

BCR/ABL-negative myeloproliferative Neoplasien

MPN

Medizinische Leitlinie

Tumorzentrum Oberösterreich

Leitlinie erstellt von:	OÄ Priv. Doz. Dr. Veronika Buxhofer-Ausch (OKL); OÄ Priv. Doz. Dr. Sonja Heibl (KWG)
Leitlinie geprüft von:	OA Dr. Hanns Hauser (PEK); Dr. Petra Hasengruber (OKL); FA Dr. Emine Kaynak (OKL); Prim. Univ. Prof. Dr. Andreas Petzer (OKL); Prim. Dr. Ernst Rechberger (RI); Prim. Univ. Doz. Dr. Karl Aichberger (RO); Prim. Univ. Prof. Dr. Josef Thaler (KWG)
Fachliche Freigabe:	OÄ Priv. Doz. Dr. Veronika Buxhofer-Ausch Revision vom 04.05.2023

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
I.	Polycythemia Vera (PV)	4
I.2	Diagnostik und Scoring	4
I.2.1	Diagnostik.....	4
I.2.2	Differentialdiagnose.....	5
I.2.3	Diagnostische Kriterien nach WHO 2016	5
I.2.4	Risikostratifizierung für thromboembolische Ereignisse	6
I.3	Behandlungsplan	6
	PV Behandlungsplan Flowchart.....	7
I.4	Besondere klinische Situationen	7
	PV und Schwangerschaft.....	7
	Corona-Infektion (COVID-19) bei MPN-Patienten siehe III.4	7
I.5	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	8
I.5.1	Verlaufskontrollen.....	8
I.5.2	ELN Definition für ein hämatologisches Therapieansprechen.....	8
I.5.3	Zeichen der Progression der Myeloproliferation.....	8
I.5.4	Diagnosekriterien für Übergang in sekundäre Myelofibrose.....	8
I.5.5	Therapie der sekundären Myelofibrose	9
I.6	Dokumentation und Qualitätsparameter.....	9
II.	Essentielle Thrombozythämie (ET)	10
II.2	Diagnostik und Scoring	10
II.2.1	Diagnostik.....	10
II.2.2	Diagnostische Kriterien nach WHO 2016	10
II.2.3	Risikostratifizierung für thromboembolische Ereignisse	11
II.3	Behandlungsplan	12
	ET Behandlungsplan Flowchart	13
II.4	Besondere klinische Situationen	13
II.5	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	14
II.5.1	Verlaufskontrollen.....	14
II.5.2	ELN Definitionen für klinisch hämatologischen Response bei ET	14
II.5.3	Diagnosekriterien für Übergang in sekundäre Myelofibrose.....	14
II.5.4	Therapie der sekundären Myelofibrose.....	15
II.6	Dokumentation und Qualitätsparameter.....	15

III.	Primäre Myelofibrose (PMF) inkl. frühe PMF	16
	III.2 Diagnostik und Scoring.....	16
	III.2.1 Diagnostik.....	16
	III.2.2 Diagnosestellung nach WHO 2016.....	16
	III.2.3 Scoring und Survival bei fortgeschrittener PMF	18
	III.3 Behandlungsplan	20
	III.3.1 Konventionelle Therapieformen bei PMF	20
	III.3.2 PMF Behandlungsplan Flowchart.....	21
	III.3.3 Revidierte Responsekriterien IWG-MRT / ELN.....	22
	III.4 Besondere klinische Situtationen.....	23
	Corona-Infektion (COVID-19) bei MPN-Patienten (PV/ET und primäre Myelofibrose)	23
	III.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	24
	Verlaufskontrollen.....	24
	III.6 Dokumentation und Qualitätsparameter.....	24
7	Literatur/Quellenangaben.....	25
	Anhang: Informationen zu laufenden Studien	25

1	Allgemeines
----------	--------------------

Das Angebot der laufenden Studien ist in den Behandlungsflowcharts abgebildet; Details zu den Studien finden sich im [Anhang](#).

I. *Polycythemia Vera (PV)*

I.2 Diagnostik und Scoring

I.2.1 Diagnostik

Anamnese/Status

- Schwindel, Kopfschmerz, Juckreiz (typisch aquagener Pruritus)
- arterielle oder venöse Thromboembolien, Mikrozirkulationsstörungen
- Hypertonie, Hinweise auf Herz- oder Lungenkrankheiten
- Blutungsneigung
- Nikotin
- Tumoranamnese
- Status, insbesondere Palpation Milz (Angabe in cm unter Rippenbogen)
- Familienplanung bei jungen Patientinnen vor der Therapieeinleitung mit Ropeginterferon

Labor

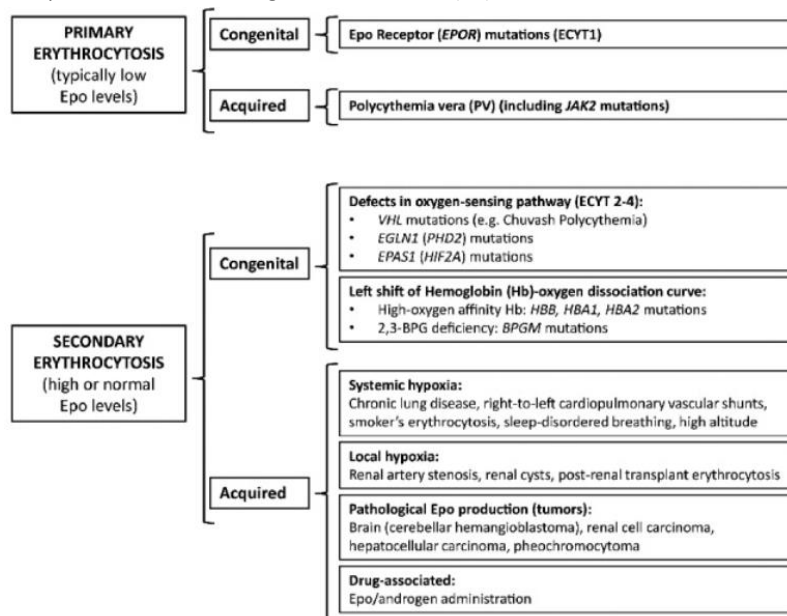
- Blutbild mit Differentialblutbild, BSG, CRP, LDH, Eisenspiegel, Ferritin, PTZ, aPTT, GOT, GPT, gamma-GT, AP, Bilirubin, Harnsäure
- EPO-Spiegel
- Lungenfunktion und arterielle Blutgasanalyse
- Myeloisches NGS-Panel bei therapiefitten Patienten (Labor für molekulargenetische Diagnostik, [Ordensklinikum Linz](#); Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik, [Klinikum Wels-Grieskirchen](#))
- vWF Aktivität oder Ristocetincofaktor-Aktivität

Untersuchungen

- Knochenmarkpunktion mit Aspirationszytologie, Zytogenetik, Histologie (ggf. pathologische Zweitmeinung Prof. Beham-Schmid (Linz), Prof. Chott (Wien))
- Sonographie des Abdomens
- Thorax Röntgen
- EKG
- Echokardiographie
- Lungenfunktion

I.2.2 Differentialdiagnose

Camps C. et al., Haematologica, 2016 Nov;101(11):1306-1318.



Screening mittels Exom-Sequenzierung

(MGD Labor für Molekulargenetische Diagnostik OKL BHS. [Zuweisung](#) zur humangenetischen Diagnostik.)

I.2.3 Diagnostische Kriterien nach WHO 2022

Khouri JD et al., Leukemia 2022

Major criteria
1. Hemoglobin > 16.5 g/dL in men
Hemoglobin > 16.0 g/dL in women
or,
Hematocrit > 49% in men
Hematocrit > 48% in women
2. BM biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic, and megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size)
3. Presence of JAK2V617F or JAK2 exon 12 mutation
Minor criterion
Subnormal serum erythropoietin level
Diagnosis of PV requires meeting either all 3 major criteria, or the first 2 major criteria and the minor criterion ¹

¹ Criterion number 2 (BM biopsy) may not be required in cases with sustained absolute erythrocytosis: hemoglobin levels >18.5 g/dL in men (hematocrit, 55.5%) or >16.5 g/dL in women (hematocrit, 49.5%) if major criterion 3 and the minor criterion are present. However, initial myelofibrosis (present in up to 20% of patients) can only be detected by performing a BM biopsy; this finding may predict a more rapid progression to overt myelofibrosis (post-PV myelofibrosis).

I.2.4 Risikostratifizierung für thromboembolische Ereignisse

1. Thromboembolisches Ereignis
2. Alter > 60a

High risk: mindestens einer der oben genannten Risikofaktoren liegt vor

Low risk: keiner der Risikofaktoren liegt vor

Merke: Zusätzliche Risikofaktoren für Thromboembolien sind Mikrozirkulationsstörungen trotz T-ASS (z.B. Kopfschmerzen, atypischer Thoraxschmerz, Photophobie, Erythromelalgie), bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren, symptomatischer Eisenmangel, der weitere Aderlässe nicht erlaubt.

I.3 Behandlungsplan

Man beginnt mit Aderlässen von 250 bis 500 ml in zwei- bis dreitägigen Abständen, bis der Hämatokrit-Wert unter 45% gesenkt ist. Der Hämatokrit sollte möglichst gleichmäßig auf einen Wert von < 45% eingestellt werden (Marchioli et al, N Engl J Med. 2013;368:22-33.) Die Aderlassfrequenz ist im Verlauf den Hämatokrit-Werten anzupassen.

Die Aderlasstherapie wird, falls erforderlich, auch unter zytoreduktiver Therapie fortgeführt, um die Hämatokrit-Werte im gewünschten Bereich zu halten. Der durch die Aderlasstherapie induzierte Eisenmangel bzw. reaktive Thrombozytenanstieg wird nicht substituiert bzw. behandelt.

Interferon alpha

- Besremi® Anfangsdosis 100-125 µg alle 2 Wochen, bei Bedarf steigern um 25-50 µg bis 250 µg, ggfs. anfangs mit Hydroxyurea kombinieren (Cave: Ein Teil der Patienten benötigt eine Dosis >250µg/ 2 Wochen!).
- Alternativ Pegasys, Start 135 µg/Wo, je nach hämatologischem Ansprechen oder Nebenwirkungen Reduktion auf 90 µg/Wo oder Steigerung auf 180 µg/Wo). Bei anhaltend gutem Ansprechen in der weiteren Folge eventuell Dosisreduktion und/oder Intervallverlängerung (alle 10-14 Tage) möglich. (Bei Pegasys längerfristige Verfügbarkeit des Produkts nicht gewährleistet.)

Hydroxyurea Anfangsdosis: 1g/d (20 mg/kg/d), weitere Steigerung der Dosis möglich

CAVE: Erhöhtes Sekundärmalignomrisiko nicht ausgeschlossen!

Ruxolitinib (Jakavi®): Bei Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea. Initialdosis 2x10mg; Maximaldosis 2x25mg.

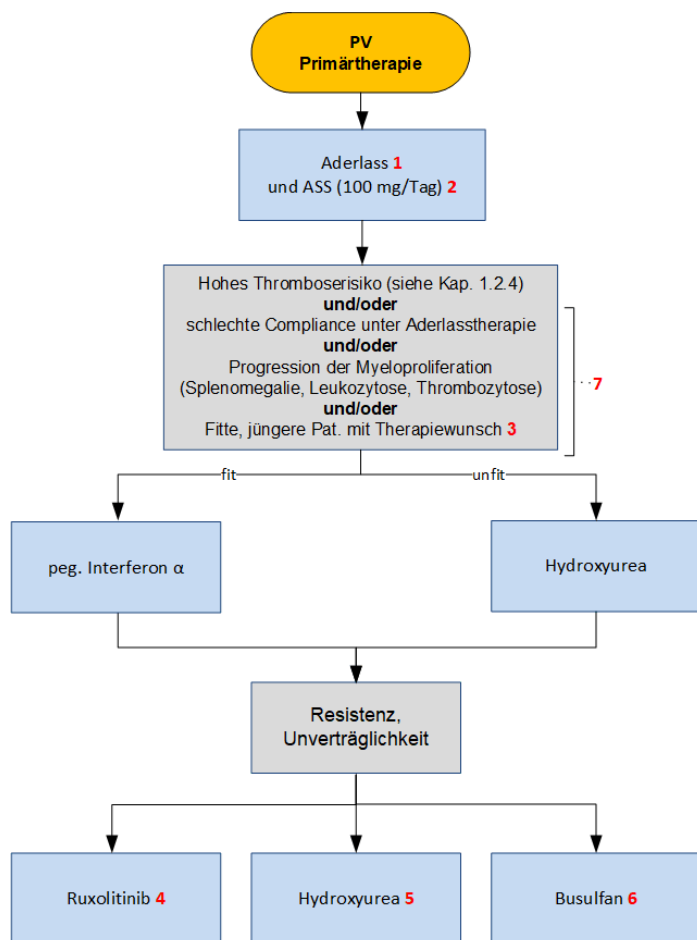
- Cave: Erhöhtes Infektrisiko (bei positiver Anamnese Herpes-Zoster - Prophylaxe etablieren, eine Impfung sollte angedacht werden).
- Hepatitisserologie, Quantiferontest vor Therapieeinleitung (Reaktivierungen möglich)
- Sekundärmalignome (regelmäßige dermatologische Kontrollen).
- Entzugssyndrom bei plötzlichem Absetzen möglich

Anagrelid 1 bis 2 mg/d (MTD 5mg) in allen Altersgruppen bei nicht einstellbarer Thrombozytenzahl eventuell in Kombination mit Hydroxyurea oder Interferon alpha. Anagrelid führt in Kombination mit T-ASS zu einem erhöhten Blutungsrisiko (Steurer et al, Cancer 2004;101:2239-2246.)

Busulfan Anfangsdosis 2mg/d, weitere Steigerung der Dosis bis 6mg/d möglich

CAVE: Erhöhtes Sekundärmalignomrisiko, daher „last option“.

PV Behandlungsplan Flowchart



1 Hämatokriteinstellung < 45%

2 Bei vWF Aktivität oder Ristocetincofaktor-Aktivität < 30% kein ASS, bei ASS-Unverträglichkeit/Allergie: Clopidogrel

3 Aufgrund des potentiell Krankheits-modifizierenden Effektes sollte eine Interferontherapie bei allen fitten, jüngeren Patienten mit Therapiewunsch angedacht werden.

4 Bei Hydroxyurea-Resistenz oder -Intoleranz Oder nach IFα muss Zusage der Krankenkasse eingeholt werden.

5 Nach IFα, falls Patient Kontraindikation für Ruxolitinib hat

6 Bei älteren Patienten (Leukämogenes Potential) -> „last option“

7 Einsatz von Ropegilierterem Interferon α bei Niedrigrisikopatienten durch die low PV – Studie relativ gut abgesichert (Barbui T et al., Lancet Haematology 2021)

I.4 Besondere klinische Situationen

PV und Schwangerschaft

In Analogie zur ET ist mit einer erhöhten Rate an Spontanaborten aber auch Komplikationen der Mutter zu rechnen (Lebendgeburtenrate 50-60%, Spontanaborte im 1. Trimester ~ 20%, Komplikationen bei der Mutter in in ca. 40%).

Je nach Risikostadium werden Aderlässe, niedrig dosiertes T-ASS, die Kombination mit LMWH sowie Interferon α empfohlen.

Siehe „Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy“, Grieshammer et al., Exp Review of Hematology 2018.

Corona-Infektion (COVID-19) bei MPN-Patienten siehe [III.4](#)

I.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

I.5.1 Verlaufskontrollen

Klinische Untersuchung, Blutbild, Serumchemie

Initialphase der Therapie: alle 1 bis 2 Wochen

nach Erreichen einer stabilen Phase: alle 4 bis 6 Wochen

bei langen Aderlass-freien Intervallen: alle 3 Monate

Ultraschall Oberbauch: alle 6 bis 12 Monate

Bei jeder Kontrolle auch Milzpalpation und Dokumentation (cm unter Rippenbogen)

Ein quantitatives Verlaufsmontoring der JAK2 Allele - Frequenz wird derzeit routinemäßig nicht empfohlen, kann allerdings für das Monitoring unter Interferon-Therapie hilfreich sein (6-12monatliche Bestimmung).

Ein Anstieg des JAK2 Allele Burdens lässt eine Progression der Erkrankung vermuten.

I.5.2 ELN Definition für ein hämatologisches Therapieansprechen

- Kompletter Response (CR) - alle 5 Kriterien müssen erfüllt sein:
 1. Hkt < 45% ohne Aderlass
 2. Thrombozyten < 400 G/L
 3. Leukozyten < 10 G/L
 4. Normale Milzgröße
 5. Keine krankheits-assoziierten Symptome (vaskuläre Störungen wie Thrombosen, Blutungen, Juckreiz, Kopfschmerzen)
- Partieller Response (PR):
 1. Hkt < 45% ohne Aderlass oder
 2. Response in 3 oder mehr der oben genannten Kriterien
- Kein Response:

Jeder Response, der nicht die minimalen Kriterien des partiellen Responses erfüllt

Barbui et al. J Clin Oncol 2011;29:761-770.

I.5.3 Zeichen der Progression der Myeloproliferation

- Zunahme der Milzgröße, symptomatische Splenomegalie
- Thrombozyten > 600 G/L
- Leukozyten > 25 G/L
- Abnehmende Aderlassbedürftigkeit
- Leukoerythroblastisches Blutbild

I.5.4 Diagnosekriterien für Übergang in sekundäre Myelofibrose

Knochenmarkpunktion mit Histologie

IWG MRT Kriterien für post PV/post ET Myelofibrose (Barosi et al, Leukemia 2008;22:437-438.):Hauptkriterien:

- Frühere Diagnose einer PV oder ET nach WHO-Kriterien
- Knochenmarksfibrose Grad 2-3 nach der europäischen Klassifikation (Thiele et al, Haematologica 2005;90:1128-1132.)
- Knochenmarkshistologie, bei Unklarheit von Prof. Beham-Schmid (Linz) oder Prof. Chott (Wien) nachbefunden lassen.

Nebenkriterien (mindestens 2 müssen erfüllt sein):

- Anämie oder deutlicher Abfall der Aderlassfrequenz ohne zytoreduktiver Therapie (PV)
- Anämie mit Hb Abfall > 2 g/dL vom Ausgangswert (ET)
- Blasten im peripheren Blut
- Zunehmende Splenomegalie
- Konstitutionelle Symptome (10% Gewichtsverlust innerhalb von 6 Monaten, Nachtschweiss, Fieber)
- Erhöhte LDH (ET)

I.5.5 Therapie der sekundären Myelofibrose

siehe primäre Myelofibrose

I.6 Dokumentation und Qualitätsparameter

1. Evaluierung des Response anhand der ELN Kriterien nach 3 und nach 6 Monaten
2. Anzahl der Aderlässe sowie aderlassfreie Intervalle

II. **Essentielle Thrombozythämie (ET)**

II.2 Diagnostik und Scoring

II.2.1 Diagnostik

Gezielte Anamnese/Status

Schwindel, Kopfschmerz, Juckreiz, arterielle oder venöse Thromboembolien, Mikrozirkulationsstörungen - insbesondere Erythromelalgie (schmerzhafte Rötung mit Brennen und Schwellung der Finger und Zehen), Blutungen, cardiovaskuläre Risikofaktoren.

Labor

- Blutbild mit Differentialblutbild, BSG, CRP, LDH, Eisenspiegel, Ferritin, PTZ, aPTT, GOT, GPT, gamma GT, AP, Bilirubin, Harnsäure, Epo-Spiegel
- Myloisches NGS-Panel bei therapiefitten Patienten (Labor für molekulargenetische Diagnostik, Ordensklinikum Linz)
- vWF Aktivität oder Ristocetincofaktor-Aktivität

Untersuchungen

- Knochenmarkpunktion mit Aspirationszytologie, Zytogenetik, Histologie (ggf. pathologische Zweitmeinung Prof. Beham-Schmid, Graz)
- Sonographie des Abdomens
- Thorax Röntgen
- EKG
- optional: Echokardiogramm und Lungenfunktion

II.2.2 Diagnostische Kriterien nach WHO 2016

Barbui et al. Blood Cancer Journal (2015) 5, e337; doi:10.1038/bcj.2015.64

Arber et al. Blood 2016.

Platelet count	A1	≥ 450 x 10 ⁹ /l
Bone marrow (BM) histology	A2	BM biopsy showing proliferation mainly of the megakaryocytic lineage with increased numbers of enlarged, mature megacaryocytes. No significant increase or left-shift of neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis and very rarely minor (grade 1) increase in reticulin fibers.
Criteria of exclusion	A3	Not meeting WHO criteria for BCR-ABL+CML, PV, PMF, MDS or other myeloid neoplasm.
Clonal genetic abnormality	A4	Presence of JAK2, CALR or MPL mutation
Minor criteria	B	Presence of a clonal marker or absence of evidence for reactive thrombocytosis.
Diagnosis of ET requires	A1-A4 or A1-A3 and one of the B criteria	
A category: major criteria		
B category: minor criteria		

II.2.3 Risikostratifizierung für thromboembolische Ereignisse

1) Klassischer Risikoscore (modifiziert nach Cervantes et al., ASH Education Program 2011)

Hochrisikofaktoren (je 1 Punkt)

1. Thromboembolische Komplikation
2. Alter > 60 Jahre
3. Thrombozyten > 1.500.000/μl

Score	Prognosegruppe
0	niedriges Risiko
keine Hochrisikofaktoren, aber kardiovaskuläre Risikofaktoren*	intermediäres Risiko
≥ 1	hohes Risiko

* Raucher, arterielle Hypertonie, Diabetes melitus, Hyperlipidämie, vorbekannte positive Thrombophilieparameter

2) IPSET – Thrombose-Score

Risikofaktor	Punkte
Alter > 60 Jahre	1
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	1
Thromboembolisches Ereignis in Anamnese	2
JAK2V617F2Score	2

Risikobewertung (Summe)

Score 0-1	Niedriges Risiko
Score 2	Intermediäres Risiko
Score ≥3	Hohes Risiko

Barbui et al. Blood. 2012 Aug 9;120(6):1197-201

3) Revidierter IPSET Thrombose Score

Thromboserisiko	Faktoren
Sehr niedrig	Alter ≤ 60 Jahre Kein thromboembolisches Ereignis in Anamnese Keine JAK2-Mutation
Niedrig	Alter ≤ 60 Jahre Kein thromboembolisches Ereignis in Anamnese JAK2-Mutation
Mittel	Alter > 60 Jahre Kein thromboembolisches Ereignis in Anamnese Keine JAK2-Mutation
Hoch	Alter > 60 Jahre und JAK2-Mutation oder Thromboembolisches Ereignis in Anamnese

Barbui et al. Blood Cancer J. 2015

4) „Österreichischer Thrombosescore“ (Buxhofer-Ausch et al., WiKliWo 2020)

