primäre Behandlung der PV nicht signifikant reduziert werden konnten und zumindest in einer milden Form weiter bestehen blieben [Grunwald et al. 2019, Stein et al. 2014]. Ein weiteres Beispiel ist der zumeist aquagene Pruritus, der sich in der Regel als Jucken, aber auch als Kitzeln,

Stechen oder Brennen äußern kann. In einer Studie berichteten 50,5 % der 441 befragten Patienten, dass der Pruritus nach der PV-Therapie gleichgeblieben oder sogar schlimmer geworden sei. Knapp 15 % der Teilnehmer beschrieben ihn sogar als unerträglich [Siegel et al. 2013]. Die Behandlung des Pruritus ist noch immer eine Herausforderung, denn die häufig verschriebenen Antihistaminika lindern die Symptome nur bei weniger als der Hälfte der Betroffenen und zeigen teilweise gar keinen Effekt [Lelonek et al. 2018]. Eine Behandlung mit Ruxolitinib konnte in einer Studie jedoch bei bis zu 71 % der Patienten zu einer Reduktion des Juckreizes führen [Griesshammer et al. 2018, Passamonti et al. 2017]. Pruritus stellt für etliche PV-Patienten noch immer eine extreme Belastung dar und kann zur Entwicklung einer Hydrophobie führen, die weitere psychische und soziale Einschränkungen mit sich bringen kann [Lelonek et al. 2018]. Es ist daher nicht verwunderlich, dass Patienten mit PV des Öfteren nicht der Meinung sind, dass ihre Krankheit ausreichend behandelt und kontrolliert ist, obwohl die klinischen Parameter dies implizieren. Dies wird darin bestärkt, dass die anhand verschiedener Werkzeuge zur Evaluation der QoL berichtete Lebensqualität von PV-Patienten in etwa derjenigen von Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen wie dem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom entspricht [Stein et al. 2014].

Für die quantitative Messung der Symptome sowie der QoL existieren mehrere Instrumente, die bei PV angewendet werden können. Während der EQ-5D-5L-Fragebogen ein allgemeines Instrument zur Bewertung der QoL darstellt, das bei vielen Erkrankungen angewendet werden kann, und der EORTC-QLQ-C30 sich zwar auf Krebspatienten bezieht, aber dadurch noch recht allgemein gehalten ist, gibt es mit dem MPN-SAF

einen Fragebogen, der spezifisch auf MPN ausgerichtet und somit auch für die PV validiert ist [Cingam et al. 2019]. Der MPN-SAF besteht aus der Abfrage von 18 Symptomen, die auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmste vorstellbare Form) bewertet werden. Eine aktualisierte Form (MPN-10) verwendet nur noch die zehn klinisch relevantesten Symptome. Diese bestehen aus Fatigue, schnellem Völlegefühl beim Essen, Bauchbeschwerden, Inaktivität, Konzentrationsschwierigkeiten, Nachtschweiß, Juckreiz, Knochenschmerzen, Fieber und unbeabsichtigtem Gewichtsverlust. Aus ihnen wird dann durch Addition der Gesamtscore (*Total Symptom Score*; TTS) generiert [Langlais et al. 2021, Mazza et al. 2019]. Der MPN-10-Fragebogen ist in Abbildung 2 dargestellt.

Zusätzlich gibt es die Möglichkeit, die Ergebnisse des Fragebogens sowie die aktuellen Blutwerte und Phlebotomien mithilfe von Online-MPN-Trackern in Tagebuchform einzutragen und so selbstständig den Krankheitsverlauf und die Symptomlast nachzuvollziehen.

Die QoL wird neben den zum Teil schwer kontrollierbaren Symptomen auch durch die Angst vor vaskulären Komplikationen (arteriell und venös) und einer Krankheitstransformation zu einer MF oder AML beeinträchtigt. Auch finanzielle Aspekte, die sich aus einer eventuellen Unfähigkeit zur Ausübung des Berufs und krankheitsbedingten Ausgaben zusammensetzen, sollten nicht unberücksichtigt bleiben (Abbildung 3) [Stein et al. 2014].

