

# Polycythaemia Vera (PV)

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Bauhofstr. 12  
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>3</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	3
2.2 Epidemiologie .....	3
2.3 Pathogenese .....	4
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>5</b>
4.1 Symptome .....	5
4.2 Krankheitsverlauf.....	5
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>6</b>
5.1 Diagnose-Kriterien .....	6
5.1.1 Diagnose-Kriterien der PV.....	6
5.1.2 Diagnose-Kriterien der Post-PV-Myelofibrose .....	6
5.2 Diagnostik.....	7
5.2.1 Erstdiagnose .....	7
5.2.1.1 Allgemeine Diagnostik .....	8
5.2.1.2 Spezielle hämatologische Diagnostik.....	8
5.2.1.3 Vasculäre Komplikationen in ungewöhnlichen Lokalisationen.....	9
5.3 Klassifikation.....	9
5.4 Prognostische Faktoren .....	9
5.5 Differenzialdiagnose .....	10
<b>6 Therapie</b> .....	<b>11</b>
6.1 Therapiestruktur .....	11
6.2 Therapiemodalitäten.....	12
6.2.1 Allgemeine Maßnahmen .....	12
6.2.2 Aderlass .....	12
6.2.3 Thrombozytenaggregationshemmer.....	13
6.2.4 Zytoreduktive Therapie .....	13
6.2.4.1 Parameter zur Einleitung einer zytoreduktiven Therapie.....	13
6.2.4.2 Zytoreduktive Therapieformen .....	14
6.2.4.2.1 Primärtherapie.....	14
6.2.4.2.2 Zweitlinientherapie .....	15
6.2.4.3 Milzbestrahlung und Splenektomie.....	16
6.2.5 Allogene Knochenmark- bzw. periphere Blutstammzelltransplan- tation .....	16
6.3 Besondere Situationen.....	16
6.3.1 Prophylaxe von Rethrombosen .....	16

6.3.2 Spätkomplikationen (Post-PV-Myelofibrose, MDS/akute Leukämie).....	17
6.3.3 Operative Eingriffe.....	17
6.3.4 Kinderwunsch und Schwangerschaft .....	17
6.3.5 COVID19-Infektion und Impfung .....	18
<b>7 Rehabilitation.....</b>	<b>18</b>
<b>8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....</b>	<b>18</b>
<b>9 Literatur .....</b>	<b>19</b>
<b>10 Aktive Studien.....</b>	<b>22</b>
<b>11 Therapieprotokolle .....</b>	<b>23</b>
<b>12 Studienergebnisse.....</b>	<b>23</b>
<b>13 Zulassungsstatus .....</b>	<b>23</b>
<b>14 Links.....</b>	<b>23</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser: .....</b>	<b>23</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....</b>	<b>24</b>

# Polycythaemia Vera (PV)

**ICD-10:** D45

**Stand:** August 2021

## Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Eva Lengfelder, Gabriela M. Baerlocher, Konstanze Döhner, Thomas Ernst, Heinz Gisslinger, Martin Griebshammer, Steffen Koschmieder, Petro E. Petrides

## 1 Zusammenfassung

Die Polycythaemia Vera ist eine chronische myeloproliferative Neoplasie. Das Hauptmerkmal der Erkrankung ist die pathologisch gesteigerte Produktion roter Blutzellen, welche den normalen Regulationsmechanismen der Erythropoese nicht unterliegt. In fast allen Fällen (etwa 98%) findet sich eine Mutation im *JAK2*-Tyrosinkinase-Gen, welche eine Proliferationssteigerung nicht nur der roten Reihe, sondern in den meisten Fällen auch der Granulopoese und Megakaryopoese (sog. Panmyelose) verursacht. Der natürliche Krankheitsverlauf ist durch unterschiedliche Stadien gekennzeichnet. Charakteristisch ist eine anfängliche polyzythämische Phase mit zunehmender Splenomegalie und eine spätere sog. ‚Spent Phase‘ bzw. Phase der postpolycythaemischen Myelofibrose mit reduzierter Bildung von Blutzellen. Der natürliche Verlauf der Erkrankung schließt auch die mögliche Evolution in eine akute Leukämie ein.

Die Überlebensprognose ist günstig. Häufigste Komplikationen sind arterielle und venöse Thrombosen. Risikofaktoren hierfür sind ein höheres Lebensalter und eine bereits stattgehabte Thrombose. Die Therapie ist in erster Linie auf die primäre und sekundäre Prävention der thromboembolischen Komplikationen ausgerichtet. Die empfohlene Therapie für alle Patient\*innen ist die Kombination von Aderlässen mit niedrig dosierter Acetylsalizylsäure (Hemmung der Thrombozytenaggregation). Längerfristig benötigt der überwiegende Anteil der Patient\*innen eine zytoreduktive Therapie zur Kontrolle der gesteigerten Myeloproliferation.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Die Polycythaemia Vera (PV) gehört zu den chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) ([siehe Leitlinie Myeloproliferative Neoplasien](#)). Neben der PV werden auch die Essentielle Thrombozythämie (ET) und die Primäre Myelofibrose (PMF) zu den klassischen Philadelphia-Chromosom-negativen bzw. *BCR-ABL*-negativen Entitäten der MPN gezählt.

### 2.2 Epidemiologie

Die PV ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz zwischen 0,4 und 2,8 pro 100 000 Einwohner pro Jahr in Europa. Das mediane Lebensalter bei Diagnosestellung liegt zwischen 60 und 65 Jahren. Die PV kommt etwas häufiger bei Männern als bei Frauen vor [1, 2]. Die PV ist nach dem derzeitigen Wissensstand nicht vererbbar. Es sind jedoch verschiedene prädisponierende genetische Konstellationen für das Auftreten einer MPN (einschließlich PV) bekannt [3]:

- Bei einem Teil der Bevölkerung vorliegende charakteristische Zusammensetzungen bekannter Gene (Allele), die das Risiko von sporadisch auftretenden MPN verstärken (z.B.

ein bestimmter genetisch definierter JAK2-Genotyp (Haplotyp), der mit einem höheren Risiko des Auftretens einer *JAK2* V617F-Mutation verbunden ist).

- Seltene unterschiedlich penetrante Risiko-Allele oder mutierte Gene, die familiäre Häufungen von MPN begünstigen können (ca. 5% der MPN) (siehe auch Kapitel 3).
- Extrem seltene Keimbahnmutationen, z.B. im *JAK2*-Gen, *MPL*-Gen, *EPO-Rezeptor*- oder *EPO*-Gen (Familien mit erblicher MPN-ähnlicher Erkrankung) (siehe auch Tabelle 6).

## 2.3 Pathogenese

*BCR-ABL*-negative MPN sind erworbene klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, die lebenslänglich persistieren. Bei etwa 98% der Patienten mit dem klinischen Bild einer PV lässt sich eine somatische Mutation im *JAK2*-Gen nachweisen (Tabelle 1). Die *JAK2*-Mutationen gelten als Auslöser („driver mutation“) der unkontrollierten Myeloproliferation. Kürzlich in Abstract-Form publizierte Daten weisen darauf hin, dass solche Treibermutationen wahrscheinlich bereits in der Kindheit (ggf. sogar *in utero*) auftreten können und dass die Latenz bis zur klinischen Manifestation der MPN bis zu einige Dekaden betragen kann [4].

Beim Gesunden dienen die JAK-Proteine als „Informationsübermittler“ zwischen Zytokin-bindenden Rezeptoren auf der Zelloberfläche und Signalmolekülen innerhalb der Zelle. Die JAK-Tyrosinkinasen haben eine wichtige Funktion hinsichtlich der Proliferationsregulation hämatopoetischer Zellen. Durch die Bindung spezifischer Zytokine bzw. Liganden (z.B. EPO, TPO, G-CSF, GM-CSF) an den jeweiligen Zytokin-Rezeptor werden die JAK2-Proteine in der Zelle phosphoryliert. Dies führt zu einer Aktivierung von Signalmolekülen, die im Zellkern die Proliferation hämatopoetischer Zellen aktivieren (JAK/STAT-Signalweg). Die *JAK2* V617F-Mutation und andere Mutationen der JAK2-Tyrosinkinase (z.B. verschiedene Mutationen im Exon 12 des *JAK2*-Gens) führen zu einer Liganden-unabhängigen Aktivierung der Kinase, was in einer unkontrollierten Proliferation hämatopoetischer Zellen resultiert. Im Falle der PV steht die gesteigerte, EPO-unabhängige Proliferation der Erythropoese im Vordergrund [5, 6]. *JAK2*-Mutationen sind nicht spezifisch für die PV und werden auch bei ca. 50% der Patienten mit ET oder PMF und bei einzelnen anderen Entitäten myeloischer Neoplasien gefunden. Im Gegensatz zur ET und PMF finden sich bei der PV keine Mutationen im Calreticulin (*CALR*)- oder *MPL*-Gen (Thrombopoietin-Rezeptor-Gen) [7, 8]. Bei etwa 2% der Patienten mit dem klinischen Bild einer PV lässt sich mit den Standardmethoden keine Mutation im *JAK2*-Gen nachweisen.

Zusätzlich zur *JAK2*-Mutation finden sich nicht selten weitere somatische Genmutationen, deren Häufigkeit mit ansteigendem Alter zunimmt. Hierbei handelt es sich um sog. „Non-driver“-Mutationen (z.B. in den Genen *TET2*, *ASXL1*, *EZH2*, *DNMT3A*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *TP53* u.a). Diese Mutationen sind nicht MPN-spezifisch, da sie auch bei anderen hämatologischen Neoplasien vorliegen können. Eine höhere Mutationslast von *JAK2* V617F-Allelen sowie eine ansteigende Anzahl von „Non-driver“-Mutationen korrelieren mit einem ungünstigeren klinischen Verlauf bei MPN, einschließlich der PV [9].