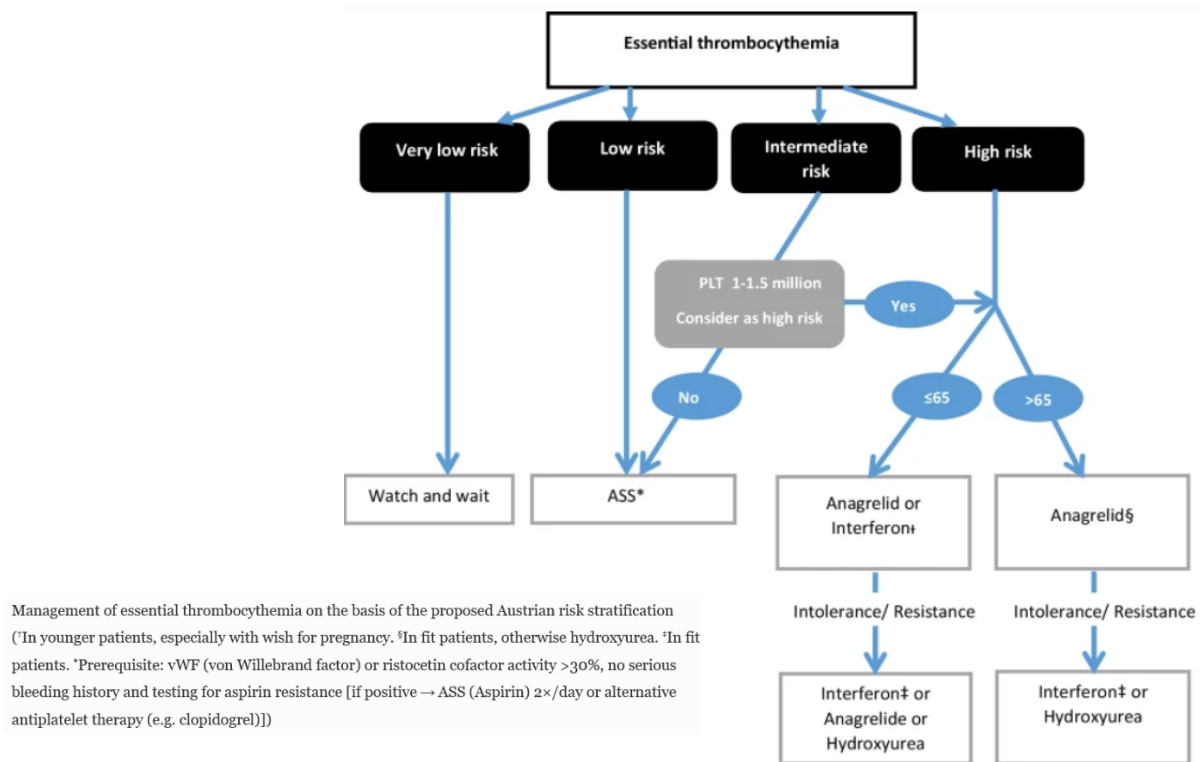
Risk stratification														
Risk factors	Very Low	Low					Intermediate					High		
		Thromboembolic event and/ or severe bleeding and/ or PLT >1.5 million/ μ l	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
PLT 1-1,5 Mio/ μ l	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+/-	+	+/-	
Age >60	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+/-	-	+	
Cardiovascular risk factors	-	-	-	+	-	+/-	+	-	+	+	+/-	+	+/-	
JAK2V617F	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+/-	+	+	

Austrian consensus on risk stratification. + risk factor present, – risk factor absent, *PLT* platelets, *cardiovascular risk factors: arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking, positive thrombophilia parameters, arteriosclerosis

II.3 Behandlungsplan

- **Allgemeine Maßnahmen zur Senkung des Thromboserisikos:** Gewichtsnormalisierung, körperliche Bewegung, Vermeiden von Exsikkose und langem Sitzen, effektive Behandlung von art. Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie
- **T-ASS (50-100mg/d)** siehe Flowchart; CAVE: Bei vWF-Aktivität <30% kein ASS.
- **Zytoreduktive Therapie:** bei high-risk-Patienten (siehe Risikostratifizierung II.2.3)
- **Anagrelid** 1 bis 2 mg/d (MTD 5mg) in allen Altersgruppen bei nicht einstellbarer Thrombozytenzahl eventuell in Kombination mit Hydroxyurea oder Interferon alpha. Anagrelid führt in Kombination mit T-ASS zu einem erhöhten Blutungsrisiko (Steurer et al, Cancer 2004;101:2239-2246.)
- **Interferon alpha** Anfangsdosis: Pegyliertes Interferon alpha (Pegasys, Start 135 μ g/Wo, je nach hämatologischem Ansprechen oder Nebenwirkungen Reduktion auf 90 μ g/Wo oder Steigerung auf 180 μ g/Wo). Bei anhaltend gutem Ansprechen in der weiteren Folge eventuell Dosisreduktion und/oder Intervallverlängerung (alle 10-14 Tage) möglich.
- **Hydroxyurea** Anfangsdosis: 1g/d (20 mg/kg/d), weitere Steigerung der Dosis möglich. CAVE: Erhöhtes Sekundärmalignomrisiko nicht ausgeschlossen!

ET Behandlungsplan Flowchart



(Buxhofer-Ausch et al., WikiWo 2020)

II.4 Besondere klinische Situationen

ET und Schwangerschaft

Es ist mit einer erhöhten Rate an Spontanaborten zu rechnen (Lebendgeburtenrate ca. 60%; Aborte im 1. Trimester ca. 30%).

Die JAK2-Mutationen scheinen ein unabhängiger Prädiktor für Schwangerschaftskomplikationen zu sein. Die enge Kooperation eines erfahrenen Gynäkologen mit einem Hämatologen ist wichtig!

Siehe „Contemporary management of patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy“, Grieshammer et al., Expert Review of Hematology 2018.

Analog rezenter Fallberichte ist der Einsatz von pegyliertem Interferon eine sichere Alternative zu konventionellem Interferon (Yan Beauverd et al., Haematologica 2016).

Corona-Infektion (COVID-19) bei MPN-Patienten siehe [III.4](#)

II.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

II.5.1 Verlaufskontrollen

Klinische Untersuchung, Blutbild, Serumchemie

Initialphase der Therapie: alle 1 bis 2 Wochen

nach Erreichen einer stabilen Phase: alle 4 bis 6 Wochen

bei langen Aderlass-freien Intervallen: alle 3 Monate

Ultraschall Oberbauch: alle 6 bis 12 Monate

Bei jeder Kontrolle auch Milzpalpation und Dokumentation (cm unter Rippenbogen)

Ein quantitatives Verlaufsmontoring des JAK2 Allele – Burdens wird derzeit routinemäßig nicht empfohlen, kann allerdings für das Monitoring unter Interferon-Therapie hilfreich sein (6-12monatliche Bestimmung).

Ein Anstieg des JAK2 Allele Burdens lässt eine Progression der Erkrankung vermuten.

II.5.2 ELN Definitionen für klinisch hämatologischen Response bei ET

- Kompletter Response (CR) (alle 4 Kriterien müssen erfüllt sein):
 1. Thrombozyten < 400 G/L
 2. Keine krankheits-assoziierten Symptome (vaskuläre Störungen wie Thrombosen, Blutungen, Juckreiz, Kopfschmerzen)
 3. Normale Milzgrösse
 4. Leukozyten < 10 G/L
- Partieller Response (PR):

Alle Patienten, die nicht die Kriterien des CR erfüllen, bei denen jedoch Thrombozyten < 600 G/L oder lediglich ein Abfall auf weniger als 50% des Thrombozytenausgangswertes vorliegt.
- Kein Response:

Jeder Response, der nicht die minimalen Kriterien des partiellen Response erfüllt.

Barbui et al. J Clin Oncol 2011;29:761-770.

II.5.3 Diagnosekriterien für Übergang in sekundäre Myelofibrose

Knochenmarkpunktion mit Histologie

IWG MRT Kriterien für post PV/post ET Myelofibrose (Barosi et al, Leukemia 2008;22:437-438.):

Hauptkriterien:

- Frühere Diagnose einer PV oder ET nach WHO/ELN Kriterien
- Knochenmarkfibrose Grad 2-3 nach der europäischen Klassifikation (Thiele et al, Haematologica 2005;90:1128-1132.)
- Knochenmarkhistologie bei Unklarheit von Prof. Beham-Schmid (Uniklinik Graz) nachbefunden lassen.

Nebenkriterien (mindestens 2 müssen erfüllt sein):

- Anämie oder deutlicher Abfall der Aderlassfrequenz ohne zytoreduktive Therapie (PV)

- Anämie mit Hb Abfall > 2 g/dL vom Ausgangswert (ET)
- Blasten im peripheren Blut
- Zunehmende Splenomegalie
- Konstitutionelle Symptome (10% Gewichtsverlust innerhalb von 6 Monaten, Nachtschweiss, Fieber)
- Erhöhte LDH (ET)

II.5.4 Therapie der sekundären Myelofibrose

Siehe primäre Myelofibrose

II.6 Dokumentation und Qualitätsparameter

1. Evaluierung des Response anhand der ELN Kriterien nach 3 und nach 6 Monaten
2. Anzahl / Wechsel der Therapielinien im Verlauf der Erkrankung (Zeitintervall)

III. Primäre Myelofibrose (PMF) inkl. frühe PMF

III.2 Diagnostik und Scoring

III.2.1 Diagnostik

Gezielte Anamnese/Status

- Symptome: Leistungsminderung, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Knochenschmerzen (z.B. MFSAF-Score, Mesa RA et al., Leuk Res. 2009 Sep; 33(9): 1199–1203.)
- arterielle oder venöse Thromboembolien, Mikrozirkulationsstörungen
- Hypertonie, Hinweise auf Herz- oder Lungenkrankheiten
- Blutungsneigung
- Nikotin
- Tumoranamnese
- Status, insbesondere Milzgröße

Labor

- Blutbild mit Differentialblutbild, BSG, CRP, LDH, Eisenspiegel, Ferritin, PTZ, aPTT, GOT, GPT, gamma GT, AP, Bilirubin, Harnsäure, Epo-Spiegel
- Myeloisches NGS-Panel bei therapiefitten Patienten (Labor für molekulargenetische Diagnostik, Ordensklinikum Linz)
- vWF Aktivität oder Ristocetincofaktor-Aktivität

Untersuchungen

- Knochenmarkpunktion mit Aspirationszytologie, Zytogenetik, Histologie (ggf. pathologische Zweitmeinung Prof. Beham-Schmid, Graz)
- Sonographie des Abdomens; bei Patienten, die fit sind für späteren Studieneinschluss CT oder MRT Abdomen zur genauen Milzvermessung
- Regelmäßige Milzpalpation und Dokumentation (cm unter Rippenbogen in der Medioclavicularlinie)
- Thorax Röntgen
- EKG
- optional: Echokardiogramm und Lungenfunktion

III.2.2 Diagnosestellung nach WHO 2016

Barbui et al. Blood Cancer Journal (2015) 5, e337; doi:10.1038/bcj.2015.64

Arber et al. Blood 2016.

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen früher profibrotischer und fortgeschrittener PMF.

Frühe PMF

Bone marrow (BM) histology	A1	BM biopsy showing megakaryocytic proliferation and atypia without reticulin fibrosis > grade 1, accompanied by increased age-adjusted cellularity, granulocytic proliferation and often decreased erythropoiesis.
Criteria of exclusion	A2	Not meeting WHO criteria for BCR-ABL+CML, PV, ET, MDS or other myeloid neoplasm.
Clonal genetic abnormality	A3	Presence of JAK2, CALR or MPL mutation or in the absence, presence of an other clonal marker or no evidence for reactive reticulin fibrosis ^a .
Clinical findings	B	criteria (1) Anemia (2) Leukocytosis > 11 G/L (3) Palpable Splenomegaly (4) LDH increase
Diagnosis of prePMF requires	A1-A3 and at least one of the B criteria	
A category: major criteria B category: minor criteria		
Abbreviations: CML, chronic myeloid leukemia; ET, essential thrombocythemia; LDH, serum lactate dehydrogenase increased to above upper normal limit of institutional reference range; MDS, myelodysplastic syndromes; MPN, myeloproliferative neoplasm; PV, polycythemia vera; WHO, World Health Organization. ^a Minor bone marrow reticulin fibrosis secondary to infection, autoimmune disorder or other chronic inflammatory conditions, hairy cell leukemia or other lymphoid neoplasm, metastatic malignancy or toxic (chronic) myelopathies.		

PMF

Bone marrow (BM) histology	A1	BM biopsy showing megakaryocytic proliferation and atypia accompanied by either reticulin or collagen fibrosis grades 2 or 3.
Criteria of exclusion	A2	Not meeting WHO criteria for BCR-ABL+CML, PV, ET, MDS or other myeloid neoplasm.
Clonal genetic abnormality	A3	Presence of JAK2, CALR or MPL mutation or in the absence, presence of an other clonal marker ^a or no evidence for reactive reticulin fibrosis ^b .
Clinical findings	B	criteria (1) Anemia (2) Leukocytosis > 11 G/L (3) Palpable Splenomegaly (4) LDH increase (5) Leukoerythroblastosis
Diagnosis of PMF requires	A1-A3 and at least one of the B criteria	
A category: major criteria B category: minor criteria		
Abbreviations: CML, chronic myeloid leukemia; ET, essential thrombocythemia; LDH, serum lactate dehydrogenase increased to above upper normal limit of institutional reference range; MDS, myelodysplastic syndromes; MPN, myeloproliferative neoplasm; PV, polycythemia vera; WHO, World Health Organization. ^a In the absence of any of the three major clonal mutations, the search for the most frequent accompanying mutations (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) is of help in determining the clonal nature of the disease. ^b Bone marrow fibrosis secondary to infection, autoimmune disorder or other chronic inflammatory conditions, hairy cell leukemia or other lymphoid neoplasm, metastatic malignancy or toxic (chronic) myelopathies.		

III.2.3 PMF – Überlebens-Scores

	Post PV/ET-MF	PMF – bei allen therapie-fitten Patienten			(P)MF – bei allen transplant- fitten Patienten	
Score	MYSEC	IPSS (only at Diagnosis)	DIPSS (anytime)	DIPSS Plus	MIPSS70	MIPSS70+ Version 2.0
	Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Prognostic Model	International Prognostic Scoring System	Dynamic International Prognostic Scoring System	Dynamic International Prognostic Scoring System Plus	Mutation - Enhanced International Prognostic Scoring System for Transplantation-age Patients	Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System, Version 2.0
Publication	Passamonti et al, Leukemia 2017,31: 2726-2731	Cervantes et al, Blood 2009; 113: 2895-2901	Passamonti et al, Blood 2010; 115: 1703-1708	Gangat et al, JCO 2011; 29: 392-397	Guglielmelli et al, JCO 2018: 36: 310-318	Tefferi et al, JCO 2018; 36: 1769-1770
CALCULATORS	MYSEC	IPSS	DIPSS	DIPSS Plus	MIPSS70 & MIPSS70+	
CONSIDERED RISK FACTORS						
Clinical	Age (0.15 per y of age) Constitutional symptoms ¹ Hb < 11 mg/dl WBC > 25 G/L PLT < 150 G/L Periph. blasts ≥ 3%	Age >65 Constitutional symptoms ¹ Hb < 10 mg/dl WBC > 25 G/L Periph. blasts ≥ 1%	Age >65 Constitutional symptoms ¹ Hb < 10 mg/dl WBC > 25 G/L Periph. blasts ≥ 1%	Age >65 Constitutional symptoms ¹ Hb < 10 mg/dl WBC >25 G/L Periph. blasts > 1% PLT <100 G/L Need of red blood cell transfusions	Hb < 10 mg/dl WBC > 25 G/L PLT < 100 G/L Periph. blasts ≥ 2% BM fibrosis grade ≥ 2 Constitut. symptoms ¹	Severe anemia (Hb <8 mg/dl in women/ <9 mg/dl in men) Moderate anemia (Hb 8-9.9 mg/dl in women/ 9-10.9 mg/dl in men) Circul. blasts ≥ 2% Constitut. symptoms ¹
Cytogenetics				Unfavorable (complex or 2 aberrations like -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, 11q23)		Favorable (normal or sole abnormalities of 20q-, 13q-, +9, chr 1 transloc./duplicat., sex chromosome abnormality like -Y) VHR ² mut. (single or multiple abnormalities of -7, inv(3)/3q21, i(17q), 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, autosomal trisomies other than +8 or +9) Unfavorable (all other abnormalities)
Molecular-genetics	Absence of CALR mut.				Absence of CALR type 1 like mut. Presence of 1 HMR ³ mut. (ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/ 2) Presence of ≥ 2 HMR ³ mut.	Absence of CALR type 1 like mut. Presence of 1 HMR ³ mut. (ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/ 2, U2AF1Q157) Presence of ≥ 2 HMR ³ mut.

¹ Constitutional symptoms: Weight loss >10% of baseline in the year preceding diagnosis and/or unexplained fever or excessive sweats persisting for more than 1 month.

Myelofibrose Überlebensscores - Überleben in Jahren						
Risk score	MYSEC	IPSS	DIPSS	DIPSS Plus	MIPSS70*	MIPSS70+ Version 2.0*
Very low	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	Not reached
Low	Not Reached	11.3	Not reached	15.4	27.7	16.4
Intermediate 1	9.3	7.9	14.2	6.5	7.1	7.7
Intermediate 2	4.4	4.0	4.0	2.9		
High	2.0	2.3	1.5	1.3	2.3	4.1
Very high	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1.8

III.2.4 Scoring vor geplanter allogener Stammzellentransplantation bei MF (MTSS)

(Gagelmann et al, Session: 634, ASH 2018)

	Points
Leukocytosis > 25 G/L	1
Platelets < 150 G/L	1
KPS < 90	1
Age > 57 years	1
Recepient / donor CMV status (+/-)	1
ASXL1	1
JAK2 / triple negative	2
MMUD	2

		5 year OS	5 year NRM
Score 0-2	low	90%	10%
Score 3-4	intermediate	77%	22%
Score 5-6	high	50%	36%
Score 7-9	very high	34%	57%

III.3 Behandlungsplan**III.3.1 Konventionelle Therapieformen bei MF**

Ruxolitinib (Jakavi®): Bei Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea. Initialdosis 2x10mg; Maximaldosis 2x25mg.

Erhöhtes Infektrisiko (bei anamnestisch Herpes-Zoster - Prophylaxe etablieren, eventuell Impfung andenken).

Sekundärmalignome (regelmäßige dermatologische Kontrollen).

Fedratinib (Inrebic®): Entweder bei Resistenz oder Intoleranz gegenüber Ruxolitinib oder ohne TKI Vorbehandlung bei Splenomegalie oder Symptomen.

Vor Start und alle 6 Monate Vitamin B1 (Thiamin) Spiegelmessung und gegebenenfalls Substitution.

Empfohlene Dosis: 400mg/Tag. Prophylaktische Antiemetika in den ersten Wochen empfohlen!

Interferon alpha Anfangsdosis: Pegyliertes Interferon alpha (Pegasys, Start 135 µg/Wo, je nach hämatologischem Ansprechen oder Nebenwirkungen Reduktion auf 90 µg/Wo oder Steigerung auf 180 µg/Wo). Bei anhaltend gutem Ansprechen in der weiteren Folge eventuell Dosisreduktion und/oder Intervallverlängerung (alle 10-14 Tage) möglich.

Hydroxyurea (Startdosis 1g/d)

CAVE: Potentiell erhöhte Sekundärmalignomgefahr beachten.

ESA (z.B. Darbepoetin alpha 150-300 µg/Woche sc)

(kontraindiziert bei Splenomegalie, Transfusionsbedürftigkeit oder EPO Spiegel > 125 U/L.)

Androgene (Danazol) 2-3x200mg/Tag

CAVE: Nebenwirkungen (Leberwerte, Virilisierung)

Lenalidomid bei del 5q bei MF

10mg/d po (Überprüfung des Therapieansprechens anhand der IWG MRT Kriterien).

(Zugelassene Höchstdosis 15mg/Tag)

Kortikosteroide 0.5mg/kg/Tag

bei transfusionsbedürftiger Anämie und nach ESA Versagen

(kontraindiziert bei Diabetes mellitus oder Osteoporose)

Splenektomie bei Therapie-refraktärer Splenomegalie mit massiven konstitutionellen Symptomen, Transfusionsbedürftigkeit, Thrombozytopenie, Kachexie, portaler Hypertension, ev. vor allogener Transplantation.

CAVE: perioperative Mortalität bis 10%, Morbidität bis zu 25% (Tefferi et al, Blood 2000;95:2226-2233., Mesa et al, Cancer 2006;107:361-370.)

Milzbestrahlung

CAVE: schwere prolongierte Zytopenie

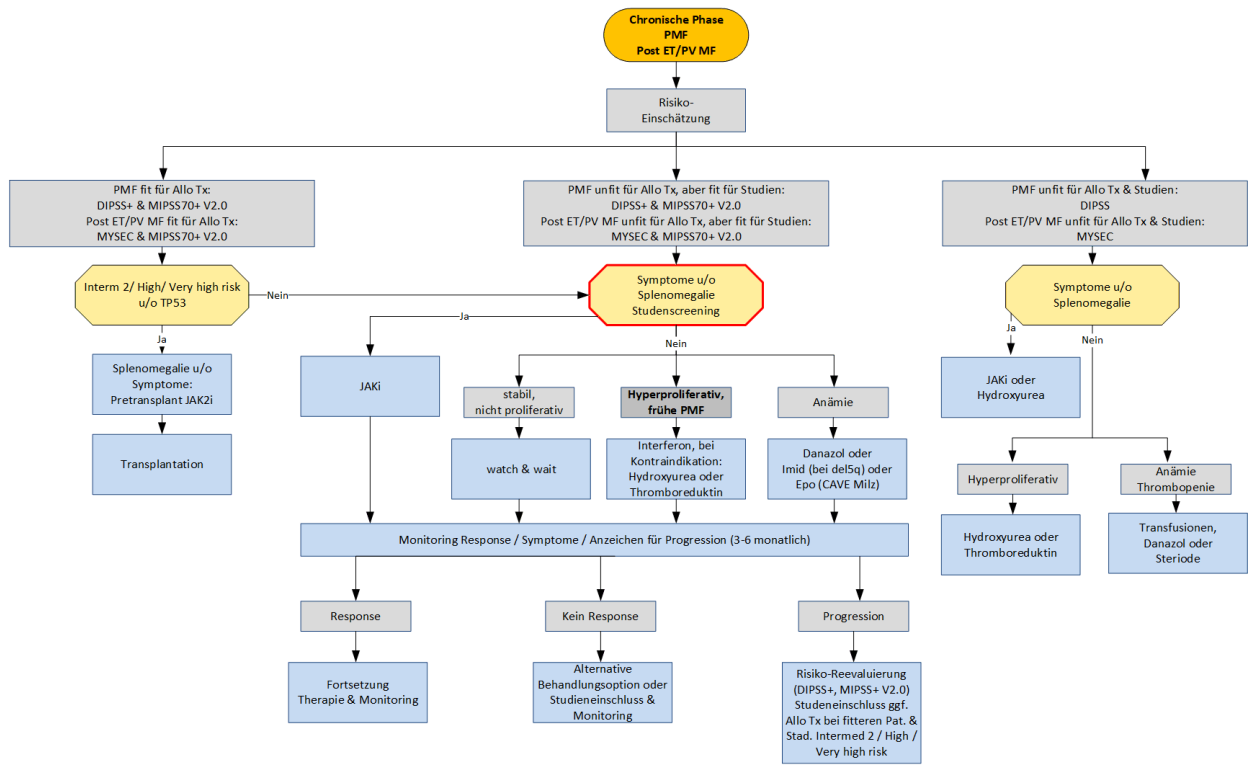
Tefferi et al, Leukemia 2007;21:1827-1828.

Mesa et al; Blood 2010;116:4436-4438.

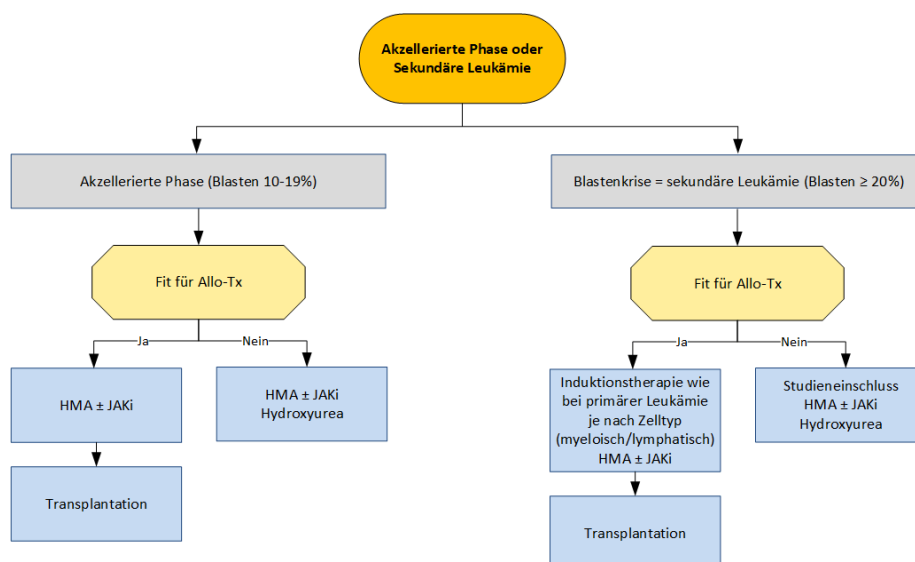
Jabbour et al; Blood 2011;118:899-902.

III.3.2 MF Behandlungsplan Flowchart

Chronische Phase



Akzellerierte Phase oder sekundäre Leukämie



III.3.3 Revidierte Responsekriterien IWG-MRT / ELN

Tefferi et al., Blood. 2013 Aug 22; 122(8): 1395–1398

Response categories	Required criteria (for all response categories, benefit must last for ≥12 wk to qualify as a response)
CR	Bone marrow: * Age-adjusted normocellularity; <5% blasts; ≤grade 1 MF† and Peripheral blood: Hemoglobin ≥100 g/L and <UNL; neutrophil count ≥ 1 × 10 ⁹ /L and <UNL; Platelet count ≥ 100 × 10 ⁹ /L and <UNL; <2% immature myeloid cells‡ and Clinical: Resolution of disease symptoms; spleen and liver not palpable; no evidence of EMH
PR	Peripheral blood: Hemoglobin ≥100 g/L and <UNL; neutrophil count ≥ 1 × 10 ⁹ /L and <UNL; platelet count ≥100 × 10 ⁹ /L and <UNL; <2% immature myeloid cells‡ and Clinical: Resolution of disease symptoms; spleen and liver not palpable; no evidence of EMH or Bone marrow: * Age-adjusted normocellularity; <5% blasts; ≤grade 1 MF†, and peripheral blood: Hemoglobin ≥85 but <100 g/L and <UNL; neutrophil count ≥ 1 × 10 ⁹ /L and <UNL; platelet count ≥50, but <100 × 10 ⁹ /L and <UNL; <2% immature myeloid cells‡ and Clinical: Resolution of disease symptoms; spleen and liver not palpable; no evidence of EMH
Clinical improvement (CI)	The achievement of anemia, spleen or symptoms response without progressive disease or increase in severity of anemia, thrombocytopenia, or neutropenia§
Anemia response	Transfusion-independent patients: a ≥20 g/L increase in hemoglobin level Transfusion-dependent patients: becoming transfusion-independent¶
Spleen response#	A baseline splenomegaly that is palpable at 5-10 cm, below the LCM, becomes not palpable** or A baseline splenomegaly that is palpable at >10 cm, below the LCM, decreases by ≥50%*** A baseline splenomegaly that is palpable at <5 cm, below the LCM, is not eligible for spleen response A spleen response requires confirmation by MRI or computed tomography showing ≥35% spleen volume reduction
Symptoms response	A ≥50% reduction in the MPN-SAF TSS††
Progressive disease‡‡	Appearance of a new splenomegaly that is palpable at least 5 cm below the LCM or A ≥100% increase in palpable distance, below LCM, for baseline splenomegaly of 5-10 cm or A 50% increase in palpable distance, below LCM, for baseline splenomegaly of >10 cm or Leukemic transformation confirmed by a bone marrow blast count of ≥20% or A peripheral blood blast content of ≥20% associated with an absolute blast count of ≥1 × 10(9)/L that lasts for at least 2 weeks
Stable disease	Belonging to none of the above listed response categories
Relapse	No longer meeting criteria for at least CI after achieving CR, PR, or CI, or Loss of anemia response persisting for at least 1 month or Loss of spleen response persisting for at least 1 month Recommendations for assessing treatment-induced cytogenetic and molecular changes
Cytogenetic remission	At least 10 metaphases must be analyzed for cytogenetic response evaluation and requires confirmation by repeat testing within 6 months window CR: eradication of a preexisting abnormality PR: ≥50% reduction in abnormal metaphases (partial response applies only to patients with at least ten abnormal metaphases at baseline)
Molecular remission	Molecular response evaluation must be analyzed in peripheral blood granulocytes and requires confirmation by repeat testing within 6 months window CR: Eradication of a pre-existing abnormality PR: ≥50% decrease in allele burden (partial response applies only to patients with at least 20% mutant allele burden at baseline)
Cytogenetic/molecular relapse	Re-emergence of a pre-existing cytogenetic or molecular abnormality that is confirmed by repeat testing

EMH, extramedullary hematopoiesis (no evidence of EMH implies the absence of pathology- or imaging study-proven nonhepatosplenic EMH); LCM, left costal margin; UNL, upper normal limit.

*Baseline and posttreatment bone marrow slides are to be interpreted at one sitting by a central review process. Cytogenetic and molecular responses are not required for CR assignment.

†Grading of MF is according to the European classification

‡Thiele et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005;90:1128.

§It is underscored that the consensus definition of a CR bone marrow is to be used only in those patients in which all other criteria are met, including resolution of leukoerythroblastosis. It should also be noted that it was a particularly difficult task for the working group to reach a consensus regarding what represents a complete histologic remission.

¶Immature myeloid cells constitute blasts + promyelocytes + myelocytes + metamyelocytes + nucleated red blood cells. In splenectomized patients, <5% immature myeloid cells is allowed.

§§See above for definitions of anemia response, spleen response, and progressive disease. Increase in severity of anemia constitutes the occurrence of new transfusion dependency or a ≥20 g/L decrease in hemoglobin level from pretreatment baseline that lasts for at least 12 weeks. Increase in severity of thrombocytopenia or neutropenia is defined as a 2-grade decline, from pretreatment baseline, in platelet count or absolute neutrophil count, according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. In addition, assignment to CI requires a minimum platelet count of ≥25,000 × 10(9)/L and absolute neutrophil count of ≥0.5 × 10(9)/L

¶¶Applicable only to patients with baseline hemoglobin of <100 g/L. In patients not meeting the strict criteria for transfusion dependency at the time of study enrollment (see as follows), but have received transfusions within the previous month, the pretransfusion hemoglobin level should be used as the baseline.

¶¶¶Transfusion dependency before study enrollment is defined as transfusions of at least 6 units of packed red blood cells (PRBC), in the 12 weeks prior to study enrollment, for a hemoglobin level of <85 g/L, in the absence of bleeding or treatment-induced anemia. In addition, the most recent transfusion episode must have occurred in the 28 days prior to study enrollment. Response in transfusion-dependent patients requires absence of any PRBC transfusions during any consecutive "rolling" 12-week interval during the treatment phase, capped by a hemoglobin level of ≥85 g/L.

¶¶¶¶In splenectomized patients, palpable hepatomegaly is substituted with the same measurement strategy.

¶¶¶¶¶Spleen or liver responses must be confirmed by imaging studies where a ≥35% reduction in spleen volume, as assessed by MRI or CT, is required. Furthermore, a ≥35% volume reduction in the spleen or liver, by MRI or CT, constitutes a response regardless of what is reported with physical examination.

¶¶¶¶¶¶Symptoms are evaluated by the MPN-SAF TSS.¹⁷ The MPN-SAF TSS is assessed by the patients themselves and this includes fatigue, concentration, early satiety, inactivity, night sweats, itching, bone pain, abdominal discomfort, weight loss, and fevers. Scoring is from 0 (absent/as good as it can be) to 10 (worst imaginable/as bad as it can be) for each item. The MPN-SAF TSS is the summation of all the individual scores (0-100 scale). Symptoms response requires ≥50% reduction in the MPN-SAF TSS.

¶¶¶¶¶¶¶Progressive disease assignment for splenomegaly requires confirmation by MRI or computed tomography showing a ≥25% increase in spleen volume from baseline. Baseline values for both physical examination and imaging studies refer to pretreatment baseline and not to posttreatment measurements.

III.4 Besondere klinische Situationen**Corona-Infektion (COVID-19) bei MPN-Patienten (PV/ET und primäre Myelofibrose)**

Der folgende Abschnitt gilt für alle MPN-Patienten (PV/ET und primäre Myelofibrose)

Es liegen bislang nur wenig Fakten und Daten vor, dass es bei Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien (MNP) zu schwereren Verläufen von COVID-19 kommt. Eine rezente Publikation berichtet über ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit fortgeschrittener Myelofibrose; speziell PMF-Patienten, die Ruxolitinib absetzen mussten wegen Covid hatten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (Barbui et al., Leukemia 2021, Jan 7: 1-9.).

Alter (über etwa 65 Jahre), chronische kardiale und pulmonale Vorerkrankungen werden nach aktuellem Wissensstand als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der COVID-19-Infektion angesehen. Da das mediane Alter der MPN-Patienten (PV, ET, PMF) bei Diagnosestellung bei etwa 60 bis 65 Jahren liegt, fällt ein erheblicher Anteil dieser Patienten in die Risikogruppe für einen komplizierten Verlauf der COVID-19 Infektion.

Zum aktuellen Zeitpunkt können keine Empfehlungen zu einer Therapieänderung bei diesen Erkrankungen abgeleitet werden. In der Regel handelt es sich um Langzeittherapien, deren Unterbrechung oder Umsetzung für den Patienten mit potenziellen Nachteilen verbunden wäre, insbesondere, wenn er darunter klinisch stabil ist.

Es kann zum jetzigen Zeitpunkt davon ausgegangen werden, dass die effektive Behandlung der MPN wichtiger ist als ungesicherte Vorsichtsmaßnahmen. Auch kann ein unnötiges Absetzen gut eingestellter Medikamente Patienten durch unerwünschte Ereignisse den Patienten gefährden, beispielsweise durch das Rebound-Phänomen nach Absetzen von Ruxolitinib. Es erscheint sogar möglich, dass mit Ruxolitinib therapierte MPN-Patienten einen Vorteil hinsichtlich des klinischen Verlaufes der COVID-19-Infektion haben, da Ruxolitinib die Hyperinflammation unterdrückt.

Es ergeben sich zunehmend Hinweise auf eine Gerinnungsaktivierung durch COVID-19 mit erhöhtem Risiko venöser Thrombosen, insbesondere bei Patienten mit vaskulären Risikofaktoren. Die [American Society of Hematology](#) schlägt deshalb eine Thromboseprophylaxe bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 Infektion vor. Dies sollte bei MPN-Patienten besonders beachtet werden.

Ausführliche und aktuelle Empfehlungen sind auf der Homepage von Onkopedia aus der [Covid-19-Leitlinie](#) zu entnehmen.

Impfempfehlung

Weder die hämatologische Grunderkrankung noch die spezifische Therapie stellen eine Kontraindikation gegen eine Schutzimpfung.

Prinzipiell gilt für die transplantierten Patienten Folgendes:

Sowohl nach B-Zell-Depletion als auch nach einer Stammzelltransplantation ist von einer fehlenden bzw. deutlich reduzierten Impfantwort auszugehen. Auch hier stellt eine Schutzimpfung frühestens nach 3 bis 6 Monaten nach der Therapie keine Kontraindikation dar.

Um das Infektionsrisiko des immunsupprimierten Patienten zu minimieren, sollten auch die Familienmitglieder auf die Covid-19-Impfung hingewiesen werden.

Eine ausführliche Impfempfehlung ist auf der Homepage von Onkopedia aus der [Covid-19-Schutzimpfung-Leitlinie](#) zu entnehmen.

III.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Verlaufskontrollen

Klinische Untersuchung, Blutbild, Serumchemie

Initialphase der Therapie: alle 2 bis 4 Wochen

nach Erreichen einer stabilen Phase: alle 3 bis 4 Monate

Ultraschall Oberbauch: alle 6 bis 12 Monate

Bei jeder Kontrolle auch Milzpalpation und Dokumentation (cm unter Rippenbogen)

Ein quantitatives Verlaufsmonitoring der Drivermutationen wird derzeit routinemäßig nicht empfohlen, kann allerdings für das Monitoring unter Interferon-Therapie hilfreich sein (6-12monatliche Bestimmung).

Ein Anstieg des JAK2 Allele Burdens lässt eine Progression der Erkrankung vermuten.

III.6 Dokumentation und Qualitätsparameter

7 Literatur/Quellenangaben

Grundlage der Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie sind die zum Zeitpunkt der Freigabe aktuell gültigen internationalen Empfehlungen von Onkopedia, ESMO und NCCN sowie Übersichtsarbeiten, u.a. aus UpToDate. Die nachfolgenden Quellenangaben zur Leitlinie stellen nur eine Auswahl der Literaturquellen dar, die für die Erkrankung bedeutsam sind. Weitere Literaturquellen sind den internationalen Leitlinien zu entnehmen.

- Arber et al. Blood 2016 May 19; 127(20):2391-405.
- Barbui et al. Blood. 2012 Aug 9;120(6):1197-201.
- Barbui et al. Blood Cancer Journal (2015) 5, e337.
- Barosi et al. Leukemia 2008;22:437-438.
- Barbui et al., Leukemia 2021, Jan 7: 1-9.
- Buxhofer-Ausch et al., Wien Klin Wochenschr (2020). <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01761-3>
- Camps C. et al., Haematologica, 2016 Nov;101(11):1306-1318.
- Cervantes et al. Blood 2009;113:2895-2901.
- Gagelmann et al, Session: 634, ASH 2018.
- Gangat et al. J Clin Oncol 2011;29:392-397.
- Grieshammer et al., Exp Review of Hematology 2018.
- Guglielmelli et al, J Clin Oncol. 2018 Feb 1;36(4):310-318.
- Ianotto et al. Br J Haematol. 2013 Sep;162(6):783-91. doi: 10.1111/bjh.12459
- Jabbour et al. Blood 2011;118:899-902.
- Kröger et al. Leukemia 2015 Nov;29(11):2126-33.
- Marchioli et al. N Engl J Med 2013;368:22-33.
- Mesa RA et al., Leuk Res. 2009 Sep; 33(9): 1199–1203.
- Mesa et al. Blood 2010;116:4436-4438.
- Ngyen & Kiladjian, ASH Educational 2012.
- Passamonti et al. Blood 2010;115:1703-1708.
- Passamonti et al, Leukemia. 2017 Dec;31(12):2726-2731.
- Steurer et al. Cancer 2004;101:2239-2246.
- Tefferi et al. Leukemia 2007;21:1827-1828.
- Tefferi et al., Blood. 2013 Aug 22; 122(8): 1395–1398
- Tefferi et al, J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36(17):1769-1770.
- Thiele et al. Haematologica 2005;90:1128-1132.
- Yan Beauverd et al., Haematologica 2016.

Anhang: Informationen zu laufenden Studien

Kontaktaufnahme für Studienanfragen für alle Patientinnen und Patienten (Studienscreening):

OÄ Priv. Doz. Dr. Veronika Buxhofer-Ausch, 0732 7676 4409; veronika.buxhofer-ausch@ordensklinikum.at

OÄ Priv. Doz. Dr. Sonja Heibl, 07242 415 92201; sonja.heibl@klinikum-wegr.at