

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. Andreas Hochhaus

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

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

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	4
3 Vorbeugung und Früherkennung	5
4 Klinisches Bild	5
4.1 Symptome	5
4.2 Krankheitsverlauf.....	6
5 Diagnose	6
5.1 Diagnose-Kriterien	6
5.1.1 Diagnose-Kriterien der PV.....	6
5.1.2 Diagnose-Kriterien der Post-PV-Myelofibrose	7
5.2 Diagnostik.....	7
5.2.1 Erstdiagnose	7
5.2.1.1 Allgemeine Diagnostik	8
5.2.1.2 Spezielle hämatologische Diagnostik.....	9
5.2.1.3 Vaskuläre Komplikationen in ungewöhnlichen Lokalisationen.....	9
5.3 Klassifikation.....	10
5.4 Prognostische Faktoren	10
5.5 Differenzialdiagnose	11
6 Therapie	12
6.1 Therapiestruktur	12
6.1.1 Primärtherapie bei PV mit niedrigem Risiko.....	14
6.1.1.1 Parameter zur Einleitung einer zytoreduktiven Therapie bei Niedrig- .. risiko-PV	14
6.1.1.2 Therapiewahl bei Niedrigrisiko-PV	14
6.1.2 Primärtherapie bei PV mit hohem Risiko.....	14
6.1.3 Zweit- oder Mehrlinientherapie.....	15
6.2 Therapiemodalitäten.....	15
6.2.1 Allgemeine Maßnahmen	15
6.2.2 Aderlass	15
6.2.3 Thrombozytenaggregationshemmer.....	16
6.2.4 Zytoreduktive Therapie	16
6.2.4.1 Hydroxyurea	16
6.2.4.2 Interferon alpha	17
6.2.4.3 Ruxolitinib	18

6.2.4.4	Zytoreduktive Therapieformen mit begrenzter Indikation bei PV	18
6.2.4.5	Milzbestrahlung und Splenektomie.....	19
6.2.5	Allogene Knochenmark- bzw. periphere Blutstammzelltransplantation	19
6.3	Besondere Situationen.....	19
6.3.1	Prophylaxe von Rethrombosen	19
6.3.2	Spätkomplikationen (Post-PV-Myelofibrose, MDS/akute Leukämie).....	19
6.3.3	Operative Eingriffe.....	20
6.3.4	Kinderwunsch und Schwangerschaft	20
6.3.5	Impfungen	20
7	Rehabilitation.....	21
8	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	21
9	Literatur	21
10	Aktive Studien / Register	25
11	Therapieprotokolle	26
12	Studienergebnisse.....	26
13	Zulassungsstatus	26
14	Links.....	26
15	Anschriften der Verfasser	26
16	Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	27

Polycythaemia Vera (PV)

ICD-10: D45

Stand: September 2023

Erstellung der Leitlinie:

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

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

1 Zusammenfassung

Die Polycythaemia Vera ist eine chronische myeloproliferative Neoplasie (MPN). 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%) ist eine Mutation im *JAK2*-Tyrosinkinase-Gen nachweisbar, die eine Proliferationssteigerung der roten Reihe und häufig auch der Granulopoese und Megakaryopoese (sog. Panmyelose im Knochenmark) verursacht. Der natürliche Krankheitsverlauf ist durch unterschiedliche Stadien gekennzeichnet. Charakteristisch ist eine anfängliche länger andauernde polyzytämische 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 Transformation 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 Patienten und Patientinnen (Pat.) ist die Kombination von Aderlässen mit niedrig dosierter Acetylsalizylsäure zur Hemmung der Thrombozytenaggregation. Längerfristig benötigt der überwiegende Anteil der Pat. eine zytoreduktive Therapie zur Kontrolle der gesteigerten Myeloproliferation. Die quantitative Bestimmung der *JAK2* V617F-Mutation im Verlauf stellt einen informativen Parameter zur Entwicklung der Allel-Last unter Therapie dar.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die Polycythaemia Vera (PV) ist eine klonale Myeloproliferative Neoplasie (MPN), welche durch eine Erythrozytose charakterisiert ist und häufig von einer Leukozytose und/oder Thrombozytose begleitet ist. Thromboembolische (arteriell und venös) und hämorrhagische Komplikationen stellen mit der Erkrankung eng verbundene Risiken dar. Mutationen im *JAK2*-Gen (*JAK2* V617F oder *JAK2* Exon12) sind streng mit der PV assoziiert [1, 2].

2.2 Epidemiologie

Die PV ist eine seltene Erkrankung. Nach einer aktuellen Analyse von SEER-Daten lag die Gesamtinzidenz (95% CI) bei 1.57 (1.55-1.60) pro 100 000 Personenjahren. Das mediane Lebensalter bei Diagnosestellung lag bei 65 Jahren. Die PV kommt etwas häufiger bei Männern

als bei Frauen vor [3]. Die PV ist nach dem derzeitigen Wissensstand nicht vererbt. Es sind jedoch prädisponierende genetische Konstellationen für das Auftreten von MPN (einschließlich PV) bekannt (ausführliche Reviews in [4, 5]).

- 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) (Kapitel 3).
- Extrem seltene Keimbahnmutationen, z.B. im *JAK2*-Gen, *MPL*-Gen, *EPO-Rezeptor*- oder *EPO*-Gen (Familien mit erblicher MPN-ähnlicher Erkrankung) (Tabelle 6).

2.3 Pathogenese

BCR-ABL-negative MPN sind erworbene klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle. Der natürliche Verlauf dieser Erkrankungen ist durch eine lebenslängliche Persistenz gekennzeichnet. Neben der PV werden auch die Essentielle Thrombozythämie (ET) und die Primäre Myelofibrose (PMF) zu den klassischen Philadelphia-Chromosom- bzw. *BCR::ABL1*-negativen Entitäten der MPN gezählt.

Die Ätiologie der PV ist ungeklärt. Bei etwa 98% der Patienten mit dem klinischen Bild einer PV lässt sich eine somatische Mutation im Gen der *JAK2*-Tyrosinkinase nachweisen (Tabelle 1). Bei Nichterkrankten regulieren die *JAK*-Tyrosinasen als „Informationsübermittler“ zwischen Zytokin-bindenden Rezeptoren auf der Zelloberfläche und Signalmolekülen in der Zelle (*JAK/STAT*-Signalweg) die bedarfsgesteuerte Proliferation hämatopoetischer Zellen. Durch die *JAK2*-Mutation wird die Kinase ligandenunabhängig aktiviert, gefolgt von unkontrollierter (klonaler) Proliferation hämatopoetischer Zellen [6]. Weitere Erkenntnisse weisen darauf hin, dass durch die *JAK2*-Mutation funktionelle Veränderungen der Stammzellen und der Zellen der Knochenmarknische induziert werden, was die Expansion von klonalen Zellen sowie die Entstehung von Thrombosen und entzündlichen Prozessen begünstigt und den Eisenmetabolismus und andere Stoffwechselwege beeinflusst [7]. Aufgrund experimenteller Daten wird davon ausgegangen, dass *JAK2*- und andere Treibermutationen 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 [8]. Die Menge an mutierten Allelen hat Einfluss auf Symptome, Verlauf und Prognose [7].

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. Bei etwa 2% der Patienten mit dem klinischen Bild einer PV lässt sich mit den Standardmethoden keine der herkömmlichen Mutationen im *JAK2*-Gen nachweisen. In manchen Fällen können unter Einsatz modernerer Sequenzierungs-Technologien wie Next Generation Sequencing, Whole Genome Sequencing (NGS, WGS) u.a. atypische (‘noncanonical’) *JAK2*-Mutationen nachgewiesen werden [2, 9]. Im Gegensatz zur ET und PMF finden sich bei der PV keine Mutationen im Calreticulin (*CALR*)- oder *MPL*-Gen (Thrombopoietin-Rezeptor-Gen).

Zusätzlich zur *JAK2*-Mutation finden sich bei PV, ET und PMF nicht selten weitere somatische Genmutationen. 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. Die Häufigkeit dieser Mutationen steigt mit zunehmendem Alter an. Eine höhere Anzahl von ‚Non-driver‘-Mutationen korreliert mit einem individuell ungünstigeren Krankheitsverlauf [10].

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%
JAK2	Exon 12 bis 15	unterschiedlich	Einzelfälle

3 Vorbeugung und Früherkennung

Hinsichtlich Vorbeugung und Früherkennung von MPN, einschließlich PV, liegen keine Empfehlungen vor.

In jüngerer Vergangenheit hat sich die Anzahl der bei hämatologischen Neoplasien entdeckten Keimbahnmutationen durch die Verfügbarkeit von modernen Methoden der Gensequenzierung deutlich erweitert. Die in der Literatur beschriebenen myeloischen Neoplasien mit Keimbahn-Prädisposition (Myeloid neoplasms associated with germline predisposition) [1, 2] betreffen zwar mehrheitlich AML und MDS oder MDS/MPN, schließen aber auch die MPN ein. Die bislang wenigen publizierten Vorschläge zum präventiven und ggf. therapeutischen Vorgehen sind hauptsächlich auf AML und MDS ausgerichtet, können aber orientierend für die MPN verwendet werden [11]. Generell wird bei familiärem Mehrfachauftreten von MPN und Erkrankungen an anderen hämatologischen Neoplasien oder weiteren Krebserkrankungen eine individuelle humangenetische Beratung empfohlen (vorzugsweise nach Rücksprache mit einer entsprechenden Einrichtung zur vorherigen Besprechung der Indikation im Einzelfall). Dies gilt auch für Verdachtsfälle von angeborenen Erythrozytosen (Kapitel 5.5).

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Im frühen Krankheitsstadium stehen in der Regel klinische Symptome im Vordergrund, nicht selten eine Hypertonie, die durch die erhöhte Blutviskosität bedingt sind (z.B. gerötete Gesichtshaut, livide Haut und Schleimhäute, Juckreiz, Kopfdruck, Kopfschmerzen). Die Ätiologie der thromboembolischen Komplikationen ist komplex. Zur Entstehung der Thrombosen tragen neben Hämatokrit-Erhöhung 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 [12]. Weitere, neben der PV vorliegende Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen erhöhen das Risiko thromboembolischer Komplikationen.

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, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen). 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, 14] (Kapitel 5.2.1.3). In höherem Lebensalter sowie bei bereits stattgehabten Thromboembolien nimmt das Risiko für Thrombosen weiter zu. Schwergradige Blutungen sind selten und werden durch eine hohe Thrombozytenzahl und ein erworbenes von Willebrand-Syndrom begünstigt. An klinischen Symptomen, welche die Lebensqualität stark beeinträchtigen können, sind Müdigkeit/Erschöpfung (Fatigue) und der oft quälende Pruritus bei bis zu 70% der Fälle, vor allem ausgelöst durch Kontakt mit Wasser, Schwitzen oder Reibung („aquagener Pruritus“), hervorzuheben. Dieser kann der Diagnose einer PV um mehrere Jahre vorausgehen [15].

4.2 Krankheitsverlauf

Der natürliche Krankheitsverlauf der PV umfasst verschiedene Stadien.

- **Chronische (polyzythämische) Phase:**

Die zumeist über Jahre anhaltende chronische Phase ist durch die klinischen Merkmale der gesteigerten Myeloproliferation charakterisiert, welche oft 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 Pat. Bei unbehandelter PV stellen sie in einer historischen Arbeit mit über 60% der Todesfälle die häufigste Todesursache dar [16]. Lebensbedrohliche Blutungen sind selten.

- **Spätphase:**

Das Hauptproblem der Spätphase ist der Übergang in eine sog. ‚Spent‘ Phase (Rückgang der Erythrozytose, Zunahme der Splenomegalie, verbunden mit Fibrosierung 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 [17].

5 Diagnose

5.1 Diagnose-Kriterien

5.1.1 Diagnose-Kriterien der PV

Die Diagnose der PV wird auf der Basis der WHO/ICC-Kriterien aus dem Jahre 2022 gestellt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Diagnosekriterien der PV*

Hauptkriterien
A1 Hb >16,5 g/dl Männer (M)/ >16,0 g/dl Frauen (F) oder Hämatokrit >49% M/ >48% F ^{1,2}
A2 Trilineäre Myeloproliferation mit pleomorpher Megakaryopoese
A3 Nachweis einer Mutation im JAK2-Gen (JAK2 V617F oder Exon 12 Mutation) ³
Nebenkriterium
B1 Erniedrigter Erythropoietin-Spiegel
Die Diagnose PV erfordert entweder alle drei Hauptkriterien oder die ersten beiden Hauptkriterien und das Nebenkriterium.

Legende:

*[1, 2]

¹ 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.

² Relativ weit verbreitet, wird bei Männern und Frauen einheitlich ein erhöhter Hämatokrit >45% herangezogen.

³ Es wird empfohlen hochsensitive Assays für JAK2 V617F zu verwenden („sensitivity level“ <1%); in negativen Fällen sind non-canonical bzw. atypische JAK2-Mutationen in den Exons 12 bis 15 in Betracht zu ziehen [2].

Die Bestimmung der Erythrozytenmasse mit ⁵¹Cr-markierten Erythrozyten erlaubt die Abgrenzung zwischen echter Polyglobulie und Pseudopolyglobulie. Diese Methode ist für den klinischen Routinegebrauch nicht vorgesehen.

5.1.2 Diagnose-Kriterien der Post-PV-Myelofibrose

Definition der Post-PV-MF ist in der WHO/ICC Klassifikation beschrieben (Tabelle 3) [24]. Auf Besonderheiten der Post-PV-MF wird in der [Onkopedia Leitlinie Primäre Myelofibrose](#) eingegangen.

Tabelle 3: Diagnosekriterien der Post-PV-Myelofibrose [1, 2]

Erforderliche Kriterien
<ul style="list-style-type: none">• 1.) Dokumentation der vorausgegangenen Diagnose PV nach WHO Kriterien
<ul style="list-style-type: none">• 2.) Knochenmarkfibrose Grad 2 bis 3 (auf einer Skala 0 bis 3), Grad 3 bis 4 (auf einer Skala 0 bis 4)
Zusätzliche Kriterien (zwei erforderlich)
<ul style="list-style-type: none">• 1.) Anämie¹ oder nicht mehr erforderliche Aderlasstherapie (ohne zytoreduktive Therapie) oder nicht mehr erforderliche zytoreduktive Therapie zur Reduktion der Erythrozytose
<ul style="list-style-type: none">• 2.) Leukoerythroblastisches Blutbild
<ul style="list-style-type: none">• 3.) Zunehmende Splenomegalie (definiert entweder als Zunahme einer vergrößerten Milz von >5 cm unterhalb des linken Rippenbogens oder als neu diagnostizierte palpable Milzvergrößerung)
<ul style="list-style-type: none">• 4.) Entwicklung von 2 oder allen 3 der folgenden konstitutionellen Symptome: >10% Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiß, ätiologisch ungeklärtes Fieber (>37,5 Grad Celsius, rektal gemessen)

Legende:

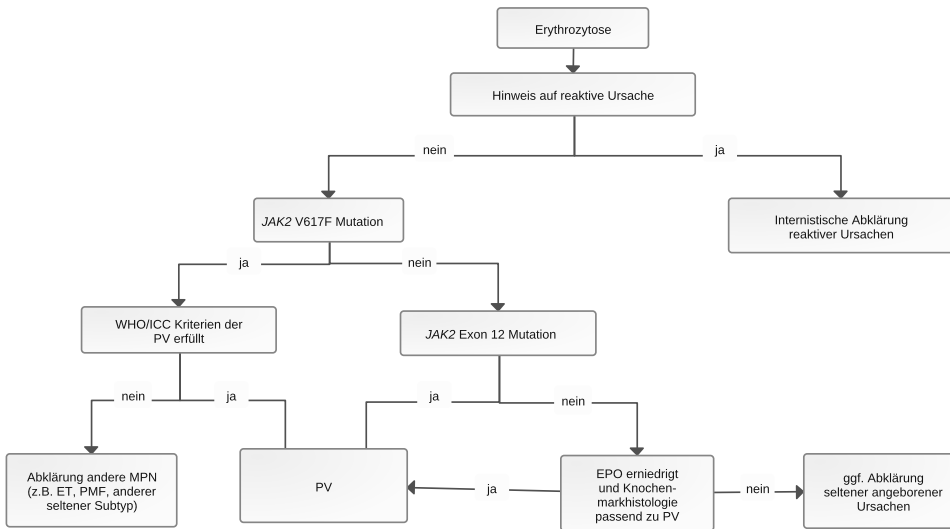
¹ unterhalb der Referenzwerte für Alter, Geschlecht und Anpassung an die entsprechende Höhe über dem Meeresspiegel

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Zur primären Weichenstellung der Diagnostik ist anhand der klinischen Befunde und der Laborwerte abzuschätzen, ob eine reaktive (sekundäre) Erythrozytose oder eine PV vorliegt. Hierbei sind eine gezielte allgemein internistische Anamnese (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 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, Migräne-artige Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen), 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, auch an Erythropoietin (EPO)-sezernierende Nierentumore denken.

