

Polyglobulie

I. Verdon, G. Stalder, P.-Y. Lovey, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

Einleitung

Eine Polyglobulie ist eine pathologische Erhöhung der Zahl der roten Blutkörperchen (Hb) und des Hämatokritwerts (Ht) gegenüber dem physiologischen Normwert für Alter und Geschlecht (Ht >47 % (oder 0.47 L/L) bei Frauen und >52 % (0.52 L/L) bei Männern; Hb >157 g/l bei Frauen und >177 g/l bei Männern). Klassischerweise werden unterschieden:

- Die *echte Polyzythämie* (PV) oder Morbus Vaquez-Osler, verbunden mit einer klonalen Anomalie der hämatopoetischen Stammzellen. Dabei handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die 1,48/100.000 Personen jährlich betrifft. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt im Schnitt bei 61 Jahren. 10 % der Patienten sind jedoch noch keine 40 Jahre alt. Frauen und Männer sind gleichermassen betroffen. Über 99 % der PV-Fälle liegt eine Gain-of-Function-Mutation von JAK2 (JAK2 V617F Mutationen auf Exon 14 in 97 % bzw. auf Exon 12 in 3 % der Fälle) zugrunde. Auch wenn die fibrotische Transformation und die Progression hin zu einer akuten myeloiden Leukämie langfristig auftreten können, so stellen doch arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse den grössten Risikofaktor in Bezug auf Morbidität und Mortalität dar.
- Die wesentlich häufigeren *sekundären Polyglobulien*, zumeist reaktiv. Diese werden durch extrinsische Faktoren wie chronische Hypoxie, unangemessene EPO-Produktion etc. ausgelöst.

Klinisches Bild

Die Patienten sind häufig asymptomatisch, weshalb die Polyglobulie oft nur zufällig bei einer Routineuntersuchung entdeckt wird. Manche stellen sich mit Mikrozirkulationsstörungen vor, die durch eine erhöhte Erythrozytenkonzentration im Blut ausgelöst werden. Zu den Symptomen zählen Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Skotome oder Pruritus. Auch eine Erythromelalgie, ein vasomotorisches Symptom einhergehend mit Erythemen, Hitzegefühlen und Schmerzen in den distalen Extremitäten, kann auftreten. Bei einer damit verbundenen Splenomegalie kann es zu einer Überfüllung des Magens und/oder zu einem frühzeitigen Sättigungsgefühl kommen. Schliesslich können auch arterielle oder venöse thrombo-embolische Komplikationen auf eine PV hindeuten.

Bei jeder persistierenden Polyglobulie muss eine Untersuchung auf Polycythaemia vera über die Bestimmung des EPO-Werts und die Suche nach JAK2-Driver-Mutationen im Blut erfolgen.

Diagnostischer Ansatz

- Komplettes Blutbild :
 - ⇒ Bevor spezielle Untersuchungen durchgeführt werden, ist zunächst erneut ein komplettes Blutbild zu erstellen, um die Erhöhung des Hb- und Ht-Werts zu bestätigen und eine relative Polyglobulie auszuschliessen, die z. B. durch Dehydrierung ausgelöst werden kann.
 - ⇒ Bei PV zeigt das Blutbild nur eine isolierte Polyglobulie. Diese geht in der Regel mit Leukozytose und/oder Thrombozytose einher.
- Untersuchung der sekundären Ursachen :
 - ⇒ Suche nach einer chronischen Hypoxämie: aktiver Tabakmissbrauch, COPD, Obesitas-Hypoventilations-Syndrom mit oder ohne OSAS, Aufenthalt in extremen Höhen. Eine Untersuchung der Lunge (arterielle Gasometrie, Lungenfunktionstest, Polysomnographie oder Thorax-CT) kann sich als notwendig erweisen.
 - ⇒ Medikamenteninduziert: exogene Zufuhr von EPO, Testosteron, anderen Anabolika oder SGLT-2-Hemmern.
 - ⇒ Ektopische EPO-Produktion (Nierenkarzinom, Leberzellkarzinom, zerebelläres Hämangioblastom, uterine Leiomyome). Untersuchung durch spezielle Bildgebung.

- Bestimmung des EPO-Werts im Serum :

- ⇒ Ein niedriger oder nicht bestimmbarer Wert deutet stark auf eine PV hin.
- ⇒ Ein erhöhter Wert legt eine sekundäre Polyglobulie nahe, vor allem bei Gewebhypoxie oder ektopischer EPO-Sekretion durch einen Tumor.

- Suche nach einer Mutation von JAK2 V617F oder Exon 12

- ⇒ Der Nachweis dieser Mutation bestätigt die Diagnose, ermöglicht aber auch die Einschätzung des Thromboserisikos und die Kontrolle der Behandlung.

Die PV-Diagnosekriterien gemäss WHO 2022 sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Beachte: Bei einer ausgeprägten Erythrozytose (Hb >185 g/l bei Männern oder >165 g/l bei Frauen und Hämatokritwert > 55,5 % bei Männern oder > 48 % bei Frauen) ist eine Knochenmarkpunktion/-biopsie nicht unbedingt erforderlich.

Hauptkriterien	
1.	Hämoglobin >165 g/l bei Männern oder >160 g/l bei Frauen, oder Hämatokrit >49 % bei Männern oder >48 % bei Frauen, oder Masse der roten Blutkörperchen >25 % über dem zu erwartenden durchschnittlichen Normwert.
2.	Knochenmarkbiopsie mit altersangepasster Hyperzellularität mit trilinearer Proliferation (Panmyelose), einschliesslich ausgeprägter Erythropoese und Granulopoese, sowie vermehrt reife pleomorphe Megakaryozyten ohne Atpiezeichen.
3.	Vorliegen einer Mutation von JAK2 V617F oder Exon 12.
Weiteres Kriterium	
1.	Serum-EPO-Spiegel unterhalb des Normwerts.
Die Diagnose gilt als gesichert, sofern alle 3 Hauptkriterien oder die ersten 2 Hauptkriterien und das weitere Kriterium erfüllt sind.	

Tab. 1: Kriterien der WHO 2022 zur Diagnose von Polycythaemia vera (Morbus Vaquez-Osler)

Behandlung

Die Behandlung einer PV beruht vor allem auf der Vermeidung von venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen. Eine strikte Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren ist unbedingt geboten. Allen Patienten sind eine Therapie mit niedrigdosiertem Aspirin (100 mg/Tag) und wiederholte therapeutische Blutentnahmen zu verschreiben, um den Ht-Wert unter 45 % zu halten. Bei hohem Risiko (Alter > 60 Jahre oder Thrombosen in der Anamnese) oder Unverträglichkeit von Blutentnahmen ist eine Zytotherapie mit Hydroxycarbamid oder Interferon-alpha durchzuführen.

Bei sekundären Polyglobulien ist eine Behebung der zugrundeliegenden Ursachen indiziert. Auch eine Behandlung durch therapeutische Blutentnahmen bei einem Ht-Wert >55 % und Hyperviskositätssymptomen ist möglich.

Literatur

- [1] Tefferi A., Barbui T. (2023). Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American Journal of Hematology;98(9),1465-1487. <https://doi.org/10.1002/ajh.27002>

Ansprechpartner

Dr. med. Isaline Verdon
Dr. med. Grégoire Stalder

isaline.verdon@hopitalrivierachablais.ch
gregoire.stalder@hopitalvs.ch

Ziel der Behandlung von Polycythaemia vera ist die Vermeidung von venösen und arteriellen thromboembolischen Komplikationen.