1. Bitte beurteilen Sie Ihre Erschöpfung (Mattheit, Müdigkeit) während der letzten 24 Stunden . Kreuzen Sie dazu die Zahl an, die das schlimmste Ausmaß Ihrer Erschöpfung am besten beschreibt.											
Symptome	Keine Erschöpfung							Schlimmste vorstellbare Erschöpfung			
Erschöpfung (Fatigue)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. Kreuzen Sie bitte die Zahl an, die das Ausmaß Ihrer Schwierigkeiten mit jedem der folgenden Symptome in der letzten Woche beschreibt.											
	Nicht vorhanden		Schlimmste erdenkliche Form								
Schnelles Völlegefühl beim Essen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bauchbeschwerden	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Inaktivität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Konzentrations-schwierigkeiten*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nachtschweiß	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Juckreiz**	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Knochenschmerzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fieber (> 37,8 °C)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Unbeabsichtigter Gewichtsverlust	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Berechnen Sie Ihren MPN10-Symptomwert für ein Gesamtbild Ihrer MPN-Symptomlast, indem Sie die angekreuzten Zahlen addieren. Total:											

Abbildung 2: MPN-Fragebogen; modifiziert nach [Emanuel et al. 2012].

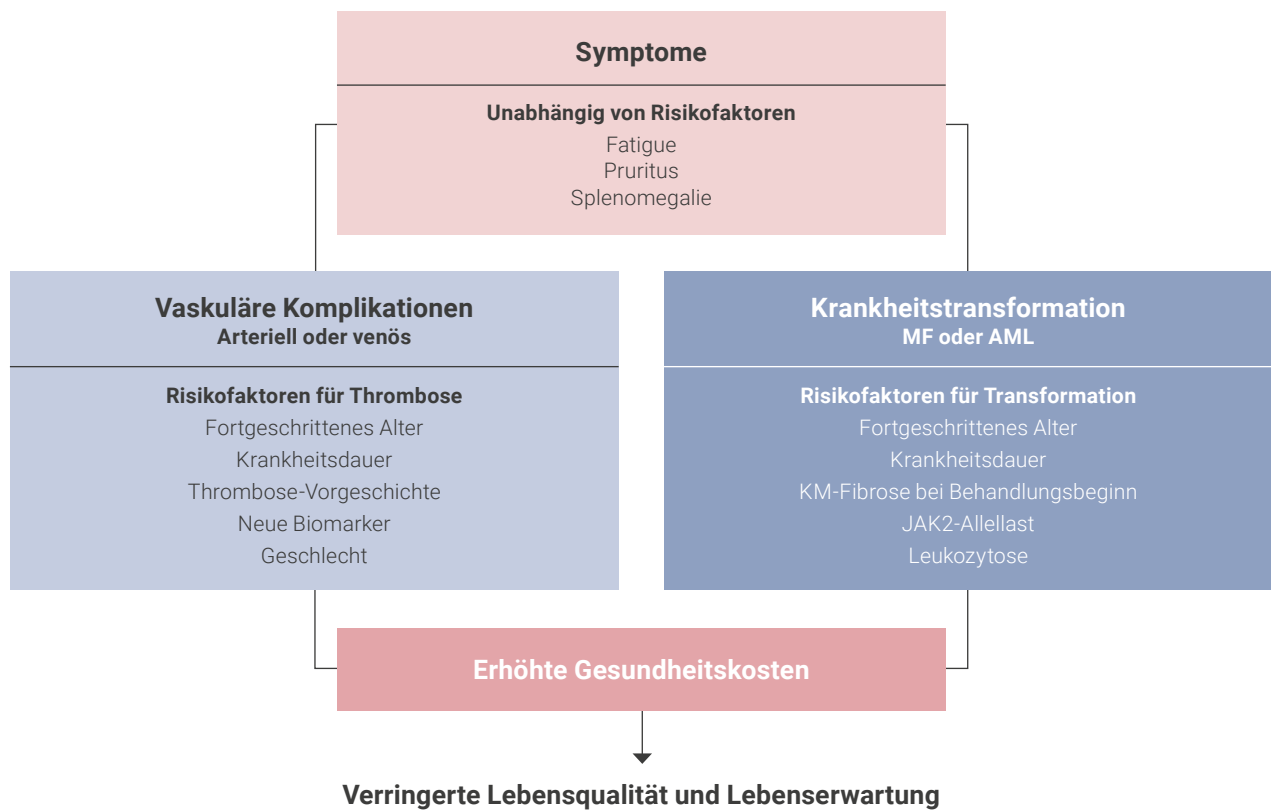


Abbildung 3: Belastungen der Patienten durch PV; modifiziert nach [Stein et al. 2014].

AML: Akute myeloische Leukämie; JAK2: Januskinase 2; KM: Knochenmark; MF: Myelofibrose.

Insgesamt kann daher festgestellt werden, dass der Behandlungserfolg von Ärzten und Patienten oft unterschiedlich wahrgenommen wird. Die Patienten weisen zwar verbesserte Laborwerte auf, fühlen sich aber häufig dennoch krank [Abelsson et al. 2013, Fees 2022, Grunwald et al. 2019]. Die meisten Behandlungen, insbesondere der Aderlass und Hydroxyurea, können