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, EPO.

Weitere empfohlene Untersuchungen:

- Quick, PTT, AST, ALT, γ GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin
- Arterielle Blutgasanalyse
- Sonographie des Abdomens
- ggf. mit Gefäßdarstellung per Duplexsonografie (in Abhängigkeit von der Fragestellung)
- Röntgenuntersuchung des Thorax
- EKG, Echokardiogramm, Lungenfunktionsprüfung, ggf. Belastungs-EKG
- Thrombophilie-Screening bei stattgehabter Thrombose
- Cholesterin (LDL und HDL), Triglyceride, Glucose (HbA1c), (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** erforderlich.

- **Molekulargenetik:**

Bestimmung der JAK2 V617F Mutation (aus dem peripheren Blut). Wenn negativ, Screening auf JAK2 Exon 12-Mutationen.

Mit Hilfe moderner Essays, die eine Sensitivität von deutlich unter 1% erreichen, ist es möglich, die JAK2 V617F-Allel-Last zu quantifizieren und als Verlaufsparemeter einzusetzen (Kapitel 5.4) [18].

Screening auf weitere Treibermutationen (CALR- und MPL-Mutationen) nur, wenn keine Mutation im JAK2-Gen vorliegt. BCR::ABL1-Fusionsgen nur, wenn alle genannten Marker negativ sind oder wenn der Verdacht auf eine CML als sekundäre Erkrankung besteht; ggf. Tryptase-Bestimmung und Screening auf KIT-Mutationen (siehe [Onkopedia Leitlinien Eosinophilie](#) und [Mastozytose](#)).

„Non-driver“-Mutationen (z.B. TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A, IDH1/IDH2, SRSF2, TP53 u.a.) und Nachweis einer abnormalen Zytogenetik finden wegen ihrer möglichen prognostischen Bedeutung zunehmend Beachtung bei individuellen Entscheidungen, insbesondere bei progredientem Verlauf oder bei Transformation, sind aber bisher nicht Bestandteil des diagnostischen Routineprogramms.

Ein Screening auf atypische JAK2- und „Non-driver“-Mutationen mittels NGS oder WGS kann in diagnostisch unklaren Fällen hilfreich sein.

- **Zytogenetik:** eine konventionelle Zytogenetik (Knochenmark oder peripheres Blut) ist bei Diagnosestellung nicht obligat. Bei Transformation in Myelofibrose oder akute Leukämie ist sie Bestandteil der Diagnostik.
- **Knochenmark:** Aspirationszytologie und Knochenmarkhistologie mit Eisen- und Faserfärbung (möglichst Mitbeurteilung in einem Referenzzentrum) (Tabelle 2). Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden sich unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.
- **Bei nach Durchführung der vorangegangenen Diagnostik ungeklärter Erythrozytose:** ggf. Untersuchungen zum Nachweis bzw. Ausschluss seltener angeborener und seltener reaktiver Ursachen von Erythrozytosen (Tabelle 6).
- **Bei venösen Thrombosen in ungewöhnlichen Lokalisationen** (Kapitel 5.2.1.3): Molekulares Screening auf Mutationen im JAK2-Gen (ggf. auch auf atypische Mutationen); bei Negativität, Screening auf weitere Treibermutationen und (differenzialdiagnostisch) auch PNH-Screening (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) und Thrombophilie-Screening empfohlen.
- **Bei positiver Familienanamnese** humangenetische Beratung (siehe Kapitel 2.2 und 3).

5.2.1.3 Vaskuläre Komplikationen in ungewöhnlichen Lokalisationen

Bei venösen Thrombosen in ungewöhnlichen Lokalisationen sollte eine zugrundeliegende MPN (einschließlich PV) als obligater Bestandteil der Abklärungsdiagnostik 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 auch bei normalen Blutwerten Erstmanifestation einer MPN sein. Insbesondere bei Lebervenen- oder Pfortaderthrombose sind die Laborbefunde oft nicht weg-

weisend, 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 (Tabelle 4). Die zu Grunde liegende MPN wird deshalb häufig nicht primär erkannt [13, 14]. Bei Pat. mit viszeralen Thrombosen ohne Nachweis eines klonalen Markers kann der Ausschluss bzw. Nachweis einer MPN schwierig sein [13]. Eine weitere Gefäßkomplikation mit deutlich geringerer Prävalenz einer zu Grunde liegenden MPN stellt die Zerebralvenenthrombose (insbesondere Sinusvenenthrombose) dar. Auch hier kann der Nachweis eines klonalen Markers anfänglich der einzige Hinweis auf eine MPN sein.

Tabelle 4: Zuverlässigkeit diagnostischer Marker bei PV-Pat. 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	Bestimmung mit Hilfe von ⁵¹ Cr-markierter Erythrozyten 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/ICC-Klassifikation 2022 (Kapitel 5.1.1). Auch die Kriterien zur Diagnose der Post-PV-Myelofibrose wurden in der WHO/ICC-Klassifikation festgelegt. (Kapitel 5.1.2) [1, 2]. 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; historischer Bericht) [16]. Bei guter Kontrolle der Erkrankung lag die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit in einer retrospektiven Analyse von 1545 PV-Patienten bei knapp 19 Jahren [17].

Prognose-Scores:

In neueren Publikationen wurden anhand retrospektiver Analysen verschiedene Prognose-Scores für das Überleben dargestellt, welche zum Teil auch molekulare Marker einschließen (MIPPS-PV-Score) [19]. Bei erheblicher Divergenz dieser Überlebens-Scores und noch präliminärer Einbeziehung molekularer Marker 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 (≥60 Jahre, wobei in der klinischen Praxis auch das biologische Alter berücksichtigt wird) und eine bereits stattgehabte arterielle oder venöse Thrombose. Nach einer neueren Risikoeinteilung können jüngere Patienten ohne Thrombose bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren oder Leukozytose einer intermediären Risikogruppe zugeordnet werden (bisher nicht validiert) [20].

JAK2-Allel-Last:

Zunehmend wird auch die Höhe der *JAK2*-Allel-Last (variant allele frequency, VAF) zum Diagnosezeitpunkt und im Verlauf als relevanter prognostischer Parameter angesehen [7]. Neuere

Ergebnisse prospektiver Studien und indirekte Hinweise retrospektiver Auswertungen zeigen eine Korrelation vom Grad der Absenkung der Allel-Last mit dem Therapieansprechen und der Langzeitprognose. Eine niedrigere Allel-Last korrelierte mit einer niedrigeren Rate an venösen Thrombosen und von Transformation in Myelofibrose oder AML [21, 22, 23]. Auch zeigten sich günstigere Ergebnisse im ereignisfreien und progressionsfreien Überleben (EFS, PFS) zum Teil mit günstiger Auswirkung auf das Gesamtüberleben [23]. Es ist hervorzuheben, dass die *JAK2*-Allel-Last bislang keinen validierten und allgemein anerkannten Parameter zur Therapie-stratifizierung darstellt. Die Bestimmung kann jedoch im Einzelfall bei Entscheidungen hilfreich sein. Trotz kompletter Rückbildung von mutierten *JAK2*-Allelen unter Therapie können andere Mutationen (z.B. *TET2*) persistieren [24].

Tabelle 5: Risikostratifizierung der PV

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

5.5 Differenzialdiagnose

In [Tabelle 6](#) ist ein Überblick über die wichtigsten Differenzialdiagnosen der PV dargestellt.