**Tabelle 1: JAK2-Mutationen bei der Polycythaemia Vera (Treibermutationen)**

Gen	Lokalisation	Mutation	Häufigkeit bei PV
JAK2	Exon 14	V617F	95%
JAK2	Exon 12	unterschiedlich	ca. 3%

## 3 Vorbeugung und Früherkennung

Hinsichtlich Vorbeugung und Früherkennung einer PV liegen keine Daten bzw. Empfehlungen vor. Bei familiärem Mehrfachauftreten von MPN und Erkrankungen an anderen hämatologischen Neoplasien oder weiteren Krebserkrankungen wird eine humangenetische Beratung empfohlen

(vorzugsweise nach Rücksprache mit einer entsprechenden Einrichtung zur vorherigen Besprechung der individuellen Indikation).

## 4 Klinisches Bild

### 4.1 Symptome

Im frühen Krankheitsstadium stehen in der Regel klinische Symptome im Vordergrund, die durch die erhöhte Blutviskosität bedingt sind (z.B. gerötete Gesichtshaut, livide Haut und Schleimhäute, Kopfdruck, Kopfschmerzen, Hypertonie). Die Ätiologie der thromboembolischen Komplikationen ist komplex. Zur Entstehung der Thrombosen tragen neben dem erhöhten Hämatokrit und der ggf. gesteigerten Leukozyten- und Thrombozytenzahl eine ganze Reihe weiterer thrombogener und inflammatorischer Mechanismen bei, die zusätzlich eine Aktivierung von Gefäßendothel, Gerinnungssystem, Leukozyten und Thrombozyten bewirken können [1][10 - 12].

Das Spektrum an klinischen Symptomen ist vielfältig und ändert sich nicht selten im Verlauf der Erkrankung. Mikrozirkulationsstörungen führen häufig zu charakteristischen klinischen Symptomen (z. B. Sehstörungen, Parästhesien, Erythromelalgie). Im Bereich der größeren Gefäße überwiegen kardiale und zerebrale arterielle Gefäßverschlüsse und periphere Venenthrombosen. Weniger häufig, aber für die PV und andere MPN nicht ungewöhnlich, sind abdominelle Venenthrombosen und Thrombosen im venösen Cerebralsinus [13- 15] (Kapitel 5.2.1.3.). In höherem Lebensalter sowie bei bereits stattgehabten Thromboembolien nimmt das Risiko für Thrombosen weiter zu. Schwere Blutungen sind selten und werden durch eine hohe Thrombozytenzahl und ein erworbenes von Willebrand-Syndrom begünstigt [1]. An klinischen Symptomen, welche die Lebensqualität stark beeinträchtigen können, sind Müdigkeit/Erschöpfung (Fatigue) und der oft quälende Pruritus (bei bis zu 70% der Patient\*innen, vor allem ausgelöst durch Kontakt mit Wasser oder Reibung), hervorzuheben. Dieser kann der Diagnose einer PV um mehrere Jahre vorausgehen [16].

### 4.2 Krankheitsverlauf

Der natürliche Krankheitsverlauf der PV umfasst verschiedene Stadien.

- **Chronische (polyzythämische) Phase:**

Die in der Regel über Jahre anhaltende chronische Phase ist durch die klinischen Merkmale der gesteigerten Myeloproliferation charakterisiert, welche in den meisten Fällen alle drei Zellreihen (Erythropoese, Megakaryopoese, Granulopoese) einschließt und von einer zunehmenden Splenomegalie begleitet ist. Die Proliferation der Erythropoese steht hierbei im Vordergrund und bestimmt das klinische Bild. Häufigste und potenziell bedrohliche Komplikationen sind arterielle oder venöse Thromboembolien bei bis zu 40% der Patient\*innen [1]. Bei unbehandelter PV stellen sie mit über 60% der Todesfälle die häufigste Todesursache dar [17]. Lebensbedrohliche Blutungen sind selten [1].

- **Spätphase:**

Das Hauptproblem der Spätphase ist der Übergang in eine sog. ‚Spent‘ Phase (Rückgang der Erythrozytose, Zunahme der Splenomegalie, verbunden mit korrespondierenden Veränderungen des Knochenmarkes), welche von einer Transformation in eine (sekundäre) Post-PV-Myelofibrose (MF) und/oder eine akute Leukämie gefolgt sein kann. Die Gesamtrate an Post-PV-MF liegt nach einer medianen Beobachtungszeit von 10 Jahren bei etwa 15%, nach 20 Jahren bei 50%. Der direkte Übergang in eine akute Leukämie ist selten (ca. 4%), während etwa 20% der Patienten mit Post-PV MF in eine AML transformieren [18 - 20].

## 5 Diagnose

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.

### 5.1 Diagnose-Kriterien

#### 5.1.1 Diagnose-Kriterien der PV

Die Diagnose der PV wird auf der Basis der aktualisierten WHO-Kriterien aus dem Jahre 2016 gestellt (Tabelle 2) [21].

**Tabelle 2: Diagnosekriterien der PV, WHO 2016 [21]**

<b>Hauptkriterien</b>
A1 Hb >16,5 g/dl Männer (M)/ >16,0 g/dl Frauen (F) oder Hämatokrit >49% M/ >48% F <sup>1,2</sup>
A2 Trilineäre Myeloproliferation mit pleomorpher Megakaryopoese
A3 Nachweis einer Mutation im <i>JAK2</i> -Gen ( <i>JAK2</i> V617F oder Exon 12 Mutation)
<b>Nebenkriterium</b>
B1 Erniedrigter Erythropoietin-Spiegel
<b>Die Diagnose PV erfordert entweder alle drei Hauptkriterien oder die ersten beiden Hauptkriterien und das Nebenkriterium.</b>

Legende:

<sup>1</sup> Bei Fällen mit persistierender Erythrozytose (Männer: Hämoglobin >18,5 g/dl oder Hämatokrit >55,5%, Frauen: Hämoglobin >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.

<sup>2</sup> Die Bestimmung der Erythrozytenmasse mit <sup>51</sup>Cr-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.

Wichtige Änderungen in der aktuellen WHO-Klassifikation 2016 (gegenüber der vorausgegangenen Version von 2008) stellen die Senkung der Grenzwerte von Hämoglobin und Hämatokrit und die Aufwertung der jetzt obligaten Knochenmarkhistologie als Hauptkriterium dar. Dies erlaubt den Einschluss von Fällen mit sogenannter maskierter PV, welche die vormalige Höhe (WHO 2008) von Hämatokrit oder Hämoglobin nicht erreichen, jedoch nach dem Befund der Knochenmarkhistologie als PV einzustufen sind [22].

Auch bei der Abgrenzung der PV gegenüber einer *JAK2*-positiven ET, welche in manchen Fällen die für PV definierten Grenzwerte von Hämatokrit oder Hämoglobin erreichen bzw. überschreiten kann, sowie vom hyperproliferativen Stadium der PMF, leistet die Knochenmarkhistologie in der Hand des geübten Pathologen einen essentiellen und klinisch relevanten Beitrag [23]. Der nicht ubiquitär verfügbare Nachweis von endogenen erythroiden Kolonien in vitro wurde aus der Liste der Nebenkriterien herausgenommen. In unklaren Situationen kann dieser weiterhin hilfreich sein.

#### 5.1.2 Diagnose-Kriterien der Post-PV-Myelofibrose

Für die Definition der Post-PV-MF wurden von der WHO die Empfehlungen der internationalen Arbeitsgruppe für Myelofibrose (International Working Group for Research and Treatment of Myelofibrosis) übernommen (Tabelle 3) [24]. Auf weitere Aspekte der Post-PV-MF wird in der [Onkopedia Leitlinie Primäre Myelofibrose](#) eingegangen.

**Tabelle 3: Diagnosekriterien der Post-PV-Myelofibrose, WHO 2016 [21]**

<b>Erforderliche Kriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.) Dokumentation der vorausgegangenen Diagnose PV nach WHO Kriterien</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2.) Knochenmarkfibrose Grad 2 bis 3 (auf einer Skala 0 bis 3) Grad 3 bis 4 (auf einer Skala 0 bis 4)</li> </ul>
<b>Zusätzliche Kriterien (zwei erforderlich)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.) Anämie<sup>1</sup> oder nicht mehr erforderliche Aderlasstherapie (ohne zytoreduktive Therapie) oder nicht mehr erforderliche zytoreduktive Therapie zur Reduktion der Erythrozytose</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2.) Leukoerythroblastisches Blutbild</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3.) Zunehmende Splenomegalie (definiert entweder als Zunahme einer vergrößerten Milz von &gt;5 cm unterhalb des linken Rippenbogens oder als neu diagnostizierte palpable Milzvergrößerung)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4.) Entwicklung von 2 oder allen 3 der folgenden konstitutionellen Symptome: &gt;10% Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiß, ätiologisch ungeklärtes Fieber (&gt;37,5 Grad Celsius)</li> </ul>

Legende:

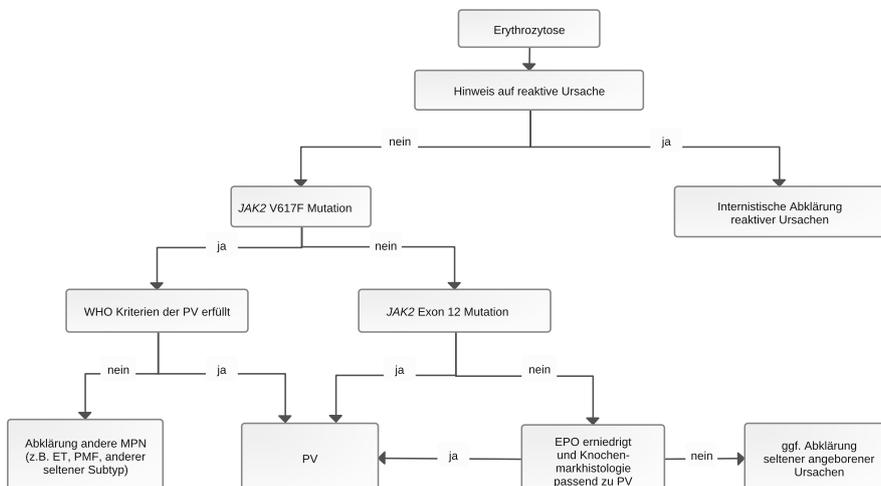
<sup>1</sup> unterhalb der Referenzwerte für Alter, Geschlecht und Anpassung an die entsprechende Höhe über dem Meeresspiegel

## 5.2 Diagnostik

### 5.2.1 Erstdiagnose

Zur primären Weichenstellung der Diagnostik ist anhand der klinischen Befunde und der Laborwerte abzuschätzen, ob eine sekundäre Erythrozytose oder eine PV vorliegt. Hierbei sind eine gezielte allgemein internistische Anamnese (siehe Kapitel 5.2.1.1.) und Verlaufswerte des Blutbildes über möglichst lange vorausgehende Zeiträume zumeist richtungsweisend. Weisen die klinischen und laborchemischen Befunde eindeutig in die Richtung einer sekundären (reaktiven) Erythrozytose, so wird die entsprechende Grunderkrankung internistisch abgeklärt und behandelt. Der empfohlene diagnostische Algorithmus bei Erythrozytose ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

**Abbildung 1: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen**



### 5.2.1.1 Allgemeine Diagnostik

#### 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 beachten (siehe auch [Tabelle 6](#)).

#### Körperliche Untersuchung:

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

#### Labor (obligat):

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

#### Weitere empfohlene Untersuchungen:

- Quick, PTT, AST, ALT,  $\gamma$ GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin
- Arterielle Blutgasanalyse
- Sonographie des Abdomens
- Röntgenuntersuchung des Thorax
- EKG, Echokardiogramm, Lungenfunktionsprüfung, ggf. Belastungs-EKG
- Thrombophilie-Screening bei stattgehabter Thrombose
- Ggf. Cholesterin, Triglyceride, Glucose (zur Einschätzung nicht-MPN-bedingter vaskulärer Risikofaktoren)

### 5.2.1.2 Spezielle hämatologische Diagnostik

Bei Verdacht auf PV (Erythrozytose, gleichzeitige Leukozytose und/oder Thrombozytose und/oder Splenomegalie, Linksverschiebung und/oder einzelne Erythroblasten im Blutaussstrich) oder auch auf eine andere MPN, ist eine **spezielle hämatologische Diagnostik** mit Screening auf eine *JAK2*-Mutation, bzw. eine der anderen Treibermutationen (*CALR*, *MPL*) erforderlich.

- **Molekulargenetik/ Zytogenetik:** Bestimmung molekularer Marker (Treibermutationen), primär der *JAK2* V617F Mutation. Wenn negativ, Screening auf *JAK2* Exon 12-Mutationen. *CALR*- und *MPL*-Mutationen nur, wenn keine Mutation im *JAK2*-Gen vorliegt. *BCR-ABL*-Fusionsgen nur, wenn alle genannten Marker negativ sind oder wenn der Verdacht auf eine CML als sekundäre Erkrankung besteht. ‚Non-driver‘-Mutationen (z.B. *TET2*, *ASXL1*, *EZH2*, *DNMT3A*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *TP53* u.a.) und ein abnormaler zytogenetischer Befund finden wegen ihrer möglichen prognostischen Bedeutung zunehmend Beachtung bei individuellen Entscheidungen im Verlauf, sind aber bisher nicht Bestandteil des diagnostischen Routineprogramms bei PV.
- **Knochenmark:** Aspirationszytologie und Knochenmarkhistologie mit Eisen- und Faserfärbung (möglichst Mitbeurteilung in einem Referenzzentrum) (siehe [Tabelle 2](#)).

- **Bei nach Durchführung der vorangegangenen Diagnostik weiterhin ungeklärter Erythrozytose:** ggf. Untersuchungen zum Nachweis bzw. Ausschluss seltener angeborener Ursachen von Erythrozytosen (siehe [Tabelle 6](#)).
- **Bei venösen Thrombosen in ungewöhnlichen Lokalisationen** (siehe Kapitel [5.2.1.3](#)): Molekulares Screening auf Mutation im *JAK2*-Gen; bei Negativität Screening auf weitere Treibermutationen und (differenzialdiagnostisch) auch PNH-Screening (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) und Thrombophilie-Screening empfohlen.

### 5.2.1.3 Vaskuläre Komplikationen in ungewöhnlichen Lokalisationen

Bei venösen Thrombosen in ungewöhnlichen Lokalisationen sollte eine zugrundeliegende MPN (einschließlich PV) immer ausgeschlossen und ein Screening auf eine *JAK2*-Mutation bzw. eine der anderen Treibermutationen durchgeführt werden.

Abdominelle Thrombosen (Pfortader, Milzvene, Lebervenen (Budd-Chiari Syndrom), Mesenterial- und Nierenvenen) können Erstmanifestation einer MPN sein. Insbesondere bei Lebervenen- oder Pfortaderthrombose sind die Laborbefunde oft nicht wegweisend, da das klinische Bild der MPN und die Laborparameter (Blutbild) sekundär durch die Folgen der vaskulären Erkrankung (portale Hypertension mit Ascites, Leberzirrhose, Blutungen, Splenomegalie) überlagert werden können (siehe [Tabelle 4](#)). Die zu Grunde liegende MPN wird deshalb häufig nicht primär erkannt [[13](#), [14](#)]. Bei Patient\*innen mit viszerale Thrombosen ohne Nachweis eines klonalen Markers kann der Ausschluss bzw. Nachweis einer MPN schwierig sein [[13](#)].

Weitere Lokalisationen von Gefäßkomplikationen mit deutlich geringerer Prävalenz einer zu Grunde liegenden MPN umfassen die Zerebralvenenthrombose (insbesondere Sinusvenenthrombose) und ganz vereinzelt die retinale Venenthrombose. Auch hier kann der Nachweis eines klonalen Markers anfänglich der einzige Hinweis auf eine MPN sein [[15](#)].

**Tabelle 4: Zuverlässigkeit diagnostischer Marker bei PV-Patienten mit Budd-Chiari Syndrom oder Pfortader-/Milzvenenthrombose [[13](#)]**

Kriterium	Problem
Nachweis der <i>JAK2</i> V617F-Mutation oder eines anderen klonalen Markers	bei MPN ohne klonalen Marker („triple negative“) nicht diagnostisch wegweisend
Erhöhte erythrozytäre Zellmasse	nicht allgemein verfügbar, keine Routinemethode
Panmyelose des Knochenmarkes	ggf. schwierig von KM-Veränderungen bei Splenomegalie (Hypersplenie) abgrenzbar
Erhöhte Zellzahlen im peripheren Blut	unzuverlässig, da nicht immer vorhanden
Erniedrigter EPO-Spiegel im Serum	kann in manchen Fällen normal sein
Splenomegalie	eingeschränkte diagnostische Aussagefähigkeit (Splenomegalie kann durch portale Hypertension bedingt sein)

## 5.3 Klassifikation

Die Diagnosestellung der PV erfolgt nach der aktuellen WHO-Klassifikation 2016 (Kapitel [5.1.1](#).) Auch die Kriterien zur Diagnose der Post-PV-Myelofibrose wurden in der WHO-Klassifikation festgelegt. (Kapitel [5.1.2](#).) [[21](#)]. Eine Unterteilung in Subgruppen ist bei der PV nicht vorhanden.

## 5.4 Prognostische Faktoren

Die Lebenserwartung bei gänzlich unbehandelter PV ist aufgrund von Gefäßkomplikationen massiv eingeschränkt (mediane Überlebenszeit ca.1½ Jahre) [[17](#)]. Bei guter Kontrolle der

Erkrankung lag die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit in einer retrospektiven Analyse von 1545 PV-Patienten bei knapp 19 Jahren [20].

In neueren Publikationen wurden anhand retrospektiver Analysen verschiedene Prognose-Scores für das Überleben dargestellt, welche zum Teil auch molekulare Marker einschließen. Bei erheblicher Divergenz dieser Scores [20, 25, 26] erfolgt die Risikostratifizierung für Therapieentscheidungen jedoch weiterhin nach dem Thromboserisiko. Hier wird zwischen einem hohen und einem niedrigen Thromboserisiko unterschieden (Tabelle 5). Gesicherte Risikofaktoren für Thromboembolien und Hauptstratifizierungsparameter sind höheres Alter ( $\geq 60$  Jahre, wobei in der klinischen Praxis auch das biologische Alter berücksichtigt wird) und eine bereits stattgehabte arterielle oder venöse Thrombose [27, 28].

Nach einer neueren Risikoeinteilung können jüngere Patienten ohne Thrombose bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren oder Leukozytose einer intermediären Risikogruppe zugeordnet werden (bisher nicht validiert) [28].

**Tabelle 5: Risikostratifizierung der PV**

Risikogruppe	Kriterien
Niedriges Risiko	Alter $< 60$ Jahre, keine Thromboembolie (im Gesamtverlauf)
Hohes Risiko	Alter $\geq 60$ Jahre und/oder Thromboembolie (im Gesamtverlauf)

## 5.5 Differenzialdiagnose

Die Abgrenzung der PV hat gegenüber anderen MPN mit gesteigerter Erythrozytenzahl und gegenüber reaktiven (sekundären) Erythrozytosen zu erfolgen. Die stringente Anwendung der WHO Kriterien 2016 erlaubt in der Regel eine Abgrenzung der verschiedenen Entitäten von MPN. Bei Fällen, welche die Positivkriterien der WHO-Klassifikation nicht komplett erfüllen, ergibt sich die exakte Zuordnung zumeist durch den klinischen Verlauf. Übergänge zwischen den Entitäten der MPN sind möglich. Angeborene (sporadische oder familiäre) Formen von primärer Erythrozytose sind extrem selten (siehe Kapitel 2.2).

Fälle von PV mit reiner Erythrozytose (charakteristisch für Mutationen im Exon 12 des *JAK2*-Gens) sind bezüglich ihres differenzialdiagnostischen Abgrenzungsbedarfes von sekundären Erythrozytosen besonders hervorzuheben [6].

**Tabelle 6: Differenzialdiagnose der PV**

Differenzialdiagnose	Kommentar
<b>Myeloproliferative Neoplasien</b>	
Essentielle Thrombozythämie	vor allem bei <i>JAK2 V617F</i> -positiven Formen können erhöhte Werte von Hämoglobin und Hämatokrit vorliegen
Primäre Myelofibrose	im hyperproliferativen Frühstadium kann eine Proliferation aller drei Zellreihen einschließlich einer Erythrozytose vorliegen. Eine mäßig ausgeprägte Markfibrose ist auch bei PV möglich, was die Abgrenzbarkeit erschweren kann
<b>Reaktive Erythrozytosen</b>	
Erythrozytose durch Verminderung des Plasmavolumens	Pseudopolyglobulie mit Erhöhung der Erythrozytenzahl bei Stress oder schwerer Exsikkose
Erythrozytose bei starkem Nikotinkonsum	ausgelöst durch einen erhöhten Anteil von Kohlenmonoxid-Hämoglobin
Erworbene sekundäre Erythrozytose	infolge arterieller Hypoxie bei chronischen Herz- und Lungenerkrankungen, bei Schlaf-Apnoe-Syndrom oder bei Tumorerkrankungen mit paraneoplastischer EPO-Produktion und bei medikamentös induzierter Polyglobulie (z.B. Testosteron), Zustand nach Nierentransplantation, Doping
Seltene angeborene Ursachen von Erythrozytosen (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erythropoietinrezeptor-Mutationen, die zur erhöhten EPO-Sensitivität erythroider Vorläufer führen;</li> <li>VHL-Mutation mit gestörter EPO-Genregulation (Chuvash-Polyzythämie),</li> <li>EGLN1 (PHD2)-EPAS1 (HIF2A)-Mutationen</li> <li>Hämoglobinopathie mit <i>erhöhter</i> Sauerstoffaffinität oder 2,3-DPG-Mangel (z.B. 2,3-DPG-Mutase-Defizienz),</li> <li>Störungen der Hämoglobinbildung bei <i>normaler</i> O<sub>2</sub>-Affinität des Hämoglobins (heterozygote beta-Thalassämie, alpha-Thalassämie minor, leichte Eisenmangelanämien; Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit und mittleres Erythrozytenvolumen sind hier vermindert)</li> </ul>

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

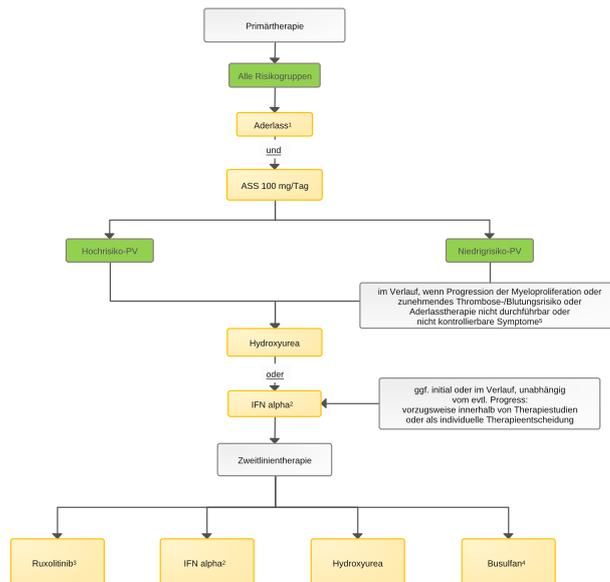
Die Therapiestratifizierung erfolgt in Abhängigkeit vom Thromboserisiko ([Tabelle 5](#)) und ist in erster Linie auf die Prävention arterieller oder venöser Gefäßverschlüsse ausgerichtet. Eine gute Symptomkontrolle ist in der Regel mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden. Alle derzeit zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapiemöglichkeiten sind nicht kurativ.

#### Haupttherapieziele sind:

- Reduktion des Risikos für Thromboembolien
- Kontrolle von klinischen Symptomen
- Aufschiebung bzw. Vermeidung der späten Komplikationen (Myelofibrose und MDS/akute Leukämie).

Die empfohlene Therapie für alle Patient\*innen ist die Kombination von Aderlässen mit niedrig dosierter Acetylsalizylsäure (ASS). Bei Hochrisiko-Patient\*innen und bei Niedrig-Risiko-Patient\*innen mit deutlicher Krankheitsprogression im Verlauf (siehe Kapitel [6.2.4.1.](#)) wird eine zytoreduktive Therapie empfohlen [[27](#), [28](#)]. Ein Therapiealgorithmus ist in [Abbildung 2](#) dargestellt [[28](#)].

**Abbildung 2: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen**



Legende:

ASS: Azetylsalizylsäure, IFN: Interferon.

<sup>1</sup> Aderlass zur Hämatokriteinstellung **unter 45%**,

<sup>2</sup> IFN alpha (zugelassen bei PV ohne symptomatische Splenomegalie: Ropoginterferon alfa-2b),

<sup>3</sup> Zulassung von Ruxolitinib bei Intoleranz oder Resistenz gegenüber Hydroxyurea,

<sup>4</sup> Busulfan nur bei Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter,

<sup>5</sup> Parameter zur Einleitung einer zytoreduktiven Therapie siehe Kapitel 6. 2. 4. 1.

## 6.2 Therapiemodalitäten

### 6.2.1 Allgemeine Maßnahmen

Gewichtsnormalisierung, regelmäßige Bewegung, Vermeiden von Exsikkose und langem Sitzen (ggf. Kompressionsstrümpfe, insbesondere bei Reisen), Reduktion von Gefäßrisikofaktoren und effektive Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen, kein Nikotinkonsum.

### 6.2.2 Aderlass

Aderlässe sind die schnellste und einfachste Maßnahme zur Absenkung des Hämatokrit und der Beseitigung der Hyperviskosität. Empfohlen werden isovolämische Aderlässe von 500 ml (bei Beginn evtl. von 300 ml) je nach individueller Verträglichkeit ein- bis zweimal pro Woche, bis der Hämatokrit (geschlechtsunabhängig) unter 45% eingestellt ist [28]. Wie durch eine randomisierte Studie belegt wurde (CYTO-PV Studie), konnte durch eine stringente Einstellung des Hämatokritwertes unter 45% und eine Kontrolle der Leukozytenzahl eine signifikante Absenkung der Thromboembolierate erreicht werden. Damit verbunden war auch eine Reduktion der kardiovaskulären und durch andere größere thrombotische Ereignisse verursachten Mortalität [29, 30]. Die im Verlauf erforderliche Aderlassfrequenz ist den Hämatokrit-Werten individuell anzupassen. Gelegentliche Aderlässe können ergänzend zur zytoreduktiven Therapie erforderlich sein, um den Hämatokrit im gewünschten Bereich zu halten, falls eine Änderung der zytoreduktiven Therapie nicht möglich oder geboten erscheint.

Der immer eintretende Eisenmangel ist „erwünscht“ und wird nicht substituiert. In Ausnahmefällen, keinesfalls routinemäßig, kann bei symptomatischem Eisenmangel unter strenger Indikationsstellung und engmaschiger Laborkontrolle eine vorsichtige orale Eisensubstitution durchgeführt werden. Der zunehmende Eisenmangel ist nicht selten von einem sekundären Thrombozytenanstieg begleitet.

Als Alternative zu Aderlässen kann die Erythrozytapherese eingesetzt werden. Ihre Durchführung ist nur an dafür ausgestatteten Einrichtungen möglich.

### 6.2.3 Thrombozytenaggregationshemmer

Niedrig dosierte **Azetylsalizylsäure** („low dose“ Aspirin, ASS) 100 mg/Tag, ist bei Patienten ohne Kontraindikationen gegen das Medikament (Ulkusanamnese, vorausgegangene Blutungskomplikationen u.a.) zur Primärprophylaxe von Thrombosen indiziert, unabhängig davon ob gleichzeitig eine zytoreduktive Therapie durchgeführt wird. Periphere und zerebrale Mikrozirkulationsstörungen sind eine symptombezogene Indikation für ASS [31].

Bei einer Thrombozytenzahl über 1 Million/ $\mu$ l sollte ASS wegen des erhöhten Blutungsrisikos erst nach einer medikamentösen Absenkung der Thrombozytenzahl (wünschenswert unter 600 000/ $\mu$ l) verabreicht werden, da der häufig beobachtete Verlust hochmolekularer von-Willebrand-Faktor-Multimere zu einer vermehrten Blutungsneigung führen kann. Unter einem Wert von 30% der vWF-Aktivität sollte ASS nicht eingenommen werden.

Zum Einsatz anderer Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. ADP-Antagonisten) gibt es positive Erfahrungen an individuellen Fällen, aber keine gesicherten Daten.

### 6.2.4 Zytoreduktive Therapie

Bereits stattgehabte Thromboembolien und höheres Lebensalter ( $\geq 60$  Jahre, unter Berücksichtigung des biologischen Alters) sind gesicherte Risikofaktoren für das Auftreten von Gefäßkomplikationen. Jeder dieser Parameter stellt eine Indikation zur Einleitung einer zytoreduktiven Therapie dar (Hochrisiko-Patient\*innen).

Auch bei Niedrigrisiko-Patient\*innen können sich im Krankheitsverlauf Gründe ergeben, eine zytoreduktive Therapie zu beginnen oder diese in Betracht zu ziehen. Diese umfassen insbesondere die Progression der Myeloproliferation, ein steigendes Risiko für Thromboembolien und Blutungen sowie anderweitig nicht kontrollierbare belastende klinische Symptome [27, 28]. Mit Ausnahme von neu aufgetretenen Thrombosen stellen die im Kapitel 6.2.4.1. dargestellten Parameter jedoch keine zwingende Indikation für die Einleitung einer zytoreduktiven Therapie dar. Auch hinsichtlich der Zeichen der Progression der Myeloproliferation gibt es keine exakten Schwellenwerte für den Beginn einer zytoreduktiven Therapie, sodass hier der individuelle Verlauf, insbesondere die Proliferationskinetik zu berücksichtigen ist. Die in der Praxis empfohlenen Parameter sind nachfolgend zusammengefasst [28].

#### 6.2.4.1 Parameter zur Einleitung einer zytoreduktiven Therapie

##### Zeichen der Progression der Myeloproliferation

- Zunahme der Milzgröße oder symptomatische Splenomegalie
- Thrombozytenanstieg auf  $>1\ 000\ 000/\mu$ l  
(ein sekundärer Thrombozytenanstieg durch Eisenmangel unter Aderlässen sollte in Betracht gezogen werden)
- Leukozytenanstieg auf  $>15\ 000/\mu$ l oder höher
- Häufige bzw. zunehmende Aderlassfrequenz

##### Gesteigertes/zunehmendes Risiko für Thromboembolien und Blutung und nicht kontrollierbare belastende klinische Symptome

- Im Verlauf neu aufgetretene Thromboembolien

- Hämorrhagische Komplikationen
- Mikrozirkulationsstörungen trotz ASS
- Eingeschränkte Durchführbarkeit von Aderlässen
- Symptomatischer Eisenmangel, der eine Fortführung der Aderlässe nicht erlaubt
- Unkontrollierter Hämatokritanstieg, falls Eisensubstitution unumgänglich ist
- Schwere bzw. belastende krankheitsbedingte Symptome

## 6.2.4.2 Zytoreduktive Therapieformen

### 6.2.4.2.1 Primärtherapie

Derzeit stehen für die **zytoreduktive Primärtherapie** Hydroxyurea (Hydroxycarbamid) oder Interferon alpha zu Verfügung (IFN) ([Abbildung 1](#)) [28]. Die ggf. (insbesondere anfänglich) notwendige Fortführung der Aderlasstherapie ist von den individuellen Blutwerten abhängig zu machen.

**Hydroxyurea** (Anfangsdosis: 15-20 mg/kg KG/Tag). Eine individuelle Anpassung an die Blutwerte ist vorzunehmen. Im Rahmen des European LeukemiaNET wurden Kriterien zur Bewertung des Therapieansprechens auf zytoreduktive Therapie sowie von Resistenz und Intoleranz von Hydroxyurea erarbeitet ([Tabelle 7](#)). Diese stellen Konsensusempfehlungen dar und sollen Hilfestellung bei der Bewertung des Therapieansprechens und bei eventuell erforderlichem Therapiewechsel geben [32, 33]. Die unter der Hydroxyurea-Behandlung nicht sicher ausschließbare Erhöhung des Risikos einer sekundären Leukämie legt den zurückhaltenden Einsatz dieser Substanz bei jungen Patient\*innen nahe [27, 28].

**Tabelle 7: ELN-Definition der Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea (HU) bei PV [32]**

• 1.) Aderlassbedürftigkeit nach 3-monatiger Therapie mit mindestens 2g HU/Tag, um den Hämatokrit unter 45% zu halten <b>oder</b>
• 2.) Unkontrollierte Myeloproliferation (d.h. Thrombozyten >400 000/µl oder Leukozyten >10 000/µl) nach 3 Monaten Therapie mit mindestens 2g HU/Tag <b>oder</b>
• 3.) Milzgrößenreduktion unter 50% bei massiver <sup>1</sup> Splenomegalie (Beurteilung durch Palpation) oder unvollständiges Verschwinden von durch die Splenomegalie bedingten Symptomen nach 3-monatiger Therapie mit mindestens 2g HU/Tag <b>oder</b>
• 4.) Absolute Neutrophilenzahl <1 000/µl <b>oder</b> Thrombozytenzahl <100 000/µl <b>oder</b> Hämoglobin <10g/dl mit der niedrigsten Dosis von HU, die erforderlich ist, um ein komplettes <sup>2</sup> oder partielles <sup>3</sup> klinisch-hämatologisches Ansprechen zu erzielen <b>oder</b>
• 5.) Ulcera an den Beinen oder andere inakzeptable HU-bedingte nicht-hämatologische Toxizitäten, wie andere Manifestationen an Haut oder Schleimhäuten, gastrointestinale Symptome, Pneumonitis oder Fieber unabhängig von der Dosierung von HU.

Legende:

<sup>1</sup> Milz >10 cm unter dem Rippenbogen,

<sup>2</sup> Hämatokrit <45% ohne Aderlasstherapie, Thrombozyten ≤400 000/µl, Leukozyten, ≤10 000/µl und keine krankheitsbedingten Symptome,

<sup>3</sup> Hämatokrit <45% ohne Aderlasstherapie oder Ansprechen von mehr als drei anderen Kriterien.

**Interferon alpha (IFN):** IFN wird für die Primärtherapie der PV ohne definiertes Alterslimit alternativ zu Hydroxyurea empfohlen [28]. Pegyliertes Interferon-alpha ist vom Nebenwirkungs- und Wirkungsspektrum deutlich besser verträglich als konventionelles Interferon-alpha, das praktisch nicht mehr verwendet wird. Die herkömmliche Form des pegylierten IFN wird einmal wöchentlich verabreicht (IFN alfa-2a, durchschnittliche Dosierung 90µg pro Woche). Eine neue für PV-Patienten (ohne symptomatische Splenomegalie) zugelassene pegylierte Form (Ropegin-terferon alfa-2b) mit längerer Wirkdauer erlaubt eine Applikation in 14-tägigem Abstand. Die Ergebnisse der randomisierten Zulassungsstudie bei unbehandelten oder mit Hydroxyurea vor-

behandelten Hochrisiko-Patienten (inzwischen mit einem ‚Follow up‘ von 5 Jahren) ergaben eine signifikante Überlegenheit von Ropeginterferon gegenüber Hydroxyurea oder bester verfügbarer Therapie. Dies betraf die Rate an kompletter hämatologischer Remission sowie die Reduktion der Allel-Last, wobei auch Fälle von MRD-Negativität beobachtet wurden. Bei einem Teil der Studienpatienten war nach längerer Therapiedauer eine weitere Dilatation der Applikationsabstände auf vier Wochen möglich [34, 35].

In einer randomisierten Phase II-Studie bei Niedrig-Risiko PV (n=127) wurde Ropeginterferon (100 µg alle 14 Tage) mit der Standardtherapie Aderlässe plus niedrig dosiertem ASS verglichen. Die Resultate der Interim-Analyse nach 12 Monaten zeigten, dass sich der Hämatokrit unter IFN stabiler unter 45% einstellen ließ (signifikanter Vorteil der IFN-Therapie (p=0,0075) hinsichtlich des kombinierten Endpunktes „stabiler Erhalt von Hämatokrit unter 45% und kein Krankheitsprogress“). Trotz Auftretens der üblichen IFN-Nebenwirkungen (Fatigue, Fieber etc.) führte die Rückbildung PV-bedingter Symptome insgesamt zu positiven Auswirkungen auf die Lebensqualität [36].

Weitere Beobachtungen (bislang nur in Abstract-Form publiziert) ergaben, dass eine Unterbrechung der IFN-Therapie bei MPN ohne erhöhtes Risiko einer Resistenzentwicklung möglich war und dass die Remissionsdauer bei Patient\*innen mit guter Absenkung der Allellast vor Absetzen der IFN-Therapie (<10% der Driver Mutation) signifikant länger war [37].

Die erstmals verfügbaren Ergebnisse einer IFN-Langzeit-Therapie bei 93 Patient\*innen mit PV (medianes ‚Follow up‘ 10 Jahre, ‚Range‘ 0 bis 45) ergaben im retrospektiven Vergleich mit konventioneller Therapie (Aderlass, Hydroxyurea) einen deutlichen Vorteil von IFN hinsichtlich der Reduktion der Myelofibroserate (signifikant in der ‚low risk‘ Gruppe: p=0,0011) und des Langzeitüberlebens (signifikant in der ‚high risk‘ Gruppe: p=0,016). Eine längere Behandlungsdauer mit IFN erwies sich in Bezug auf beide Zielgrößen als vorteilhaft [38]. Diese Beobachtungen legen einerseits einen möglichst frühzeitigen Einsatz von IFN auch bei Niedrigrisiko-PV nahe, andererseits lassen die Ergebnisse dieses retrospektiven und nicht-randomisierten Vergleichs viele Fragen offen. Auf den individuellen Patienten anwendbare Parameter, welche frühzeitig erlauben würden, den potenziellen Einfluss dieser mit Unbequemlichkeiten und möglichen Nebenwirkungen verbundenen Therapie auf die Entwicklung von Spätkomplikationen (MF akute Leukämie) einzuschätzen, sind derzeit nicht verfügbar. Hervorzuheben ist auch, dass wegen der Nebenwirkungen nur ein Teil der Patient\*innen eine Langzeittherapie mit IFN toleriert. Aufgrund dieser komplexen Gesamtsituation sollte eine IFN-Therapie bei asymptomatischen Patient\*innen mit Niedrigrisiko-PV derzeit nur unter strenger Abwägung möglicher individueller Vor- und Nachteile erwogen werden und vorzugsweise innerhalb von Studien erfolgen (Abbildung 2).

#### 6.2.4.2.2 Zweitlinientherapie

Bei Resistenz oder Intoleranz (Tabelle 7) gegenüber der Primärtherapie, aber auch bei schweren, durch die Primärtherapie nicht beherrschbaren klinischen Symptomen (z.B. hartnäckiger Pruritus u.a.) ist eine Therapieumstellung indiziert (Abbildung 2). Als mögliche Zweitlinientherapie stehen Hydroxyurea oder IFN (in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie) und der Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Ruxolitinib zur Verfügung.

**Ruxolitinib** (JAK1/JAK2-Inhibitor) ist für die Zweitlinientherapie der PV bei Intoleranz oder Resistenz auf Hydroxyurea zugelassen (siehe Anhang Zulassungsstatus). Die initiale, im Verlauf zu adaptierende Dosis beträgt 2x10 mg/Tag. Ruxolitinib führt zur Kontrolle der gesteigerten Myeloproliferation, insbesondere von Hämatokrit und Splenomegalie bei insgesamt guter Verträglichkeit. Weitere positive Effekte sind die Rückbildung von Fatigue und Pruritus und anderen PV-assoziierten Symptomen mit deutlicher Verbesserung der Lebensqualität. Die Wirkung tritt in der Mehrzahl der Patient\*innen rasch, innerhalb der ersten 4 Wochen ein. Auf das mögliche

Auftreten von Hauttumoren und Infekten (insbesondere Herpes Zoster) sollte geachtet werden (siehe Anhang Studienergebnisse) [39, 40], (Ruxolitinib bei COVID19-Infektion siehe Kapitel 6.3.5.).

**Busulfan** sollte wegen seines leukämogenen Potenzials nur als Ausweichtherapie bei Patient\*innen in fortgeschrittenem Lebensalter eingesetzt werden, wenn keine weiteren Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen. In der neueren Literatur wird darauf hingewiesen, dass der leukämogene Effekt von Busulfan als gering einzuschätzen ist und dass mit der Substanz neben der Kontrolle der Blutwerte ein guter Rückgang der *JAK2 V617F*-Allellast erzielt werden kann [41]. Die Gabe von Radiophosphor ist mit einem gesteigerten Leukämierisiko verbunden und deshalb nicht zu empfehlen. Der Einsatz von Chlorambucil gilt wegen des deutlich vermehrten Auftretens von akuten Leukämien als obsolet.

**Anagrelid** (1 bis 2 mg/ Tag) ist ausschließlich auf die Reduktion der Thrombozytenproduktion ausgerichtet und deshalb als Monotherapie der PV ungeeignet. **Anagrelid** kann bei stark erhöhter Thrombozytenzahl ggf. in der Kombination (off-label) mit anderen Medikamenten (z.B. Hydroxyurea oder IFN-alpha) eingesetzt werden, falls mit einer Monotherapie alleine keine zufriedenstellende Reduktion der Thrombozytenzahl erzielt werden kann. **Anagrelid** führt in Kombination mit ASS zu einem erhöhten Blutungsrisiko [42].

#### **6.2.4.3 Milzbestrahlung und Splenektomie**

Die Milzbestrahlung in niedrigen, fraktionierten Dosen und die Splenektomie (hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko) sind Einzelfällen mit Splenomegalie-bedingten Problemen vorbehalten und betreffen ganz überwiegend Patient\*innen mit Übergang in Myelofibrose. Sie sind nur unter sehr strenger Indikationsstellung durchzuführen [43].

#### **6.2.5 Allogene Knochenmark- bzw. periphere Blutstammzelltransplantation**

Eine kurative Therapie der PV ist nur durch eine allogene periphere Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation möglich. Aufgrund der günstigen Prognose der PV ist sie nur in Einzelfällen indiziert. Die Indikation ist insbesondere bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit komplikationsreichem Verlauf zu prüfen.

### **6.3 Besondere Situationen**

#### **6.3.1 Prophylaxe von Rethrombosen**

Bereits stattgehabte Thrombosen stellen einen Risikofaktor für Rethrombosen dar. Retrospektive Untersuchungen ergaben eine Reduktion der Rethromboserate im arteriellen und venösen System, wenn eine Dauerprophylaxe mit Vitamin K-Antagonisten durchgeführt wurde [44]. Kürzlich publizierte retrospektive Analysen deuten darauf hin, dass direkte orale Antikoagulantien (DOAK; Faktor Xa- und Thrombin-Inhibitoren) im Vergleich zu oraler Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten zumindest äquieffektiv, eventuell sogar wirksamer sind [45, 46], allerdings ist die diesbezügliche Datenlage noch begrenzt. Eine Zusammenfassung weiterführender Einzelheiten zu Diagnose, Prävention und Therapie von Thrombosen und Blutungskomplikationen bei MPN finden sich in den Empfehlungen des Arbeitskreises Hämostaseologie der DGHO [12, 47].

### 6.3.2 Spätkomplikationen (Post-PV-Myelofibrose, MDS/akute Leukämie)

Bei Post-PV-MF (Diagnosekriterien siehe [Tabelle 3](#)) wird die Indikation zur allogenen Transplantation in der Regel entsprechend den Empfehlungen für die primäre Myelofibrose gestellt (siehe [Leitlinie PMF](#)).

Auch bei Übergang in eine akute (zumeist myeloische) Leukämie sollte eine allogene Transplantation angestrebt werden. Da die Remissionsdauer nach Anthrazyklin- /Ara-C-basierter Chemotherapie alleine in der Regel nur kurz ist, empfiehlt sich eine solche Therapie dann, wenn anschließend eine Transplantation geplant ist. Palliativ ausgerichtete Konzepte können den Progress aufhalten und in einem begrenzten Prozentsatz komplette Remissionen induzieren (z.B. demethylierende Substanzen ggf. in Kombination mit Venetoclax) [[48](#), [49](#)]. Insgesamt ist die Prognose der Patienten mit Transformation in eine akute Leukämie sehr schlecht.

### 6.3.3 Operative Eingriffe

Besonders wichtig ist die gute Einstellung der Blutwerte (Hämatokrit und Thrombozytenzahl) vor operativen Eingriffen. Bei schlecht kontrollierten Blutwerten besteht ein erhöhtes Operationsrisiko. ASS sollte möglichst eine Woche vor dem geplanten Eingriff pausiert und perioperativ durch niedermolekulares Heparin ersetzt werden, wobei die individuellen Risiken einer Therapieunterbrechung von ASS berücksichtigt und interdisziplinär abgewogen werden sollten.

### 6.3.4 Kinderwunsch und Schwangerschaft

Eine PV per se stellt keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft dar. Es handelt sich aber immer um eine Risikoschwangerschaft, die nach Möglichkeit gut geplant werden sollte. Sie erfordert eine engmaschige interdisziplinäre Überwachung durch Geburtsmediziner und Hämatologen. In Analogie zur ET ist mit einer erhöhten Rate an Früh- und Spätaborten zu rechnen, und auch das Risiko für die Mutter ist erhöht. Eine Indikation zur Interruptio aus medizinischen Gründen ist nur in Ausnahmefällen gegeben.

Die Empfehlungen zur Therapie von MPN (einschließlich PV) während einer Schwangerschaft orientieren sich an Fallsammlungen. Sollte eine Zytoreduktion bei hohem Thromboserisiko während der Schwangerschaft erforderlich sein, bietet sich aufgrund der Teratogenität anderer Substanzen nur IFN an. Die Datenlage weist auf einen positiven Einfluss von IFN auf die Rate erfolgreicher Schwangerschaften hin. Insgesamt schließen die Publikationen deutlich mehr Fälle mit ET als mit PV ein. Bei 78 Schwangerschaften von Patientinnen mit ET oder PV mit unterschiedlichem Risikoprofil betrug die Rate an Lebendgeburten unter IFN 94%. Bei Hochrisiko-ET wird in einer Studie mit 34 Schwangerschaften bei 23 Frauen eine Lebendgeburtenrate von rund 75% unter IFN berichtet. Die publizierten Fallserien von schwangeren Patientinnen, die mit pegyliertem IFN behandelt wurden, ergaben keinen Hinweis auf negative Effekte der Substanz [[50](#), [51](#)].

Während der Dauer der Schwangerschaft wird unabhängig von der Durchführung einer zytoreduktiven Therapie niedrig dosiertes ASS empfohlen. Bei vorausgegangenem arteriellen oder venösen Thrombosen empfiehlt sich ggf. die Kombination mit niedermolekularem Heparin. Peripartal sollte ASS durch Heparin ersetzt werden. z.B. ab der 34. Schwangerschaftswoche bis 6 Wochen postpartal [[50](#)].

### 6.3.5 COVID19-Infektion und Impfung

Höheres Alter, Komorbidität (z.B. chronische kardiale und pulmonale Vorerkrankungen) und hämatologische Neoplasien, gehören zu den Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der SARS-CoV-2- (COVID-19-) Infektion. Dadurch fällt ein erheblicher Anteil der PV-Patient\*innen in die Risikogruppe für einen komplizierten Verlauf der Infektion. Nach den Daten einer retrospektiven Studie hatten MPN-Patient\*innen mit COVID19-Infektion ein zusätzlich gesteigertes Risiko, eine Thrombose, insbesondere im venösen Bereich, zu entwickeln und an pulmonalen Komplikationen zu versterben. Das betraf in dieser Analyse insbesondere Patient\*innen, die intensivpflichtig wurden [52].

Während der Beobachtungsphase von 6 Monaten (nach Rückbildung der akuten Erkrankung) hatten 40% der MPN-Patient\*innen eine verzögerte Rekonvaleszenz mit Persistenz von COVID19-bedingten Symptomen oder ernste, zum Teil tödliche Komplikationen der MPN. Diese Beobachtungen legen eine sehr sorgfältige Überwachung von MPN-Patient\*innen mit COVID19-Infektion nahe [53].

Generell ist bei Patient\*innen mit MPN eine Schutzimpfung gegen COVID19 zu empfehlen (siehe auch [Onkopedia Leitlinie Coronavirus-Infektion \(COVID-19\) bei Patient\\*innen mit Blut- und Krebserkrankungen](#)). Da das Risiko einer zerebralen Venenthrombose/Sinusvenenthrombose bei MPN per se erhöht ist, erscheint es bei MPN-Patient\*innen sicherer, solche COVID19-Impfstoffe einzusetzen, nach deren Anwendung keine zerebralen Venenthrombosen beobachtet wurden. Untersuchungen von IgG-Antikörpertitern im Serum von Patient\*innen, die zum Zeitpunkt der Impfung unter Therapie mit Ruxolitinib standen (n=16), ergaben nach zwei Impfdosen BNT162b2 eine extrem eingeschränkte/keine Antikörperbildung, sodass davon auszugehen ist, dass sich kein adäquater Impfschutz entwickelte. Auch unter Therapie mit Hydroxyurea (n=146) zeigten sich im Serum niedrigere Antikörpertiter als bei Patient\*innen, die unter keiner Therapie der Grundkrankheit standen [54].

## 7 Rehabilitation

Bei kompliziertem Verlauf der PV gelten die bei Tumorerkrankungen/ Leukämien üblichen Regeln für die Einleitung von Rehabilitationsverfahren.

## 8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

**Klinische Untersuchung und Blutbild:** Abstände abhängig von der Therapieform und der Therapiephase sowie dem individuellen Verlauf der Erkrankung. In der Initialphase der Therapie und bei Therapieumstellungen kurzfristig, nach Erreichen einer stabilen Phase in der Regel einmal monatlich. Gelegentlich ergeben sich lange Aderlass-freie Phasen, in denen eine Verlängerung der Kontrollabstände möglich ist.

**Mikroskopische Analyse des Blutbildes** (peripherer Blutaussstrich): durch Linksverschiebung, Nachweis von Erythroblasten und/oder Erythrozyten-Tränentropfenformen bzw. leukämischen Blasten lassen sich Hinweise auf Übergänge in eine Post-PV-MF bzw. MDS/Leukämie erkennen. Eine Bestätigung erfolgt durch die Knochenmarkpunktion. Verlaufsuntersuchungen der **Knochenmarkhistologie** sind nicht routinemäßig indiziert, sollten aber bei Zeichen der Krankheitsprogression (z.B. zunehmende Milzvergrößerung oder Blutbildveränderungen) zur Erfassung eines Übergangs in eine Myelofibrose oder akute Leukämie und möglichst auch bei Therapiewechsel durchgeführt werden.

Eine **sonographische Kontrolle der Milz** einmal pro Jahr stellt eine sinnvolle Ergänzung des Untersuchungsprogramms dar.

Ein quantitatives **Verlaufsmonitoring von mutierten JAK2-Allelen** wird, außerhalb von Forschungsvorhaben nicht routinemäßig empfohlen. Bei progredientem Krankheitsverlauf ist die Untersuchung auf **somatische Zusatzmutationen** sowie eine Zytogenetik zur Einschätzung der individuellen Prognose sinnvoll.

## 9 Literatur

1. Gruppo Italiano Studio Polycythemia vera: The natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 123: 656-66, 1995. [PMID:7574220](#)
2. Moulard O, Mehta J, Fryzek J et al.: Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 92:289-297, 2014. [DOI:10.1111/ejh.12256](#)
3. Bellanné-Chantelot C, Rabadan Moraes G, Schmaltz-Panneau B, Marty C, Vainchenker W, Plo I. Germline genetic factors in the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood Rev.* 2020;42:100710. [DOI:10.1016/j.blre.2020.100710](#)
4. Williams N, Lee J, Moore L et al.: Driver Mutation Acquisition in Utero and Childhood Followed By Lifelong Clonal Evolution Underlie Myeloproliferative Neoplasms. *Blood* 2020;136, ASH LBA-1 (siehe auch: [DOI:10.1101/2020.11.09.374710v1](#) )
5. Vainchenker W, Dusa A, Constantinescu SN: JAKs in pathology: role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *Semin Cell Dev Biol* 19: 385-393, 2008. [DOI:10.1016/j.semcdb.2008.07.002](#)
6. Scott L, Tong W, Levine R, et al.: Jak2 exon12 mutations in polycythemia vera and idiopathic myelofibrosis. *N Engl J Med* 356:459-468, 2007. [DOI:10.1056/NEJMoa065202](#)
7. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS et al.: Somatic mutations of calreticulin myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 369:2379-2390, 2013. [DOI:10.1056/NEJMoa131134724325356](#)
8. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ et al.: Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 369:2391-2405, 2013. [DOI:10.1056/NEJMoa1312542](#)
9. Lundberg P, Karow A, Nienhold R et al.: Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 123: 2220-2228, 2014. [DOI:10.1182/blood-2013-11-537167](#)
10. Falanga a, Marchetti M. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Semin Thromb Hemost* 40:348-358, 2014; [DOI:10.1055/s-0034-1370794](#)
11. Koschmieder S, Mughal TI, Hasselbalch HC, et al.: Myeloproliferative neoplasms and inflammation: whether to target the malignant clone or the inflammatory process or both. *Leukemia* 30:1018-24, 2016. [DOI:10.1038/leu.2016.12](#)
12. Kreher S, Ochsenreither S, Trappe RU, et al.: Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Ann Hematol* 93:1953-1963, 2014. [DOI:10.1007/s00277-014-2224](#)
13. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, et al.: The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 111:4922-4929, 2008. [DOI:10.1182/blood-2007-11-125328](#)

14. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC et al.: Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 120:4921-4928, 2012. DOI:10.1182/blood-2011-09-376517
15. Dentali F, Ageno W, Rumi E et al.: Cerebral venous thrombosis and myeloproliferative neoplasms: results from two large databases. *Thromb Res* 134:41-43, 2014. DOI:10.1016/j.thromres.2014.03.040
16. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE.: Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol* 88:665-669, 2013. DOI:10.1002/ajh.23474
17. Chiewitz E, Thiede T: Complications and causes of death in polycythemia vera. *Acta Med Scand* 172: 513-523, 1962. PMID:14020806
18. Cervantes F, Tassies D, Salgado C et al.: Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. *Acta Haematol* 85:124-1271, 1991. DOI:10.1159/000204873
19. Alvarez-Larrán A, Bellosillo B, Martínez-Avilés L, Besses C.: Postpolycythaemic myelofibrosis: frequency and risk factors for this complication in 116 patients. *Br J Haematol* 146: 504-509, 2009. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.07804.x
20. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G et al.: Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 27:1874-1881, 2013. DOI:10.1038/leu.2013.163
21. WHO classification of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. WHO Press 2017: 39-43
22. Barbui T, Thiele J, Carobbio A et al.: Masked polycythemia Vera (mPV): Results of an international study. *Am J Hematol* 89:199-202, 2014. DOI:10.1002/ajh.23585
23. Barbui T, Thiele J, Kvasnicka HM et al.: Essential thrombocythemia with high hemoglobin levels according to the revised WHO classification. *Leukemia* 28:2092-2094, 2014. DOI:10.1038/leu.2014.175
24. Barosi G, Mesa R, Thiele J, et al.: Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 22:437-438, 2008. DOI:10.1038/sj.leu.2404914
25. Bonicelli G, Abdulkarim K, Mounier M et al.: Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythaemia vera: a population-based study of 327 patients. *Br J Haematol* 160: 251-254, 2013. DOI:10.1111/bjh.12117.
26. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al.: Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Br J Haematol* 189:291-302, 2020. DOI:10.1111/bjh.16380
27. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al.: Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 29:761-770, 2011. DOI:10.1200/JCO.2010.31.8436
28. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al.: Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 32:1057-1069, 2018. DOI:10.1038/s41375-018-0077-1
29. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al.: CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 368:22-33, 2013. DOI:10.1056/NEJMoa1208500

30. Barbui T, Masciulli A, Marfisi MR, et al.: White blood cell counts and thrombosis in polycythemia vera: a subanalysis of the CYTO-PV study. *Blood* 126:560-561, 2015. DOI:10.1182/blood-2015-04-638593
31. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al.: Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 350:114-124, 2004. DOI:10.1056/NEJMoa035572
32. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al.: A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 148:961-963, 2010. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x
33. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al.: Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 121:4778-4781, 2013. DOI:10.1182/blood-2013-01-47881
34. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al.: Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study [published correction appears in *Lancet Haematol* 2020 Feb 25;:]. *Lancet Haematol* 7:e196-e208, 2020. DOI:10.1016/S2352-3026(19)30236-4
35. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al.: Long-Term Use of Ropeginterferon Alpha-2b in Polycythemia Vera: 5-Year Results from a Randomized Controlled Study and Its Extension, *Blood* 2020, 136, ASH Abstr. 481
36. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, et al.: Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial [published correction appears in *Lancet Haematol*. 2021 Mar;8(3):e170]. *Lancet Haematol* 8:e175-e184, 2021. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30373-2
37. Daltro De Oliveira R, Soret-Dulphy J, Zhao LP et al.: Interferon-Alpha (IFN) Therapy Discontinuation Is Feasible in Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Patients with Complete Hematological Remission, *Blood* 2020; 136, ASH Abstr. 483
38. Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T, et al.: Interferon-alpha for treating polycythemia vera yields improved myelofibrosis-free and overall survival [published online ahead of print, 2021 Mar 2]. *Leukemia* 2021; DOI:10.1038/s41375-021-01183-8
39. Kiladjian JJ, 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. *Lancet Haematol* 7:e226-e237, 2020. DOI:10.1016/S2352-3026(19)30207-8
40. 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. *Lancet Oncol* 18:88-99, 2017. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30558-7
41. Kuriakose ET, Gjoni S, Wang YL et al.: JAK2V617F allele burden is reduced by busulfan therapy: a new observation using an old drug. *Haematologica* 98:e135-37, 2013; DOI:10.3324/haematol.2013.087742
42. Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak WW, et al.: Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. *Cancer* 101:2239-2246, 2004. DOI:10.1002/cncr.20646
43. Santos FP, Tam CS, Kantarjian H, et al.: Splenectomy in patients with myeloproliferative neoplasms: efficacy, complications and impact on survival and transformation. *Leuk Lymphoma* 55:121-127, 2014. DOI:10.3109/10428194.2013.794269
44. Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Cervantes F et al.: Oral anticoagulation to prevent thrombosis recurrence in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 94:911-918, 2015. DOI:10.1007/s00277-015-2330-2

45. Huenerbein K, Sadjadian P, Becker T, et al.: Direct oral anticoagulants (DOAC) for prevention of recurrent arterial or venous thromboembolic events (ATE/VTE) in myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol* 100:2015-2022, 2021. DOI:10.1007/s00277-020-04350-6
46. Serrao A, Breccia M, Napolitano M, et al. A multicenter real-life study on anticoagulant treatment with direct oral anticoagulants in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol* 95:E329-E332, 2020. DOI:10.1002/ajh.25990
47. Appelmann I, Kreher S, Parmentier S, et al.: Diagnosis, prevention, and management of bleeding episodes in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: recommendations by the Hemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) and the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH). *Ann Hematol* 95:707-718, 2016. DOI:10.1007/s00277-016-2621-2
48. Thepot S, Itzykson R, Seegers V, et al.: Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). *Blood* 116:3735-3742, 2010. DOI:10.1182/blood-2010-03-274811
49. Gangat N, Guglielmelli P, Szuber N, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in blast-phase myeloproliferative neoplasm: A multicenter series of 32 consecutive cases. *Am J Hematol* 96:781-789, 2021. DOI:10.1002/ajh.26186
50. Griesshammer M, Sadjadian P, Wille K: Contemporary management of patients with *BCR-ABL1*-negative Myeloproliferative neoplasms during pregnancy. *Exp Rev Hematology* 11:697-706, 2018. DOI:10.1080/17474086.2018.1506325
51. Schrickel L, Heidel FH, Sadjadian P, et al.: Interferon alpha for essential thrombocythemia during 34 high-risk pregnancies: outcome and safety. *J Cancer Res Clin Oncol* 147:1481-1491, 2021. DOI:10.1007/s00432-020-03430-4
52. Barbui T, De Stefano V, Alvarez-Larran A, et al.: Among classic myeloproliferative neoplasms, essential thrombocythemia is associated with the greatest risk of venous thromboembolism during COVID-19. *Blood Cancer J* 11:21, 2021. DOI:10.1038/s41408-021-00417-3
53. Barbui T, Iurlo A, Masciulli A, et al.: Long-term follow-up of recovered MPN patients with COVID-19. *Blood Cancer J* 11:115, 2021. DOI:10.1038/s41408-021-00509-0
54. Maneikis K, Šablauskas K, Ringelevičiūtė U, et al.: Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study [published online ahead of print, 2021 Jul 2]. *Lancet Haematol* 8:e583-e592, 2021. DOI:10.1016/S2352-3026(21)00169-1
55. Mesa R, Vannucchi AM, Yacoub A, et al.: The efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera: a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF). *Br J Haematol* 176:76-85, 2017. DOI:10.1111/bjh.14382

## 10 Aktive Studien

Studie	Fragestellung	Kontakt	Information
Ruxo-BEAT	Machbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit von Ruxolitinib gegenüber bestverfügbarer Therapie bei Patienten mit Hochrisiko-PV (oder Hochrisiko-ET)	Prof. Dr. Steffen Koschmieder E-Mail: <a href="mailto:skoschmieder@ukaachen.de">skoschmieder@ukaachen.de</a> Telefon: 0241-8080981/-800	NCT02577926

## 11 Therapieprotokolle

- [Polycythemia Vera - Therapieprotokolle](#)

## 12 Studienergebnisse

- [Polycythaemia Vera \(PV\) - Studienergebnisse](#)

## 13 Zulassungstatus

- [Polycythaemia Vera - Zulassungstatus von Medikamenten](#)

## 14 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

[www.mpd-netzwerk.de/](http://www.mpd-netzwerk.de/)

<https://www.cto-im3.de/gsgmpn/>

## 15 Anschriften der Verfasser:

### **Prof. Dr. med. Eva Lengfelder**

Universitätsklinikum Mannheim  
Medizinische Fakultät Mannheim d. Uni Heidelberg  
III. Medizinische Klinik  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
[eva.lengfelder@medma.uni-heidelberg.de](mailto:eva.lengfelder@medma.uni-heidelberg.de)

### **Prof. Dr. med. Gabriela M. Baerlocher**

Universität Bern  
Labor für Hämatopoiese und Molekulare Genetik  
Murtenstrasse 40  
CH-3008 Bern  
[gabriela.baerlocher@hematology.ch](mailto:gabriela.baerlocher@hematology.ch)

### **Prof. Dr. med. Konstanze Döhner**

Universitätsklinikum Ulm  
Innere Medizin III  
Albert-Einstein-Allee 23  
89081 Ulm  
[konstanze.doehner@uniklinik-ulm.de](mailto:konstanze.doehner@uniklinik-ulm.de)

### **Prof. Dr. med. Thomas Ernst**

Universitätsklinikum Jena  
Klinik für Innere Medizin II  
Am Klinikum 1  
07747 Jena  
[thomas.ernst@med.uni-jena.de](mailto:thomas.ernst@med.uni-jena.de)

**Prof. Dr. med. Heinz Gisslinger**

Medizinische Universität in Wien  
Universitätsklinik f. Innere Medizin I  
Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
[heinz.gisslinger@meduniwien.ac.at](mailto:heinz.gisslinger@meduniwien.ac.at)

**Prof. Dr. med. Martin Griebhammer**

Johannes Wesling Klinikum Minden  
Klinik für Hämatologie / Onkologie  
Hans-Nolte-Str. 1  
32429 Minden  
[martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de](mailto:martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de)

**Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Koschmieder**

Uniklinik RWTH Aachen  
Med. Klinik IV  
Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie & SZT  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen  
[skoschmieder@ukaachen.de](mailto:skoschmieder@ukaachen.de)

**Prof. Dr. med. Petro E. Petrides**

Hämatologisch-Onkologische Schwerpunktpraxis  
am Isartor  
Zweibrückenstr. 2  
80331 München  
[petrides@onkologiemuenchen.de](mailto:petrides@onkologiemuenchen.de)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honorare<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten<sup>8</sup></b>
Baerlocher, Gabriela M.	University of Bern, Switzerland Hospital of Bern, Switzerland	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Incyte	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Döhner, Konstanze	Universitätsklinikum Ulm	<b>Ja</b> Advisory Board: Novartis, Janssen, Celgene/BMS, Daiichi Sankyo, Jazz, Roche, Abbvie	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Novartis, Janssen, Celgene/BMS, Daiichi Sankyo, Jazz, Roche	<b>Ja</b> Novartis, Astellas, Agios	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Ernst, Thomas	Universitätsklinikum Jena	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Gisslinger, Heinz	Medizinische Universität Wien	<b>Ja</b> Novartis, AOP Orphan	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Novartis, AOP Orphan, Janssen, Celgene/BMS	<b>Ja</b> Novartis, AOP Orphan	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Grießhammer, Martin	Johannes Wesling Klinikum Minden Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum	<b>Ja</b> AOP Orphan, Novartis, Celgene/BMS	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Amgen, AOP Orphan, Novartis, Celgene, CTI, Shire, Pfizer, Roche, Janssen, Gilead, Astra Zeneca	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Koschmieder, Steffen	RWTH Aachen University; Uniklinik RWTH Aachen	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Neuartiger BET-Inhibitor (Patent zusammen mit mehreren anderen Wissenschaftler*innen und der RWTH Aachen University). Siehe Altenburg et al ACS Med Chem Letters 2021.	<b>Ja</b>	<b>Ja</b> Novartis; AOP Orphan Pharmaceuticals AG; Janssen Research and Development, LLC;	<b>Ja</b> Kongressreise-Unterstützung: Pfizer; Celgene; Janssen	<b>Nein</b>

Autor*in	Anstellung <sup>1</sup>	Beratung / Gutachten <sup>2</sup>	Aktien / Fonds <sup>3</sup>	Patent / Urheberrecht / Lizenz <sup>4</sup>	Honorare <sup>5</sup>	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen <sup>6</sup>	Andere finanzielle Beziehungen <sup>7</sup>	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten <sup>8</sup>
		Novartis Myelofibrose (MF) und Polycythaemia vera; AbbVie Steering Committee MF; Janssen/Geron MF; Bristol Myers Squibb / Celgene MF; Bayer Einflüsse von Tumor und Therapie auf das Thromboserisiko bei Krebspatienten; Incyte MF, ET; CTI BioPharma MF			Vorträge, Moderationen, Podiumsdiskussionen, Webinare: Bristol Myers Squibb / Celgene; Deutsche Krebsgesellschaft DKG; art tempi communications gmbh; AOP Orphan Pharmaceuticals AG; Forum für medizinische Fortbildung — FomF GmbH; Novartis; GWD-TUD GmbH; MedConcept GmbH; RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH; Amgen			
Lengfelder, Eva	Universitätsmedizin Mannheim	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Novartis Pharma	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Petrides, Petro E.	selbständig	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

**Legende:**

<sup>1</sup> - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

<sup>2</sup> - Tätigkeit als Berater\*in bzw. Gutachter\*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>3</sup> - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

<sup>4</sup> - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

<sup>5</sup> - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor\*innen oder Koautor\*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>6</sup> - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter\*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>7</sup> - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der

*Untersuchung hat*

*<sup>8</sup> - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft*