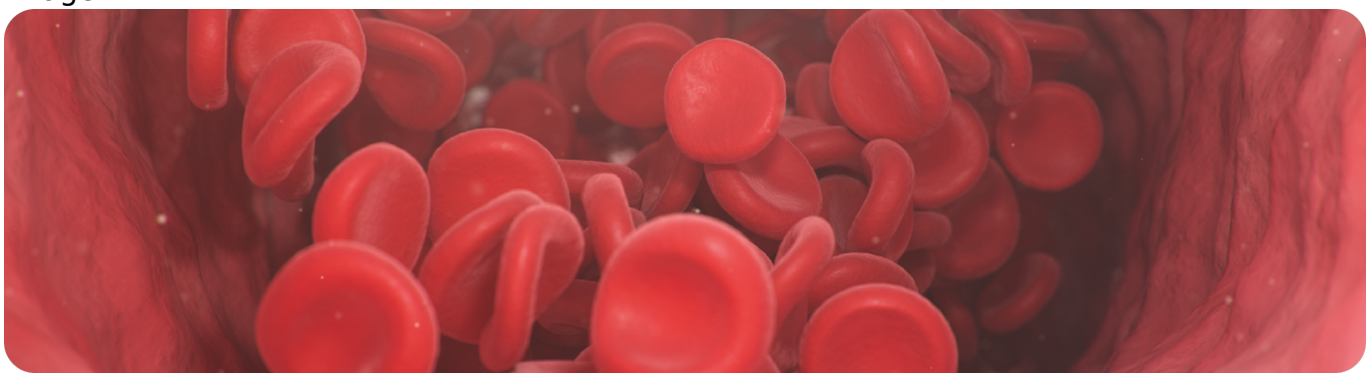
NOVARTIS

Polycythaemia vera
Image



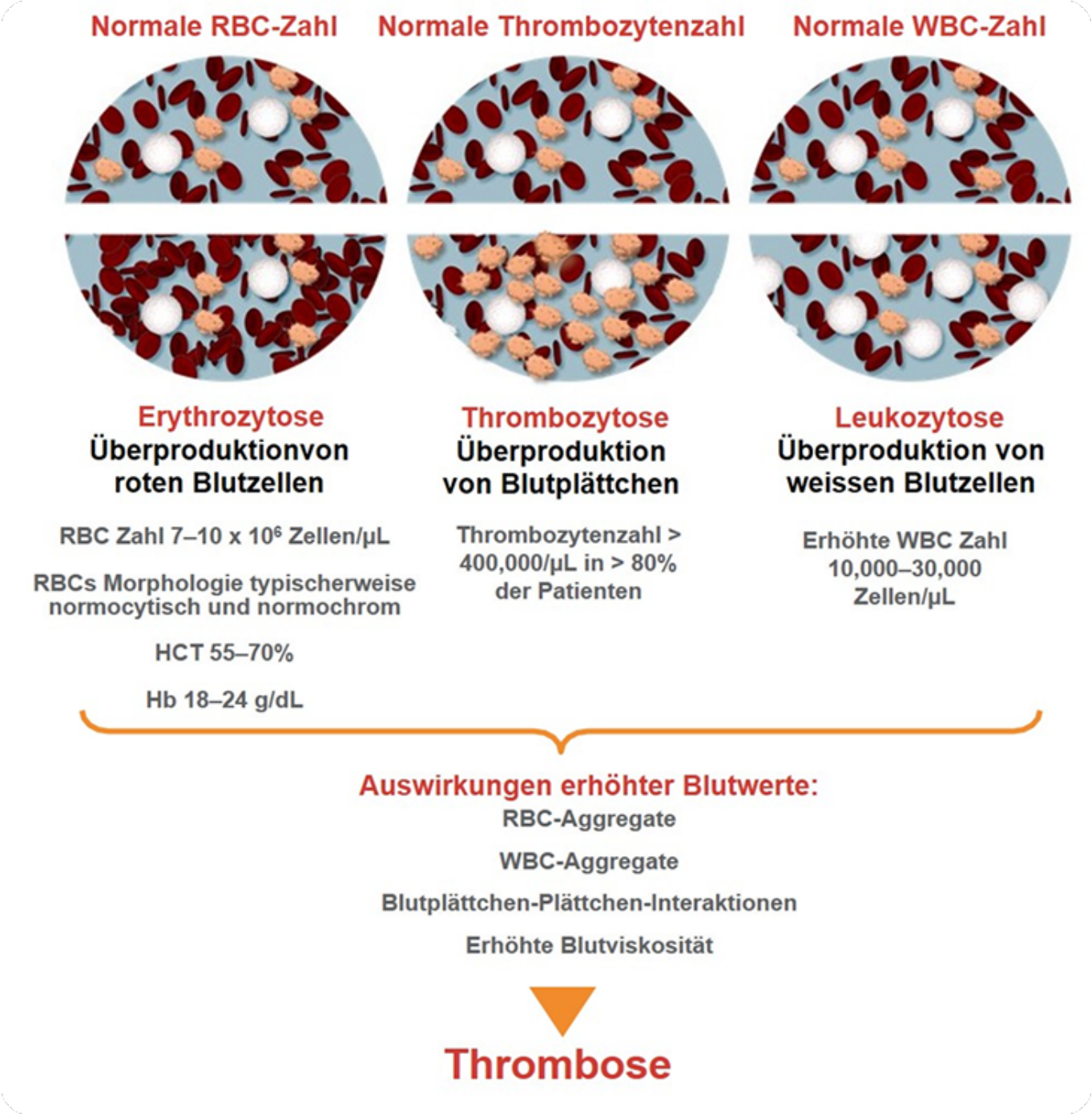
Polycythaemia vera

1. Ursachen und Pathophysiologie

Die Polycythaemia vera (PV) gehört zu den Myeloproliferativen Neoplasien (MPN). Das ist eine Gruppe von Krebserkrankungen, bei denen eine klonale Expansion von multipotenten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark zu einer Überproduktion Erythrozyten, sowie oft auch Leukozyten und Thrombozyten führt (Abbildung 1).[1-3] Dies erhöht die Viskosität des Blutes, was Komplikationen im Herz-/Kreislaufsystem hervorrufen kann. Auch das Risiko für Blutgerinnsel und Thrombosen und somit das Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle erhöht.4 Patienten mit Polycythaemia vera laufen zudem Gefahr, dass die Krankheit voranschreitet und sich zu einer Myelofibrose oder sogar eine akute Leukämie entwickelt.[4]

Abbildung 1: Die Überproduktion von Blutzellen kann zu erhöhter Blutviskosität (Hyperviskosität) und damit letztlich zu Thrombosen führen.

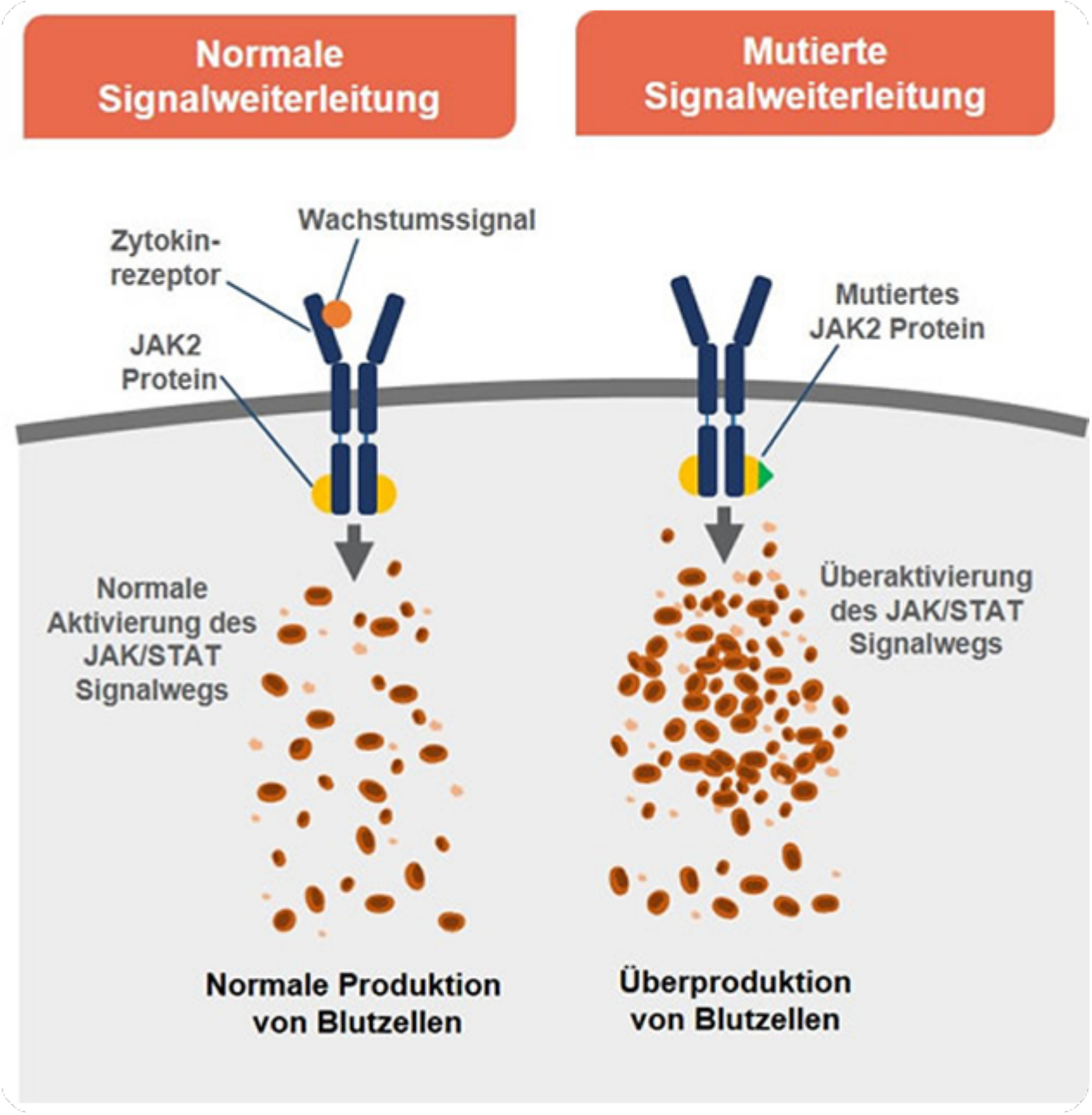
Image



Bei etwa 98% der Patienten mit einer PV lässt sich eine somatische Mutation im Januskinasen (JAK) 2-Gen nachweisen.[5] Das JAK2-Protein ist massgeblich an der Weiterleitung von Signalen beteiligt, die durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren und andere Zytokine ausgelöst werden. Durch die Mutation wird das JAK2-Protein unabhängig von äusseren Signalen dauerhaft aktiviert. Dies gilt als Auslöser der unkontrollierten Myeloproliferation (Abbildung 2).

Abbildung 2: Mutationen in JAK2 können zu einer Überstimulierung des JAK/STAT Signalwegs führen, was eine unkontrollierte Zellproliferation nach sich zieht (adaptiert nach [5]).

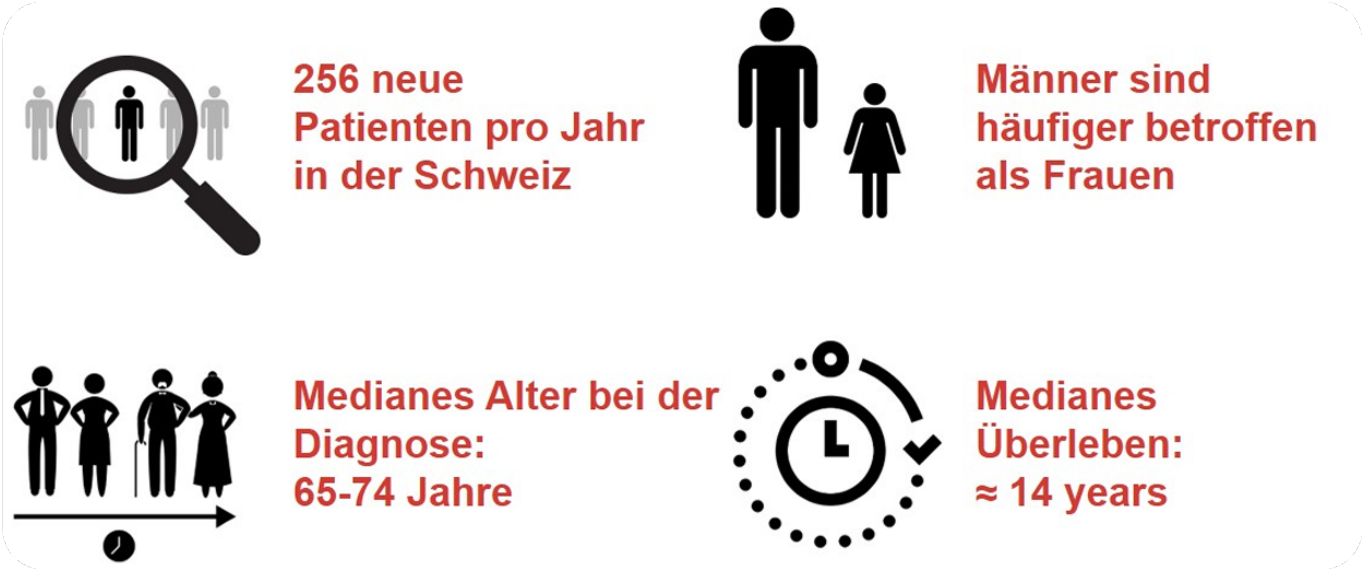
Image



2. Epidemiologie

Polycythaemia vera ist eine seltene, chronische Krankheit. Weltweit erkranken jährlich etwa 3 von 100’000 Menschen an einer Polycythaemia vera, wobei das mediane Alter bei der Diagnose 65 bis 74 Jahre beträgt.[6,7] Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Patienten mit Polycythaemia vera haben eine mediane Lebenserwartung von 14 Jahren, bei Patienten unter 60 Jahren liegt diese mit 24 Jahren jedoch deutlich höher (Abbildung 3).[8]

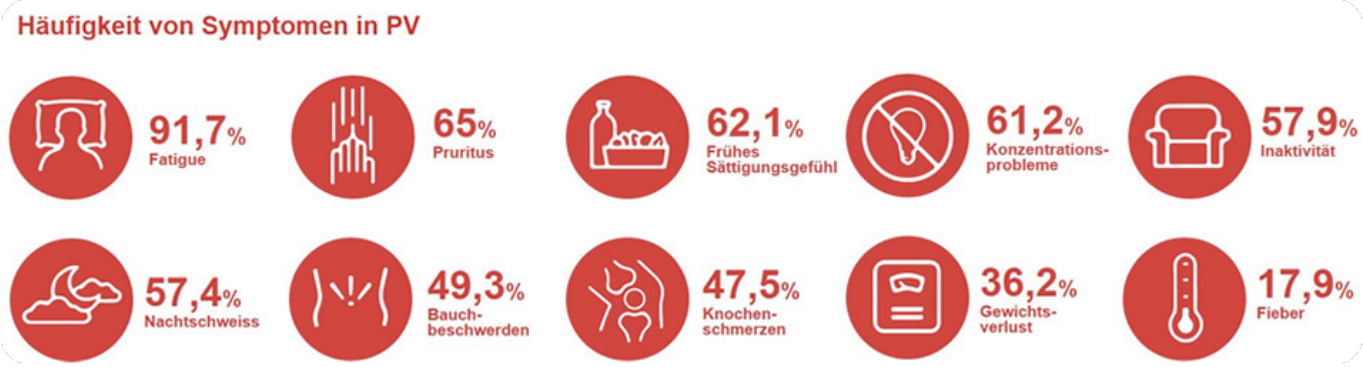
Abbildung 3: Epidemiologie der Polycythaemia vera.


256 neue
Patienten pro Jahr
in der Schweiz
Männer sind
häufiger betroffen
als Frauen
Medianes Alter bei der
Diagnose:
65-74 Jahre
Medianes
Überleben:
≈ 14 years

3. Symptome

Neben den schweren Komplikationen wie Thrombose und Hämorrhagie treten oft leichtere Symptome wie Durchblutungsstörungen, Pruritus, Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Konzentrationsstörungen auf, welche allerdings oft verkannt werden, da sie auch bei anderen, weitaus häufigeren Erkrankungen vorkommen.[4] Patienten, die eine Splenomegalie entwickeln, klagen zudem vielfach über Bauchschmerzen, Übelkeit und Völlegefühl, welche durch den Druck der Milz auf andere Organe hervorgerufen werden und einen Gewichtsverlust mit sich bringen können.[4,9]

Abbildung 4: Symptomatik der Polycythaemia vera (adaptiert nach [10]).



4. Diagnostik

Zur Diagnose gemäss WHO-Klassifikation für Polycythaemia vera von 2016 gehört:[11]

- Nachweis einer Treibermutation im JAK2-Gen
- Erythrozytose: Erhöhte Hämoglobin- und Hämatokritwerte (>16.5 g/dl bzw. >49% für Männer und >16 g/dl bzw. >48% für Frauen) oder erhöhte Erythrozytenmasse (>25% über Normalwert)
- Hyperzellularität aller drei Zelllinien in morphologischer Analyse des Knochenmarks
- Vermindertes Serumerythropoetin

Weitere wichtige diagnostische Untersuchungen sind in Abbildung 5 zusammengefasst.

Abbildung 5: Allgemeine Diagnostik bei Polycytheamia vera (adaptiert nach [12])

Image

5. Behandlung

Mangels einer kurativen Behandlung der Polycythaemia vera sind die primären Behandlungsziele:

- eine Milderung der Symptome,
- eine Reduktion des Thrombose- und Hämorrhagierisikos,
- eine Stabilisierung des Hämatokritwertes unter 45%,

- das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern.

Die Primärtherapie umfasst typischerweise die tägliche Gabe von Aspirin sowie Phlebotomien.[12] Weitere Behandlungsoptionen hängen vom Patientenprofil und dem Behandlungserfolg ab. Man unterscheidet zwischen Hochrisikopatienten, welche über 60 Jahre alt sind und/oder in der Vergangenheit Thromboembolien erlitten haben, und Niedrigrisikopatienten, auf die das nicht zutrifft. Bei Niedrigrisikopatienten, die nicht gut auf die Primärtherapie ansprechen, ist eine häufigere Gabe von Aspirin möglich. Für Hochrisikopatienten wird eine zusätzliche Behandlung mit Zytostatika wie Hydroxyurea oder Interferon empfohlen.[4,11,13] Etwa 30-40% der Patienten unter Zytostatika Therapie weisen allerdings eine Resistenz oder Intoleranz auf.[4] Für solche Patienten kann ein JAK-Inhibitor eine mögliche Folgetherapie darstellen.

Referenzen

1. Weltgesundheitsorganisation. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, editors. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.

2. Spivak JL. Narrative Review: Thrombocytosis, Polycythemia Vera, and JAK2 Mutations: The Phenotypic Mimicry of Chronic Myeloproliferation. *Ann Intern Med*. 2010; 152(5): 300.

3. Stein BL *et al*. Polycythemia Vera: An Appraisal of the Biology and Management 10 Years After the Discovery of *JAK2 V617F*. JCO. 2015; 33(33): 3953–60.

4. Mesa RA. New guidelines from the NCCN for polycythemia vera. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017; 15(11): 848–50.

5. Levine RL *et al*. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7(9): 673–83.

6. Titmarsh GJ *et al*. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis: How Common are Myeloproliferative Neoplasms? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Hematol*. 2014; 89(6): 581–7.

7. Moulard O *et al*. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. 2014; 92(4): 289–97.

8. Tefferi A *et al.* Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014; 124(16): 2507–13; quiz 2615.

9. Tefferi A *et al.* Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management: TEFFERI and BARBUI. *Am. J. Hematol*. 2017; 92(1): 94–108.

10. Scherber R *et al*. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood*. 2011; 118(2): 401–8.

11. Tefferi A *et al*. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018; 8(1): 3.

12. Onkopedia. Polycythaemia Vera (PV). April 2019.

13. Vannucchi AM *et al*. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015; 26: v85–99.

Source URL: *https://www.pro.novartis.com/ch-fr/node/756*