Die PV ist in erster Linie gegenüber anderen MPN mit gesteigerter Erythrozytenzahl und gegenüber reaktiven Erythrozytosen abzugrenzen. Die stringente Anwendung der WHO/ICC Kriterien 2022 ermöglicht die Zuordnung zu den verschiedenen Entitäten von MPN. In manchen Grenzfällen, die nach der Befundlage von Klinik und Labor nicht eindeutig der PV, ET oder dem hyperproliferativen Stadium der PMF zugeordnet werden können, ist eine eindeutige Diagnosestellung nur mittels Knochenmarkhistologie oder auf der Basis des längeren klinischen Verlaufs möglich [1, 2].

Fälle von PV mit reiner Erythrozytose (charakteristisch für Mutationen im Exon 12 des *JAK2*-Gens) sind bezüglich ihres Abgrenzungsbedarfes von sekundären Erythrozytosen besonders hervorzuheben [25]. Angeborene (sporadische oder familiäre) Formen von primärer Erythrozytose sind extrem selten (Kapitel 3 und [Tabelle 6](#)).

Tabelle 6: Differenzialdiagnose der PV

Differenzialdiagnose	Kommentar
Myeloproliferative Neoplasien	
Essentielle Thrombozythämie	vor allem bei <i>JAK2</i> V617F-positiven Formen können erhöhte Werte von Hämoglobin und Hämatokrit und/oder ein erniedrigter EPO-Spiegel 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
Reaktive Erythrozytosen	
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 [26]	
	<ul style="list-style-type: none"> Erythropoietinrezeptor-Mutationen, die zur erhöhten EPO-Sensitivität erythroider Vorläufer führen VHL-Mutation mit gestörter EPO-Genregulation (Chuvash-Polyzythämie) Keimbahnmutationen in weiteren Genen, z.B. <i>EGLN1 (PHD2)-EPAS1 (HIF2A)</i>-Mutationen u.a. Seltene Fälle von Keimbahnmutationen im <i>JAK2</i>-Gen Hämoglobinopathie mit <i>erhöhter</i> Sauerstoffaffinität (z. B. alpha- oder beta-Globin-Genvarianten) oder 2,3-DPG-Mangel (z.B. 2,3-DPG-Mutase-Defizienz) Störungen der Hämoglobinbildung bei <i>normaler</i> O₂-Affinität des Hämoglobins (heterozygote beta-Thalassämie, alpha-Thalassämie minor, leichte Eisenmangelanämien; Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit und mittleres Erythrozytenvolumen sind hier vermindert.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Der Verlauf der PV erstreckt sich zumeist über Jahre und ist durch verschiedene Krankheitsstadien gekennzeichnet, was Anpassungen der Therapie an die jeweilige klinische Situation erfordert (Tabelle 7). In der primären (chronischen) Phase ist die Therapie in erster Linie auf die Prävention arterieller oder venöser Gefäßverschlüsse ausgerichtet und wird danach stratifiziert, ob ein niedriges oder hohes Risiko für thromboembolische Komplikationen vorliegt (Tabelle 5). Eine gute Kontrolle von Symptomen ist in der Regel mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden. Besonders wünschenswert im Langzeitverlauf ist die Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung und die Vermeidung der Transformation (Post-PV-MF oder Leukämie/MDS). Hier zeichnen sich unterschiedliche Effekte und Einflüsse der in der chronischen Phase eingesetzten Therapeutika ab. Durch die zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapiemöglichkeiten werden (per definitionem) keine Heilungen erzielt [20]. Es ist jedoch hervorzuheben, dass bereits in den 90-iger Jahren stabile Langzeitremissionen unter IFN-alpha beschrieben wurden, was in jüngerer Vergangenheit erneut in den Fokus des Interesses gerückt ist [27].

Tabelle 7: Haupttherapieziele bei PV

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

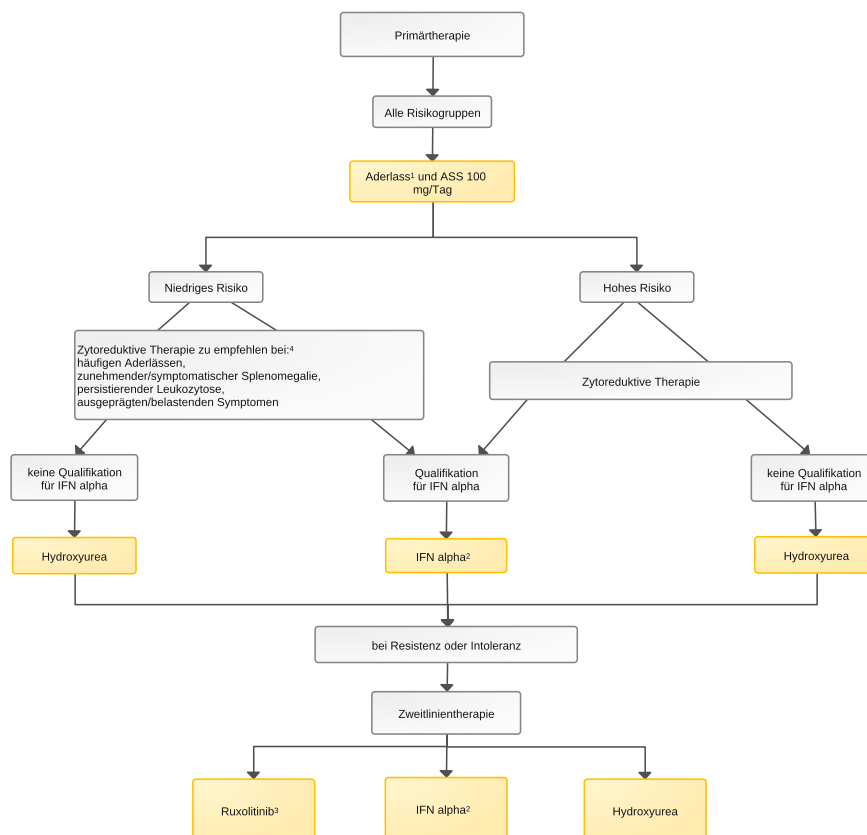
Die Initialtherapie für **alle Risikogruppen** besteht in der zügigen Absenkung des Hämatokrits auf einen Wert unter 45% durch Aderlässe und in der Einleitung einer Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalizylsäure (ASS). Die übliche Dosis beträgt 100 mg/Tag [20, 28, 29].

Für die zytoreduktive **Primärtherapie** stehen Hydroxyurea (Hydroxycarbamid) oder pegyliertes Interferon alpha (Peg-IFN-alpha) zur Verfügung (Abbildung 2) (siehe Anhang Zulassungsstatus). Ein gesicherter Vorteil hinsichtlich Senkung thromboembolischer Komplikationen durch zytoreduktive Therapie liegt nur für die Hochrisikogruppe vor. Für die Niedrig-Risiko-gruppe wurden kürzlich ELN-Empfehlungen abgefasst, unter welchen Umständen eine zytoreduktive Therapie zu empfehlen ist (Kapitel 6.1.1.1) [20, 30]

Für die **Zweit- oder Mehrlinientherapie** ist der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Ruxolitinib zugelassen. Alternativen in Abhängigkeit von der Wahl der Primärtherapie sind Hydroxyurea oder Peg-IFN-alpha [20, 30].

Ein Therapiealgorithmus ist in **Abbildung 2** dargestellt.

Abbildung 2: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen



Legende:

ASS: Acetylsalizylsäure, IFN: Interferon.

¹ Aderlass zur Hämatkriteinstellung **unter 45%**,

² IFN alpha (zugelassen bei PV ohne symptomatische Splenomegalie: Ropeginterferon alfa-2b),

³ Zulassung von Ruxolitinib bei Intoleranz oder Resistenz gegenüber Hydroxyurea,

⁴ Detaillierte Empfehlungen zur Einleitung einer zytoreduktiven Therapie in Kapitel 6.1.1.1.

6.1.1 Primärtherapie bei PV mit niedrigem Risiko

Primär sollte eine Aderlasstherapie in Kombination mit ASS erfolgen. Ziel ist die dauerhafte und stabile Einstellung auf einen Hämatokritwert unter 45%. Bei niedrigem Risiko wird die Therapie mit Aderlass/ASS als alleiniger Therapie fortgeführt, da der Vorteil einer zusätzlichen zytoreduktiven Therapie bei niedriger Thromboembolierate nicht belegt ist [20].

Ein kürzlich publizierter ELN-Konsensus enthält Empfehlungen, unter welchen Umständen bei Niedrig-Risiko-PV eine zytoreduktive Therapie (vorzugsweise mit IFN-alpha) eingeleitet werden kann, auch wenn die Kriterien der Hochrisiko-Konstellation formal nicht erfüllt sind (Kapitel 6.1.1.1 und 6.1.1.2) [30]. Diese Konsensusmeinung wird vielfach geteilt, aber auch kontrovers diskutiert.

6.1.1.1 Parameter zur Einleitung einer zytoreduktiven Therapie bei Niedrigrisiko-PV

Eine zytoreduktive Therapie ist zu empfehlen bei [30]:

- Schlechter Toleranz oder eingeschränkter Durchführbarkeit von Aderlässen,
- Zunahme der Milzgröße (über 5 cm im Verlauf des letzten Jahres) oder symptomatischer Splenomegalie,
- Persistierender Leukozytose ($>20\,000/\mu\text{l}$), bestätigt nach 3 Monaten.

Eine zytoreduktive Therapie sollte erwogen werden bei [30]:

- Anstieg der Leukozytenzahl (mindestens 100%-ige Zunahme der Leukozytenzahl bei Ausgangswert $<10\,000/\mu\text{l}$ und mindesten 50%-ige bei Ausgangswert $>10\,000/\mu\text{l}$); persistierende Leukozytose $>15\,000/\mu\text{l}$, bestätigt nach 3 Monaten),
- Thrombozytenzahl $>1\,500\,000/\mu\text{l}$; PV-bedingte Blutung unabhängig von der Thrombozytenzahl,
- inadäquater Hämatokrit-Kontrolle unter Aderlässen in der Erhaltungsphase um den Hämatokrit unter 45% zu halten (6 oder mehr Aderlässe pro Jahr über mindestens 2 Jahre),
- schwergradigen bzw. belastenden krankheitsbedingten Symptomen,
- unzureichend kontrollierbaren/ relevanten kardiovaskulären Risiken.

6.1.1.2 Therapiewahl bei Niedrigrisiko-PV

- Für unbehandelte Pat. mit Indikation zur zytoreduktiven Therapie stehen Peg-IFN-alpha und Hydroxyurea zur Verfügung. Peg-IFN-alpha ist zu empfehlen, wenn die Pat. dafür qualifizieren. Dies gilt besonders für Pat. im Alter unter 60 Jahren (Kapitel 2) [30].

6.1.2 Primärtherapie bei PV mit hohem Risiko

Bereits stattgehabte Thromboembolien und höheres Lebensalter (über 60 Jahre, unter Berücksichtigung des biologischen Alters) sind gesicherte Risikofaktoren für das Auftreten von Gefäßkomplikationen. Diese Parameter (Hochrisiko-PV) stellen eine gesicherte Indikation zur Einleitung einer zytoreduktiven Therapie bei Diagnosestellung zusätzlich zur Aderlass/ASS-Therapie dar [20]. Als Therapeutika stehen Hydroxyurea oder IFN-alpha zur Verfügung (Kapitel 2). Die aktuelle Datenlage (Kapitel 6.2.4.2) spricht dafür, zumindest bei jüngeren Pat. (unter 60 Jahre) vorzugsweise IFN einzusetzen, aber auch bei älteren, wenn sie dafür geeignet sind. Die im Ver-

lauf evtl. notwendigen zusätzlichen Aderlässe, um den Hämatokrit unter 45% zu halten, ergeben sich aus den individuellen Blutwerten.

6.1.3 Zweit- oder Mehrlinientherapie

Als mögliche Zweitlinientherapie stehen der Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Ruxolitinib und in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie Hydroxyurea oder Peg-IFN-alpha zur Verfügung. Ruxolitinib ist ab der Zweitlinientherapie zugelassen. Die Substanz zeigte sich hocheffektiv hinsichtlich Kontrolle von Myeloproliferation (Blutwerten und Splenomegalie) und klinischen Symptomen. Anagrelide oder Busulfan sind als Ausweichtherapien besonderen Situationen vorbehalten (Kapitel 6.2.4.4).

Bei unzureichender Wirksamkeit (Resistenz) gegenüber der Primärtherapie oder bei Intoleranz ist eine Therapieumstellung indiziert (Abbildung 2). Im Falle von Hydroxyurea wird auf der Basis eines Konsensus ein Therapiewechsel empfohlen, wenn unter einer Mindestdosis von 1,5 g/Tag über mindestens 4 Monate [30] ein unzureichendes Ansprechen vorliegt, nicht mehr wie in der Vergangenheit mindestens 2,0 g/Tag über drei Monate [31].

Eine Umstellung der zytoreduktiven Therapie bei unzureichender Wirksamkeit sollte erwogen werden bei: [30]

- Anstieg der Leukozytenzahl (mindestens um 100% Zunahme der Leukozytenzahl bei Ausgangswert $<10\,000/\mu\text{l}$ und um mindesten 50% bei Ausgangswert $>10\,000/\mu\text{l}$); persistierender Leukozytose ($>15\,000/\mu\text{l}$, bestätigt nach 3 Monaten),
- Thrombozytenzahl $>1\,000\,000/\mu\text{l}$, Mikrozirkulationsstörungen über einen längeren Zeitraum als 3 Monate,
- inadäquater Hämatokrit-Kontrolle unter Aderlässen in der Erhaltungsphase um den Hämatokrit unter 45% zu halten (6 oder mehr Aderlässe pro Jahr),
- symptomatischer oder progressiver Splenomegalie mit Zunahme der Milzgröße um 5 cm in einem Jahr,
- schwergradigen bzw. belastenden krankheitsbedingten Symptomen (z.B. hartnäckigem Pruritus u.a.),
- Auftreten von Thrombosen oder Blutungen.

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Allgemeine Maßnahmen

Gewichtsnormalisierung, regelmäßige Bewegung, Vermeiden von Exsikkose und langem Sitzen insbesondere bei Reisen (ggf. Kompressionsstrümpfe, ggf. ‚low-dose‘ Heparin-Prophylaxe), Reduktion von Gefäßrisikofaktoren und effektive Behandlung und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, Verzicht auf Nikotin.

6.2.2 Aderlass

Aderlässe sind die schnellste und einfachste Maßnahme zur Absenkung des Hämatokrits und der Beseitigung der Hyperviskosität. Bei neu diagnostizierter PV werden isovolämische Aderlässe von 500 ml (bei Beginn evtl. von 300 ml) je nach individueller Verträglichkeit ein- bis zweimal pro Woche empfohlen, bis der Hämatokrit (geschlechtsunabhängig) unter 45% eingestellt ist. Wie durch eine randomisierte Studie belegt wurde (CYTO-PV Studie), konnte durch eine stringente Einstellung des Hämatokritwertes unter 45% und eine Kontrolle der Leukozyten-

zahl eine signifikante Absenkung der Thromboembolierate erreicht werden. Damit verbunden war auch eine Reduktion der kardiovaskulären und durch andere größere thromboembolische Ereignisse verursachten Mortalität [29]. 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. Als Alternative zu Aderlässen kann die Erythrozytapherese eingesetzt werden. Ihre Durchführung ist nur an dafür ausgestatteten Einrichtungen möglich.

Der unter Aderlasstherapie eintretende Eisenmangel ist eine „erwünschte“ Begleiterscheinung 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.

Aufgrund neuerer Studienergebnisse, zeichnet sich ab, dass erstmals durch eine in den Eisenstoffwechsel eingreifende medikamentöse Therapie eine Phlebotomie-Freiheit bei PV bewirkt werden kann. Rusfertide (PTG-300) ist ein neues, subkutan injizierbares Mimetikum von Hepcidin, welches als wichtiger Regulator die Absorption, Verteilung und Speicherung von Eisen im Körper kontrolliert. Durch Rusfertide und weitere in klinischer Prüfung befindliche Hepcidin-Mimetika wird das Eisen im Körper so umverteilt, daß es weniger für die Erythrozytenbildung im Knochenmark zur Verfügung steht. Auf der Basis von Phase-II Studien wurde gezeigt, dass die Substanz bei PV die Aderlassbedürftigkeit weitgehend bis gänzlich eliminieren und zu einer Besserung PV-assoziiertes Symptome führen kann. Rusfertide wird derzeit in einer randomisierten Phase III-Studie im Vergleich zu Placebo geprüft und ist noch nicht zugelassen (NCT05210790) [32].

6.2.3 Thrombozytenaggregationshemmer

Niedrig dosierte **Azetylsalizylsäure** („low dose“ Aspirin, ASS) in einer Dosierung von 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 [28].

Bei einer Thrombozytenzahl über 1 Million/ μ l sollte ASS wegen des erhöhten Blutungsrisikos erst nach einer medikamentösen Absenkung der Thrombozytenzahl (wünschenswert unter 600 000/ μ 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 wie Clopidogrel) gibt es positive Erfahrungen, aber keine gesicherten Daten.

6.2.4 Zytoreduktive Therapie

6.2.4.1 Hydroxyurea

Hydroxyurea wird in einer Anfangsdosis von 15-20 mg/kg KG/Tag oral verabreicht. Eine individuelle Anpassung an die Blutwerte ist erforderlich. Die unter Hydroxyurea-Behandlung nicht sicher ausschließbare Zunahme des Risikos einer sekundären Leukämie legt den zurückhaltenden Einsatz dieser Substanz insbesondere bei jungen Pat. nahe. Auf das mögliche Auftreten von Hauttoxizität, insbesondere von Hauttumoren, sollte geachtet werden [20].

Im Rahmen der ELN-Konsensusempfehlungen wurde auch festgelegt, nach welchen Kriterien, ein Therapiewechsel vorgenommen werden sollte. In diesem Rahmen wurden außerdem die Empfehlungen zur Bewertung von Resistenz und Intoleranz gegenüber Hydroxyurea aktualisiert, welche auf der Basis der vorausgehenden Fassung aufbauen [30, 31].

Bezüglich **Resistenz** gegenüber Hydroxyurea darf auf die Kriterien zur Therapieumstellung bei unzureichender Wirksamkeit von Medikamenten in Kapitel 6.1.3 verwiesen werden. Eine Therapieumstellung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine unzureichende Wirksamkeit auf $\geq 1,5$ g/Tag Hydroxyurea über mindestens 4 Monate vorliegt [30] (siehe auch Kapitel 6.1.3).

Von Intoleranz sollte unabhängig von der Dosierung ausgegangen werden, bei [30]:

- nicht-hämatologischer Toxizität Grad 3 bis 4,
- hämatologischer Toxizität unter der niedrigsten Dosis von Hydroxyurea (Hb <10 mg/dl, Thrombozytenzahl <100 000/ μ l, Neutrophilenzahl <1 000/ μ l)
- Auftreten von nicht-melanotischem Hautkrebs
- Auftreten von Thrombosen oder Blutungen

6.2.4.2 Interferon alpha

Pegyliertes IFN-alpha (Ropeginterferon alfa-2b) ist für die Primärtherapie der PV ohne Alterslimit zugelassen (siehe [Anhang Zulassungsstatus](#)). IFN-alpha ist nicht teratogen. 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 (off label) wird einmal wöchentlich verabreicht (IFN alfa-2a, durchschnittliche Dosierung 90 μ g pro Woche): Die Dosierung sowie die Applikationsintervalle sind im Verlauf individuell anzupassen (siehe [Anhang Therapieprotokolle](#)). Die Applikation von pegyliertem IFN-alpha erfolgt subkutan.

Eine neue für PV-Patienten (ohne symptomatische Splenomegalie) zugelassene pegylierte Form (Ropeginterferon alfa-2b (Ro-Peg-IFN)) mit längerer Wirkdauer erlaubt eine Applikation in 14-tägigem Abstand mit möglicher weiterer Streckung der Abstände bei gutem Ansprechen. Die Ergebnisse der randomisierten Zulassungsstudie bei unbehandelten oder mit Hydroxyurea vorbehandelten Hochrisiko-Patienten („Follow up“ über 6 Jahre) ergaben signifikante Vorteile zugunsten von Ro-Peg-IFN gegenüber Hydroxyurea oder bester verfügbarer Therapie (Rate an kompletter hämatologischer Remission, Reduktion der Allel-Last, Erreichen von MRD (measurable residual disease) - Negativität und Verlängerung von EFS) [33, 34, 35].

In einer randomisierten Phase II-Studie bei Niedrigrisiko-PV (Low-PV Study) (n=127) wurde Ro-Peg-IFN (100 μ g 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 für Therapieansprechen: „stabiler Erhalt von Hämatokrit unter 45% und kein Krankheitsprogress“,) [36]. Die nachfolgende Analyse nach 24 Monaten (bezogen auf den Anteil an Pat., die in der 12-Monatsanalyse in beiden Armen auf die Therapie angesprochen hatten) zeigte einen Vorteil hinsichtlich des Therapieansprechens auf Ro-Peg-IFN bei 82,7% vs. 59,4% der Pat. im Phlebotomie-Arm (p=0,02). Insgesamt standen von den 64 Pat., die in den IFN-Arm randomisiert worden waren, nach 24 Monaten noch 46 Pat. unter Ro-Peg-IFN (71,8%). Trotz Auftretens von Nebenwirkungen (55% bei IFN-alpha vs 6% bei Standard-Therapie; Grad 3-4-NW in 9% vs 8%) führte die Rückbildung PV-bedingter Symptome insgesamt zu positiven Auswirkungen von Ro-Peg-IFN auf die Lebensqualität [37].

In einer anderen Studie zur retrospektiven Auswertung einer nicht-randomisierten IFN-Langzeit-Therapie bei 93 Pat. mit PV (medianes ‚Follow up‘ 10 Jahre, ‚Range‘ 0 bis 45) ergab sich im Vergleich mit konventioneller Therapie (Aderlass, Hydroxyurea) ein deutlicher 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].

Weitere Beobachtungen (bislang nur in Abstract-Form publiziert) ergaben, dass eine Unterbrechung der IFN-Therapie bei MPN möglich war und dass sich eine stärkere Absenkung der *JAK2*-Allel-Last vor Absetzen der IFN-Therapie günstig auf die Remissionsdauer auswirkte [39].

Zusammengefasst wird IFN-alpha das Potenzial zugesprochen, den natürlichen Krankheitsverlauf der PV nachhaltig und positiv zu beeinflussen und Progress und Spätfolgen der PV aufzuhalten oder gänzlich zu verhindern. Für jüngere Patienten, aber auch im höheren Alter (falls geeignet), wird die Substanz als die zu bevorzugende Therapieoption angesehen [20, 30]. Es ist jedoch hervorzuheben, dass es sich um eine Therapie mit zum Teil nicht unerheblichen Nebenwirkungen handelt. Wünschenswert wären Parameter, welche frühzeitig erlauben würden, den Einfluss der IFN-Therapie auf den individuellen Langzeitverlauf einzuschätzen.

6.2.4.3 Ruxolitinib

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 2×10 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 Pat. innerhalb der ersten 4 Wochen ein. Das Fünfjahres-Follow up der beiden RESPONSE-Studien zeigte eine persistierende Hämatokrit-Kontrolle bei 22% der Pat. (RESPONSE 2) und eine 55%-ige Wahrscheinlichkeit das komplette hämatologische Ansprechen zu erhalten (RESPONSE) [40, 41].

In einer randomisierte Phase-II Studie bei Pat. mit Resistenz/Intoleranz gegenüber Hydroxyurea (MAJIC-Studie) wurde Ruxolitinib gegenüber BAT (‚best available therapy‘) verglichen. Es ergab sich eine bessere Kontrolle der hämatologischen Parameter und der Symptome. Besonders zu erwähnenswert ist, dass das molekulare Ansprechen mit einer signifikant besseren Prognose assoziiert war (EFS, PFS, OS) [23]. (Details zur VAF-Rückbildung enthalten in [23]).

Auf das mögliche Auftreten von Hauttumoren und Infekten (insbesondere Herpes Zoster) unter Ruxolitinib sollte geachtet werden [40, 41]. Von einigen Autoren wird deshalb eine Zoster-Impfung bei Beginn der Ruxolitinib-Therapie empfohlen. Die Kombination von Ruxolitinib mit IFN-alpha wird hinsichtlich Wirkung und Sicherheit in Studien (NCT02742324) untersucht.