die Symptomlast und Lebensqualität nicht signifikant verbessern [Stein et al. 2014], sondern verstärken diese teilweise sogar [Lelonek et al. 2018]. Dies kann weitere Beeinträchtigungen bedeuten, wie z. B. durch Eisenmangel verursachte Probleme bei der Therapie mittels Phlebotomie [Heidel et al. 2018]. Ärzte sollten daher die Krankheitskontrolle nicht allein auf Grundlage der Blutwerte, sondern auch durch Überwachung der Symptomlast der Patienten bemessen [Grunwald et al. 2019]. Dazu können geeignete Evaluationsinstrumente wie der MPN-Fragebogen zum Einsatz kommen [Langlais et al. 2021].

Für die einzelnen Symptome können den Patienten auch außerhalb der medizinischen Behandlung lindernde Ansätze empfohlen werden. Diese umfassen beispielsweise bei Pruritus die Anwendung von Feuchtigkeitscremes und kälterer Duschen [Brennan-Cook 2020]. Die relevanten Bereiche des Therapiemanagements, die im Rahmen der Evaluation des Behandlungserfolges besonders berücksichtigt werden sollten, sind in Box 2 zusammengefasst. Dabei ist ein interdisziplinärer Ansatz, in dem mehrere Fachärzte gemeinsam den Krankheitsverlauf überwachen und spezifische Therapieentscheidungen treffen können, wichtig. So können beispielsweise Hausärzte die Routineblutuntersuchungen durchführen und sich regelmäßig oder bei Indikation mit Hämatologen beraten, während Dermatologen die Behandlung des Pruritus und Kardiologen die Kontrolle des kardiovaskulären Risikos übernehmen.

BOX 2: HERAUSFORDERUNGEN BEI DER BETREUUNG VON PV-PATIENTEN

- Der Hämatokrit sollte unter Phlebotomie < 45 % liegen [Lengfelder et al. 2021].
- Die Phlebotomie sollte hinsichtlich Frequenz und Durchführbarkeit beurteilt werden [Heidel et al. 2018].
- Es sollte ein klinisch relevanter Eisenmangel rechtzeitig erkannt und die Therapie entsprechend angepasst werden [Heidel et al. 2018].
- Die aktuelle Symptomlast sollte ermittelt werden; dafür kann z. B. der MPN-Fragebogen unterstützend eingesetzt werden [Mazza et al. 2019].

Auffälligkeiten in diesen Punkten können auf einen fehlenden Therapieerfolg und möglicherweise auf die Notwendigkeit einer Therapieanpassung hindeuten. Eine Überweisung an einen Hämatonkologen sollte erfolgen.

6 FAZIT

Die Polycythaemia vera ist eine seltene Erkrankung, die häufig erst nach zahlreichen Arztbesuchen und krankheitsbedingten Komplikationen wie thrombotischen Ereignissen diagnostiziert und behandelt wird. Der Leidensweg der Betroffenen ist lang und endet oftmals nicht unter der auf Phlebotomie basierten Therapie, denn Symptome wie Pruritus oder Fatigue können weiter bestehen bleiben oder sich durch die Behandlung noch verstärken. Es ist daher wichtig, neben den klinischen Parametern auch die

individuelle Krankheitslast z. B. anhand von spezifischen Fragebögen zu erfassen und die Therapie entsprechend anzupassen. Pharmakologische zytoreduktive Optionen sind hierbei häufig mit einer besseren Symptomkontrolle assoziiert, können allerdings zusätzliche Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten mit sich bringen. Im Allgemeinen handelt es sich bei PV jedoch um eine Neoplasie, die bei entsprechender Therapie im Langzeitverlauf gut kontrolliert werden kann.

7 LITERATUR

Abelsson J, Andreasson B, Samuelsson J, et al. Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma* 2013;54(10):2226–30

Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T, et al. Interferon-alpha for treating polycythemia vera yields improved myelofibrosis-free and overall survival. *Leukemia* 2021;35(9):2592–601

Brennan-Cook J. Polycythemia vera symptom burden, oncology nurse considerations, and patient education. *Clin J Oncol Nurs* 2020;25(5):575–8

Cingam S, Flatow-Trujillo L, Andritsos LA, et al. Ruxolitinib in the treatment of polycythemia vera: an update on health-related quality of life and patient-reported outcomes. *J Blood Med* 2019;10:381–90

Crodel CC, Jentsch-Ullrich K, Reiser M, et al. Cytoreductive treatment in real life: a chart review analysis on 1440 patients with polycythemia vera. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 10.1007/s00432–021–03855–5

Douglas G, Harrison C, Forsyth C, et al. Busulfan is effective second-line therapy for older patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms intolerant of or unresponsive to hydroxyurea. *Leuk Lymphoma* 2017;58(1):89–95

Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol* 2012;30(33):4098–103

Fees J. Patienten erzählen. 2022. <https://www.leben-mit-pv.de/erfahrungen-nutzen/patienten-erzaehlen>, abgerufen am: 28.02.2022

Griesshammer M, Kiladjian JJ, Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Ann Hematol* 2019;98(5):1071–82

Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. *Ann Hematol* 2018;97(9):1591–600

- Grunwald MR**, Burke JM, Kuter DJ, et al. Symptom burden and blood counts in patients with polycythemia vera in the United States: an analysis from the REVEAL study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(9):579–84 e1
- Heidel FH**, Al-Ali HK, Hirt C, et al. Questions arising on phlebotomy in polycythemia vera: prophylactic measures to reduce thromboembolic events require patient-focused decisions. *Leukemia* 2018;32(9):2085–7
- Hultcrantz M**, Bjorkholm M, Dickman PW, et al. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2018;168(5):317–25
- Jain A**, Deo P, Sachdeva MUS, et al. Aberrant expression of cytokines in polycythemia vera correlate with the risk of thrombosis. *Blood Cells Mol Dis* 2021;89:102565
- Jakovic L**, Gotic M, Gisslinger H, et al. The WHO diagnostic criteria for polycythemia vera-role of red cell mass versus hemoglobin/hematocrit level and morphology. *Ann Hematol* 2018;97(9):1581–90
- Kiladjian J-J**, Zachee P, Hino M, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *The Lancet Haematology* 2020;7(3):e226–e37
- Kremyanskaya M**, Mascarenhas J, Hoffman R. Anagrelide hydrochloride and ruxolitinib for treatment of polycythemia vera. *Expert Opin Pharmacother* 2005;16(8):1–10
- Kvasnicka HM**, Orazi A, Thiele J, et al. European LeukemiaNet study on the reproducibility of bone marrow features in masked polycythemia vera and differentiation from essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2017;92(10):1062–7
- Langlais BT**, Mazza GL, Kosiorek HE, et al. Validation of a modified version of the myeloproliferative neoplasm symptom assessment form total symptom score. *J Hematol* 2021;10(5):207–11
- Lelonek E**, Matusiak L, Wrobel T, et al. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: clinical characteristics. *Acta Derm Venereol* 2018;98(5):496–500
- Lengfelder E**, Baerlocher GM, Döhner K, et al. Polycythaemia vera (PV) Leitlinie. 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 28.02.2022
- Madaan K**, Kaushik D, Verma T. Hydroxyurea: a key player in cancer chemotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12(1):19–29
- 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(10):2224–32
- Mazza GL**, Kunze KL, Langlais BT, et al. Item nonresponse on the Myeloproliferative Neoplasms Symptom Assessment Form (MPN-SAF): a comparison of missing data strategies. *Leuk Lymphoma* 2019;60(7):1789–95
- Moulard O**, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014;92(4):289–97
- Nicol C**, Lacut K, Pan-Petes B, et al. Hemorrhage in essential thrombocythemia or polycythemia vera: epidemiology, location, risk factors, and lessons learned from the literature. *Thromb Haemost* 2021;121(5):553–64
- Passamonti F**, Griesshammer M, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *The Lancet Oncology* 2017;18(1):88–99
- Passamonti F**, Palandri F, Saydam G, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): 5-year follow up of a randomised, phase 3b study. *The Lancet Haematology* 2022;9(7):e480–e92
- Pemmaraju N**, Gerds AT, Yu J, et al. Thrombotic events and mortality risk in patients with newly diagnosed polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Leuk Res* 2022;115:106809
- Ponziani FR**, Zocco MA, Campanale C, et al. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010;16(2):143–55
- Rote Liste**. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte) 2021. Rote Liste Service GmbH (Verlag), 2021
- 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(8):665–9
- Sorensen AL**, Mikkelsen SU, Knudsen TA, et al. Ruxolitinib and interferon-alpha2 combination therapy for patients with polycythemia vera or myelofibrosis: a phase II study. *Haematologica* 2020;105(9):2262–72
- Spivak JL**. Polycythemia vera. *Curr Treat Options Oncol* 2018;19(2):12
- Steib C**, Guba M, Seidensticker M. Pfortaderthrombosen – therapeutische Möglichkeiten. *Gastroenterologie* 2021;16(2):79–89
- Stein BL**, Moliterno AR, Tiu RV. Polycythemia vera disease burden: contributing factors, impact on quality of life, and emerging treatment options. *Ann Hematol* 2014;93(12):1965–76
- Tefferi A**, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018;8(1):3
- Tefferi A**, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia* 2021;35(12):3339–51
- Williams N**, Lee J, Mitchell E, et al. Life histories of myeloproliferative neoplasms inferred from phylogenies. *Nature* 2022;602(7895):162–8
- Yacoub A**, Mascarenhas J, Kosiorek HE, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood* 2019;134(18):1498–509

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. Martin Griesshammer

Johannes Wesling Klinikum Minden

INTERESSENKONFLIKTE

Amgen, AbbVie, AOP Orphan, Novartis, Celgene, CTI, Shire, Pfizer, Roche, Janssen, Gilead, AstraZeneca und Lilly

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Daniel Breitkopf & Lisa Sander

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von MedLearning AG, München (cme.medlearning.de) organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 20.185 € (KW MEDIPOINT: 11.535 €; MedLearning: 8.650 €) inanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.