6.2.4.4 Zytoreduktive Therapieformen mit begrenzter Indikation bei PV

Busulfan sollte wegen seines leukämogenen Potenzials nur als Ausweichtherapie bei PV 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 [42].

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 wird. **Anagrelid** kann in Kombination mit ASS zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen [43].

6.2.4.5 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 Pat. mit Übergang in Myelofibrose. Sie sind nur unter sehr strenger Indikationsstellung durchzuführen [44].

6.2.5 Allogene Knochenmark- bzw. periphere Blutstammzelltransplantation

Aufgrund der günstigen Prognose der PV ist die Indikation zur Durchführung einer allogenen peripheren Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation, wenn überhaupt, nur in sehr seltenen Einzelfällen (insbesondere bei jungen Patienten) mit besonders komplikationsreichem Verlauf gegeben. Die Indikation ist äußerst sorgfältig 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. 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 vergleichbar wirksam, eventuell sogar wirksamer sind [45, 46, 47], 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 [48, 49].

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 ([Leitlinie Primäre Myelofibrose](#)).

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 in erster Linie, 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) [50, 51]. Insgesamt ist die Prognose der Patienten mit Transformation in eine akute Leukämie weiterhin sehr schlecht.

6.3.3 Operative Eingriffe

Besonders wichtig ist die gute Einstellung der Blutwerte (Hämatokrit und Thrombozytenzahl) vor operativen Eingriffen. In manchen Fällen kann eine passagere zytoreduktive Therapie zur Verbesserung der Blutwerte um den Zeitpunkt der Operation herum sinnvoll sein. 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 und angepasste PV-spezifische therapeutische Massnahmen. 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. Bei 78 Schwangerschaften von Patientinnen mit ET oder PV mit unterschiedlichem Risikoprofil betrug die Rate an Lebendgeburten unter IFN 94%. Die begrenzten publizierten Fallzahlen von schwangeren Patientinnen, die mit pegyliertem IFN behandelt wurden, ergaben keinen Hinweis auf negative Effekte der pegylierten Darreichungsform [52, 53].

Speziell bei PV ergab eine Fallsammlung von 129 Schwangerschaften bei 69 Patientinnen eine Gesamt-Lebendgeburtenrate von 68,2%. Bei PV-spezifischer Therapie (ASS, niedermolekulares Heparin, IFN-alpha jeweils als Monotherapie oder in verschiedenen Kombinationen) lag die Lebendgeburtenrate bei Schwangeren, die vor oder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der PV entbunden hatten, bei 78,2%, gegenüber nur 47,8% bei Fällen ohne PV-spezifische Therapie. Somit empfiehlt sich während der Dauer der Schwangerschaft unabhängig von der Durchführung einer zytoreduktiven Therapie niedrig dosiertes ASS vorzugsweise in Kombination mit niedermolekularem Heparin und ggf. in Kombination mit IFN-alpha. Peripartal sollte ASS pausiert und nur Heparin weitergeführt werden, z.B. ab der 34. Schwangerschaftswoche bis 6 Wochen postpartal [54].

6.3.5 Impfungen

Die allgemeinen Impfempfehlungen der STIKO sollten beachtet werden.

Neben den üblichen Auffrischimpfungen gegen herkömmlicher Erreger ist insbesondere auf die bei höherem Alter (ab 60 Jahren) empfohlenen Impfungen gegen Pneumokokken und Herpes Zoster sowie jährlich gegen Grippe hinzuweisen (RKI-Impfkalender-2023) [55]. Eine Ausdehnung auch auf jüngere Pat. mit MPN ist in Anhängigkeit von der individuellen Situation zu erwägen.

Bei SARS-CoV-2- (COVID-19-) Infektion sind höheres Alter, Komorbidität (z.B. chronische kardi-ale und pulmonale Vorerkrankungen und hämatologische Neoplasien) Risikofaktoren für einen schweren klinischen Verlauf. Dadurch fällt ein erheblicher Anteil der PV-Pat. in die Risikogruppe

für einen komplizierten Verlauf der Infektion. Deshalb ist bei Erkrankung an MPN generell eine Schutzimpfung gegen COVID-19 und ab einem Alter über 60 Jahren (ggf. auch bei jüngeren Pat.) eine jährliche Auffrischimpfung dringend zu empfehlen (siehe auch [Onkopedia Leitlinie Coronavirus-Infektion \(COVID-19\) bei Pat. mit Blut- und Krebserkrankungen](#) und Empfehlungen der STIKO: [RKI - Impfungen A - Z - STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung](#)) [56].

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 bis alle drei Monate. Gelegentlich ergeben sich lange Phasen ohne erforderliche Aderlässe mit möglicher Verlängerung der Kontrollabstände.

Mikroskopische Analyse des Blutbildes (peripherer Blutaussstrich): durch Linksverschiebung, Nachweis von Erythoblasten 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** (VAF) kann zur Einschätzung des Therapieansprechens auf molekularer Ebene bei Einsatz von IFN-alpha oder Ruxolitinib herangezogen werden. Bei progredientem Krankheitsverlauf ist die Untersuchung auf **somatische Zusatzmutationen** sowie eine **Zytogenetik** zur Einschätzung der individuellen Prognose sinnvoll.

9 Literatur

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. [DOI:10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1)
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140:1200-1228, 2022. [DOI:10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850).
3. Verstovsek S, Yu J, Scherber RM, et al.: Changes in the incidence and overall survival of patients with myeloproliferative neoplasms between 2002 and 2016 in the United States. *Leuk Lymphoma* 63:694-702, 2022. [DOI:10.1080/10428194.2021.1992756](https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1992756)
4. Bellanné-Chantelot C, Rabadan Moraes G, et al.: Germline genetic factors in the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood Rev* 42:100710, 2020. [DOI:10.1016/j.blre.2020.100710](https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100710)

5. Masselli E, Pozzi G, Carubbi C, et al.: The Genetic Makeup of Myeloproliferative Neoplasms: Role of Germline Variants in Defining Disease Risk, Phenotypic Diversity and Outcome. *Cells* 10:2597, 2021. DOI:10.3390/cells10102597
6. Vainchencker 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
7. Moliterno AR, Kaizer H, Reeves BN: JAK2 V617F allele burden in polycythemia vera: burden of proof. *Blood* 141:1934-1942, 2023. DOI:10.1182/blood.2022017697
8. Williams N, Lee J, Mitchell E, et al.: Life histories of myeloproliferative neoplasms inferred from phylogenies. *Nature* 602:162-168, 2022. DOI:10.1038/s41586-021-04312-6
9. Duncavage EJ, Bagg A, Hasserjian RP, et al.: Genomic profiling for clinical decision making in myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 140:2228-2247, 2022. DOI:10.1182/blood.2022015853
10. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al.: Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* 379:1416-1430, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1716614
11. Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, et al.: Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. *Hemasphere* 3:e321, 2019. DOI:10.1097/HS9.0000000000000321
12. 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
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. 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
16. Chiewitz E, Thiede T: Complications and causes of death in polycythemia vera. *Acta Med Scand* 172: 513-523, 1962. PMID:14020816
17. 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
18. Perricone M, Palandri F, Ottaviani E, et al.: Assessment of the interlaboratory variability and robustness of JAK2V617F mutation assays: A study involving a consortium of 19 Italian laboratories. *Oncotarget* 8:32608-32617, 2017. DOI:10.18632/oncotarget.15940
19. 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
20. 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
21. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al.: A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or

- leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia* 24:1574-1579, 2020. DOI:10.1038/leu.2010.148
22. Guglielmelli P, Loscocco GG, Mannarelli C, et al.: JAK2V617F variant allele frequency >50% identifies patients with polycythemia vera at high risk for venous thrombosis. *Blood Cancer J* 11:199, 2021. DOI:10.1038/s41408-021-00581-6
 23. Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, et al.: Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 41:3534-3544, 2023. DOI:10.1200/JCO.22.01935
 24. Kiladjian JJ, Massé A, Cassinat B, et al.: Clonal analysis of erythroid progenitors suggests that pegylated interferon alpha-2a treatment targets JAK2V617F clones without affecting TET2 mutant cells. *Leukemia* 24:1519-1523, 2020. DOI:10.1038/leu.2010.120
 25. 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
 26. Gangat N, Szuber N, Tefferi A.: JAK2 unmutated erythrocytosis: 2023 Update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 98:965-981, 2023. DOI:10.1002/ajh.26920
 27. Gilbert HS: Long term treatment of myeloproliferative disease with interferon-alpha-2b: feasibility and efficacy. *Cancer* 83:1205-1213, 1998. PMID:9740087
 28. 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
 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. Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al.: Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol* 9:e301-e311, 2022. DOI:10.1016/S2352-3026(22)00046-1
 31. 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
 32. Handa S, Ginzburg Y, Hoffman R, Kremyanskaya M: Hepcidin mimetics in polycythemia vera: resolving the irony of iron deficiency and erythrocytosis. *Curr Opin Hematol* 30:45-52, 2023. DOI:10.1097/MOH.0000000000000747
 33. 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
 34. Kiladjian JJ, Klade C, Georgiev P, et al.: Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropeginterferon Alfa-2b. *Leukemia* 36:1408-1411, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01528-x
 35. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P et al.: Ropeginterferon alfa-2b achieves patient-specific treatment goals in polycythemia vera: Final results from the Proud-PV/Continuation-PV studies. EHA 2022, Abstract S196
 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*. *Lancet Haematol* 8:e175-e184, 2021. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30373-2

37. Barbui T, Vannucchi A, De Stefano V et al.: Ropoginterferon Alfa-2b Versus Standard Therapy for Low-Risk Patients with Polycythemia Vera. *NEJM Evid* 2(6), 2023. DOI:[10.1056/EVI-Doa2200335](https://doi.org/10.1056/EVI-Doa2200335)
38. Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T, et al.: Interferon-alpha for treating polycythemia vera yields improved myelofibrosis-free and overall survival. *Leukemia* 35:2592-2601, DOI:[10.1038/s41375-021-01183-8](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01183-8)
39. 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
40. 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](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30207-8)
41. 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. *Lancet Haematol* 9:e480-e492, 2022. DOI:[10.1016/S2352-3026\(22\)00102-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00102-8)
42. 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](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.087742)
43. 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](https://doi.org/10.1002/cncr.20646)
44. 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](https://doi.org/10.3109/10428194.2013.794269)
45. Schieppati F, Falanga A. Evidence-Based Minireview: Are DOACs an alternative to vitamin K antagonists for treatment of venous thromboembolism in patients with MPN? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 448-452, 2021. DOI:[10.1182/hematology.2021000318](https://doi.org/10.1182/hematology.2021000318)
46. 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](https://doi.org/10.1007/s00277-020-04350-6)
47. 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](https://doi.org/10.1002/ajh.25990)
48. 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](https://doi.org/10.1007/s00277-016-2621-2)
49. 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](https://doi.org/10.1007/s00277-014-2224)
50. 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

51. 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
52. 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
53. Beauverd Y, Radia D, Cargo C, et al. Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythemia during pregnancy: outcome and safety. A case series. Haematologica 101:e182-e184, 2016. DOI:10.3324/haematol.2015.139691
54. Wille K, Brouka M, Bernhardt J, et al.: Outcome of 129 Pregnancies in Polycythemia Vera Patients: A Report of the European LeukemiaNET. Hemasphere 2023;7(5):e882. DOI:10.1097/HS9.0000000000000882
55. RKI-Impfkalender 2023
56. RKI - Impfungen A - Z - STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung

10 Aktive Studien / Register

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: skoschmieder@ukaachen.de Telefon: 0241-8080981/-800	NCT02577926

Deutsches MPN-Register und Biomaterialbank für *BCR::ABL1*-negative myeloische Neoplasien (NCT03125707)

Homepage:

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

Einschlusskriterien: Patienten mit einer *BCR::ABL1*-negativen myeloischen Neoplasie gemäß WHO/ICC Klassifikation bzw. IWG-MRT-Kriterien, Alter ≥ 18 Jahre; keine obere Altersgrenze, Unterschriebene Einverständniserklärung

Projektleiter/Projektleiterin Uniklinik Aachen:

Prof. Dr. med. Steffen Koschmieder
Dr. med. Susanne Isfort
Medizinische Klinik IV
Klinik für Onkologie, Hämatologie,
Hämostaseologie und SZT
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstr. 30
D-52074 Aachen
Tel.: +49 241 80-37029
Fax: +49 241 80-82449

Projektleiter/Projektleiterin Uniklinik Ulm:

PD Dr. med. Frank Stegelmann
Prof. Dr. med. Konstanze Döhner
Klinik für Innere Medizin III
Hämatologie, Onkologie, Palliativmedizin,
Rheumatologie und Infektionskrankheiten
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23
D-89081 Ulm
Tel.: +49 731 500-45731, -45543
Fax: +49 731 500-45905

11 Therapieprotokolle

- [Polycythemia Vera - Therapieprotokolle](#)

12 Studienergebnisse

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

13 Zulassungsstatus

- [Polycythaemia Vera - Zulassungsstatus 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/

<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

Prof. Dr. med. Gabriela M. Baerlocher

Universität Bern
Labor für Hämatopoiese und Molekulare Genetik
Murtenstrasse 40
CH-3008 Bern
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

Prof. Dr. med. Thomas Ernst

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin II
Am Klinikum 1
07747 Jena
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

Prof. Dr. med. Martin Grieshammer

Johannes Wesling Klinikum Minden
Klinik für Hämatologie / Onkologie
Hans-Nolte-Str. 1
32429 Minden
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

Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

Hämatologisch-Onkologische Schwerpunktpraxis
am Isartor
Zweibrückenstr. 2
80331 München
petrides@onkologiemuenchen.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Baerlocher, Gabriela M.	University of Bern, Switzerland University Hospital of Bern, Switzerland	Ja GSK Geron Corporation Incyte	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Döhner, Konstanze	Universitätsklinikum Ulm	Ja Advisory Board: Novartis, Janssen, Celgene/BMS, Daiichi Sankyo, Jazz, Roche, Abbvie	Nein	Nein	Ja Novartis, Janssen, Celgene/BMS, Daiichi Sankyo, Jazz, Roche	Ja Novartis, Astellas, Agios	Nein	Nein
Ernst, Thomas	Universitätsklinikum Jena	Ja Beratertätigkeit für Novartis, Roche	Nein	Nein	Nein	Ja Forschungsunterstützung von BMS, Novartis, Incyte, Pfizer, Roche	Nein	Nein
Gisslinger, Heinz	Medizinische Universität Wien	Ja Novartis, AOP Orphan	Nein	Nein	Ja Novartis, AOP Orphan, GSK, Celgene/BMS	Ja AOP Orphan	Nein	Nein
Grießhammer, Martin	Johannes Wesling Klinikum Minden Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum	Ja AOP Orphan, Novartis, Celgene/BMS	Nein	Nein	Ja Amgen, AOP Orphan, Novartis, Celgene, CTI, Shire, Pfizer, Roche, Janssen, Gilead, Astra Zeneca	Nein	Nein	Nein
Koschmieder, Steffen	RWTH Aachen University; Uniklinik RWTH Aachen	Ja	Nein	Ja Neuartiger BET-Inhibitor (Patent zusammen mit mehreren anderen Wissenschaftler*innen und der RWTH Aachen University). Siehe Altenburg et al ACS Med Chem Letters 2021.	Ja	Ja Novartis; AOP Orphan Pharmaceuticals AG; Janssen Research and Development, LLC; Geron	Ja	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
		Novartis Myelofibrobose (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 Pharmasessentia PV GSK MF Sierra Oncology, MF Incyte, MF, PV, ET Geron, MF Janssen, MF CTI, MF Roche, 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; Novartis; GSK, iOMEDICO, AbbVie, BMS, Celgene, MPN Hub		u.a. Kongreßreise-Unterstützung: Alexion, Novartis, BMS, Incyte / Ariad, AOP Pharma, Baxalta, CTI, Pfizer, Sanofi, Celgene, Shire, Janssen, Geron, Karthos, Sierra Oncology, Glaxo-Smith Kline, Imago Biosciences, AbbVie, iOMEDICO	
Lengfelder, Eva	Universitätsmedizin Mannheim	Nein	Nein	Nein	Ja Novartis Pharma	Nein	Nein	Nein
Petrides, Petro E.	selbständig	Ja GSK	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Legende:

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

² - 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

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - 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

⁶ - 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

⁷ - 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

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft