**BCR/ABL-negative myeloproliferative Neoplasien**

**MPN**

**Medizinische Leitlinie**

**Tumorzentrum Oberösterreich**

|  |  |
| --- | --- |
| Leitlinie erstellt von: | OÄ Priv. Doz. Dr. Veronika Buxhofer-Ausch (OKL);  Prim. Univ. Doz. Dr. Karl Aichberger (RO) |
| 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) |
| Fachliche Freigabe: | OÄ Priv. Doz. Dr. Veronika Buxhofer-Ausch  Revision vom 07.04.2022 |

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 4](#_Toc71015565)

[I. Polycythemia Vera (PV) 4](#_Toc71015566)

[I.2 Diagnostik und Scoring 4](#_Toc71015567)

[I.2.1 Diagnostik 4](#_Toc71015568)

[I.2.2 Differentialdiagnose 5](#_Toc71015569)

[I.2.3 Diagnostische Kriterien nach WHO 2016 5](#_Toc71015570)

[I.2.4 Risikostratifizierung für thromboembolische Ereignisse 6](#_Toc71015571)

[I.3 Behandlungsplan 6](#_Toc71015572)

[PV Behandlungsplan Flowchart 7](#_Toc71015573)

[I.4 Besondere klinische Situationen 8](#_Toc71015574)

[PV und Schwangerschaft 8](#_Toc71015575)

[Corona-Infektion (COVID-19) bei MPN-Patienten siehe III.4 9](#_Toc71015576)

[I.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge 9](#_Toc71015577)

[I.5.1 Verlaufskontrollen 9](#_Toc71015578)

[I.5.2 ELN Definition für ein hämatologisches Therapieansprechen 9](#_Toc71015579)

[I.5.3 Zeichen der Progression der Myeloproliferation 9](#_Toc71015580)

[I.5.4 Diagnosekriterien für Übergang in sekundäre Myelofibrose 10](#_Toc71015581)

[I.5.5 Therapie der sekundären Myelofibrose 10](#_Toc71015582)

[I.6 Dokumentation und Qualitätsparameter 10](#_Toc71015583)

[II. Essentielle Thrombozythämie (ET) 10](#_Toc71015584)

[II.2 Diagnostik und Scoring 10](#_Toc71015585)

[II.2.1 Diagnostik 10](#_Toc71015586)

[II.2.2 Diagnostische Kriterien nach WHO 2016 11](#_Toc71015587)

[II.2.3 Risikostratifizierung für thromboembolische Ereignisse 12](#_Toc71015588)

[II.3 Behandlungsplan 13](#_Toc71015589)

[ET Behandlungsplan Flowchart 14](#_Toc71015590)

[II.4 Besondere klinische Situationen 14](#_Toc71015591)

[II.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge 15](#_Toc71015592)

[II.5.1 Verlaufskontrollen 15](#_Toc71015593)

[II.5.2 ELN Definitionen für klinisch hämatologischen Response bei ET 15](#_Toc71015594)

[II.5.3 Diagnosekriterien für Übergang in sekundäre Myleofibrose 15](#_Toc71015595)

[II.5.4 Therapie der sekundären Myelofibrose 16](#_Toc71015596)

[II.6 Dokumentation und Qualitätsparameter 16](#_Toc71015597)

[III. Primäre Myelofibrose (PMF) inkl. frühe PMF 17](#_Toc71015598)

[III.2 Diagnostik und Scoring 17](#_Toc71015599)

[III.2.1 Diagnostik 17](#_Toc71015600)

[III.2.2 Diagnosestellung nach WHO 2016 17](#_Toc71015601)

[III.2.3 Scoring und Survival bei fortgeschrittener PMF 19](#_Toc71015602)

[III.3 Behandlungsplan 21](#_Toc71015603)

[III.3.1 Konventionelle Therapieformen bei PMF 21](#_Toc71015604)

[III.3.2 PMF Behandlungsplan Flowchart 22](#_Toc71015605)

[III.3.3 Revidierte Responsekriterien IWG-MRT / ELN 23](#_Toc71015606)

[III.4 Besondere klinische Situtationen 24](#_Toc71015607)

[Corona-Infektion (COVID-19) bei MPN-Patienten (PV/ET und primäre Myelofibrose) 24](#_Toc71015608)

[III.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge 25](#_Toc71015609)

[Verlaufskontrollen 25](#_Toc71015610)

[III.6 Dokumentation und Qualitätsparameter 25](#_Toc71015611)

[7 Literatur/Quellenangaben 26](#_Toc71015612)

[Anhang: Informationen zu laufenden Studien 27](#_Toc71015613)

# 1 Allgemeines

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

## Polycythemia Vera (PV)

# I.2 Diagnostik und Scoring

### I.2.1 Diagnostik

**Anamnese/Status**

* Schwindel, Kopfschmerz, Juckreiz
* 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**

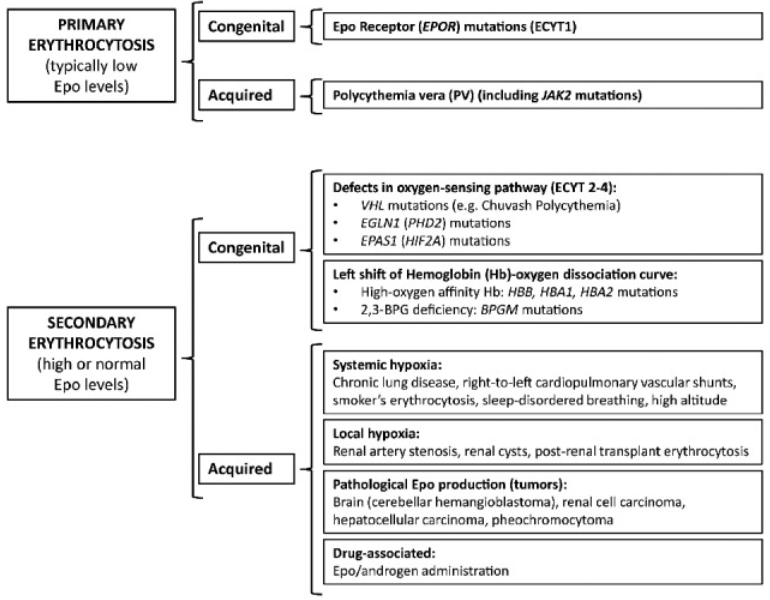
* Blutbild mit Differentialblutbild, BSG, CRP, LDH, Eisenspiegel, Ferritin, PTZ, aPTT, GOT, GPT, gamma-GT, AP, Bilirubin, Harnsäure
* EPO-Spiegel
* Lungenfunktion und arterielle Blutgasanalyse
* Myeloisches NGS-Panel bei therapiefitten Patienten (Labor für molekulargenetische Diagnostik, Ordensklinikum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

**Untersuchungen**

* Knochenmarkpunktion mit Aspirationszytologie, Zytogenetik, Histologie (ggf. pathologische Zweitmeinung Prof. Beham-Schmid, Graz)
* 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-Sequenzing

(MGD Labor für Molekulargenetische Diagnostik OKL BHS. [Zuweisung](https://www.ordensklinikum.at/fileadmin/user_upload/3_downloads/patienten/Zuweisung_zur_humangenetischen_Diagnostik_LMGD.pdf) zur humangenetischen Diagnostik.)

### I.2.3 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.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Hemoglobin, g/dl | A1 | > 16,5 in men  > 16,0 in women  or |
| Red cell mass |  | increased |
| Hematocrit, % |  | > 49% in men  > 48% in women |
| Clonal genetic abnormality | A3 | JAK2 mutation |
| Subnormal serum erythropoietin level | B | yes/no |
| Bone marrow (BM) histology \* | A2 | BM with age-adjusted hypercellularity and trilineage growth (panmyelosis) with pleomorphic, mature megakaryocytes |
| Diagnosis of PV requires | A1-3 or A1+2 and the B criterion | |
| A category: major criteria  B category: minor criteria |  | |

\* criterion “BM histology” my 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 upt 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 MF).

### 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 >250mg/ 2 Wochen!). Einschluss in Besremi-PASS-Studie.
* Falls Besremi® nicht bewilligt wird Einstellung auf 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** 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.

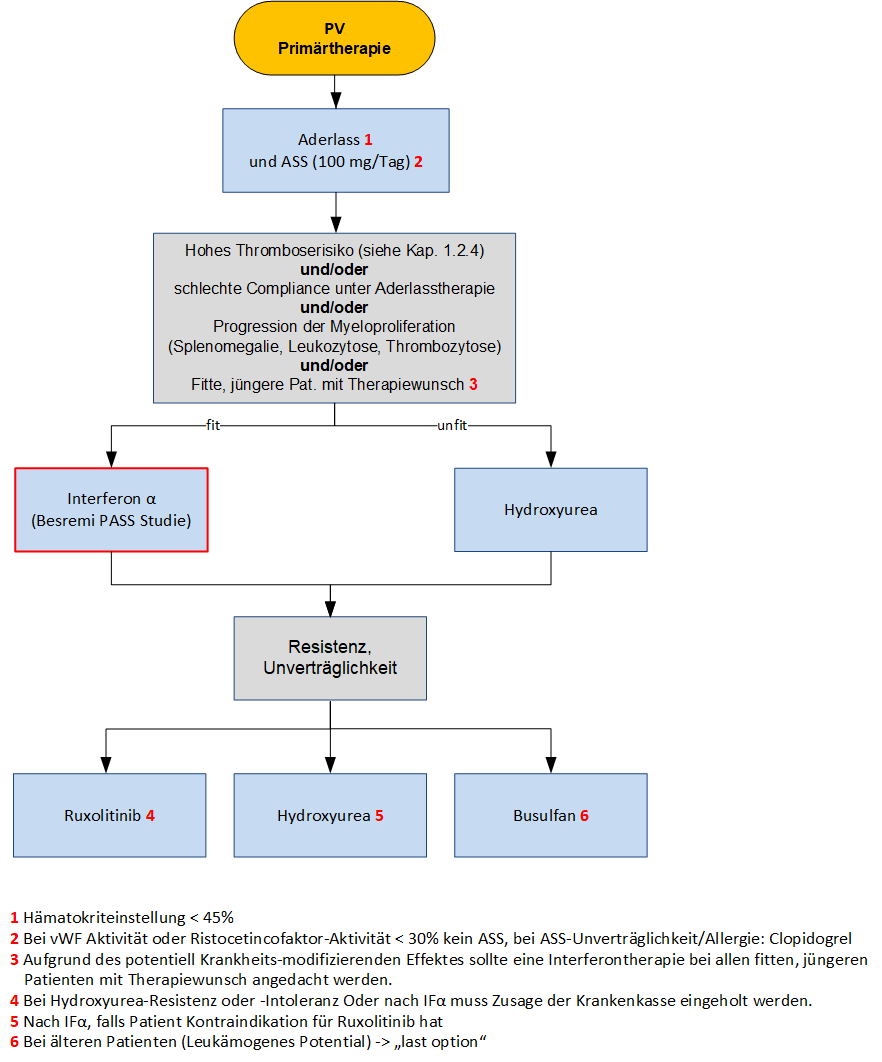
* Cave: Erhöhtes Infektrisiko (bei positiver Anamnese Herpes-Zoster - Prophylaxe etablieren, eine Impfung sollte angedacht werden).
* Sekundärmalignome (regelmäßige dermatologische Kontrollen).
* Entzugssyndrom bei plötzlichem Absetzen möglich

**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



# 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](#_III.4_Corona-Infektion_(COVID-19))

# 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 Verlaufsmonitoring 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 (Uniklinik Graz) 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

## 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 109/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 posititve 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

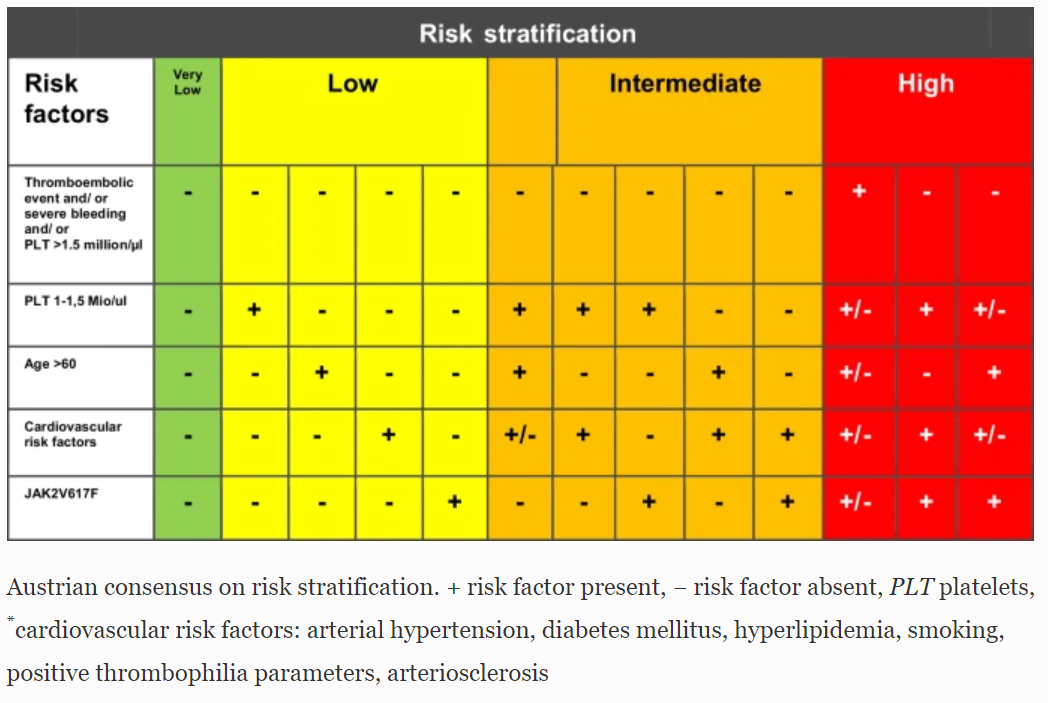
Barbui et al. Blood. 2012 Aug 9;120(6):1197-201

**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

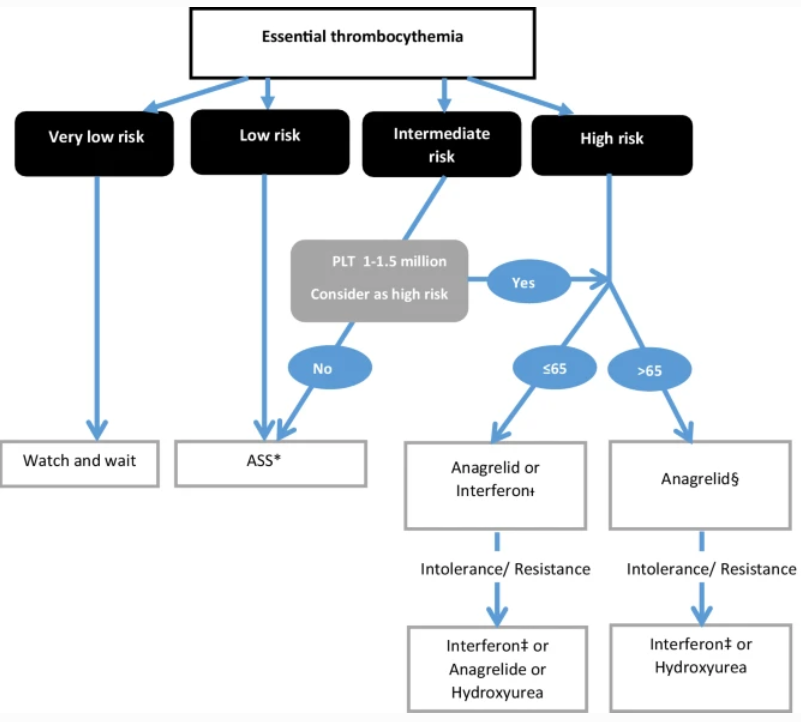
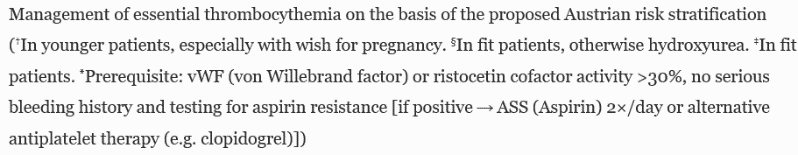
**4) „Österreichischer Thrombosescore“ (Buxhofer-Ausch et al., WiKliWo 2020)**



# 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 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** Anfangsdosis: 1g/d (20 mg/kg/d), weitere Steigerung der Dosis möglich. CAVE: Erhöhtes Sekundärmalignomrisiko nicht ausgeschlossen!

### ET Behandlungsplan Flowchart



(Buxhofer-Ausch et al., WiKliWo 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](#_III.4_Corona-Infektion_(COVID-19))

# 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 Verlaufsmonitoring 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 Myleofibrose

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)

## 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. Palpaple 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 markera or no evidence for reactive reticulin fibrosisb. |
| Clinical findings | B | criteria   1. Anemia 2. Leukocytosis > 11 G/L 3. Palpaple 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](http://www.mysec-pm.eu/) | [IPSS](https://thehematologist.org/myelofibrosis-ipss-risk-calculator/) | [DIPSS](https://www.mdcalc.com/dipss-dynamic-international-prognostic-scoring-system-myelofibrosis) | | [DIPSS Plus](https://reference.medscape.com/calculator/315/dipss-plus-score-for-prognosis-in-myelofibrosis) | [MIPSS70 & MIPSS70+](http://www.mipss70score.it/) | | | |
| **CONSIDERED RISK FACTORS** | | | | | | | | |
| **Clinical** | Age (0.15 per y of age)  Constitutional symptoms1  Hb < 11 mg/dl  WBC > 25 G/L  PLT < 150 G/L  Periph. blasts ≥ 3% | Age >65  Constitutional symptoms1  Hb < 10 mg/dl  WBC > 25 G/L  Periph. blasts ≥ 1% | Age >65  Constitutional symptoms1  Hb < 10 mg/dl  WBC > 25 G/L  Periph. blasts ≥ 1% | Age >65  Constitutional symptoms1 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. symptoms1 | 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. symptoms1 | | | | |
| **Cytogenetics** |  |  |  | **Unfavorable**  (complex or 2 abberations 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 chromosme 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 **HMR3** 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)

**Korticosteroide** 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

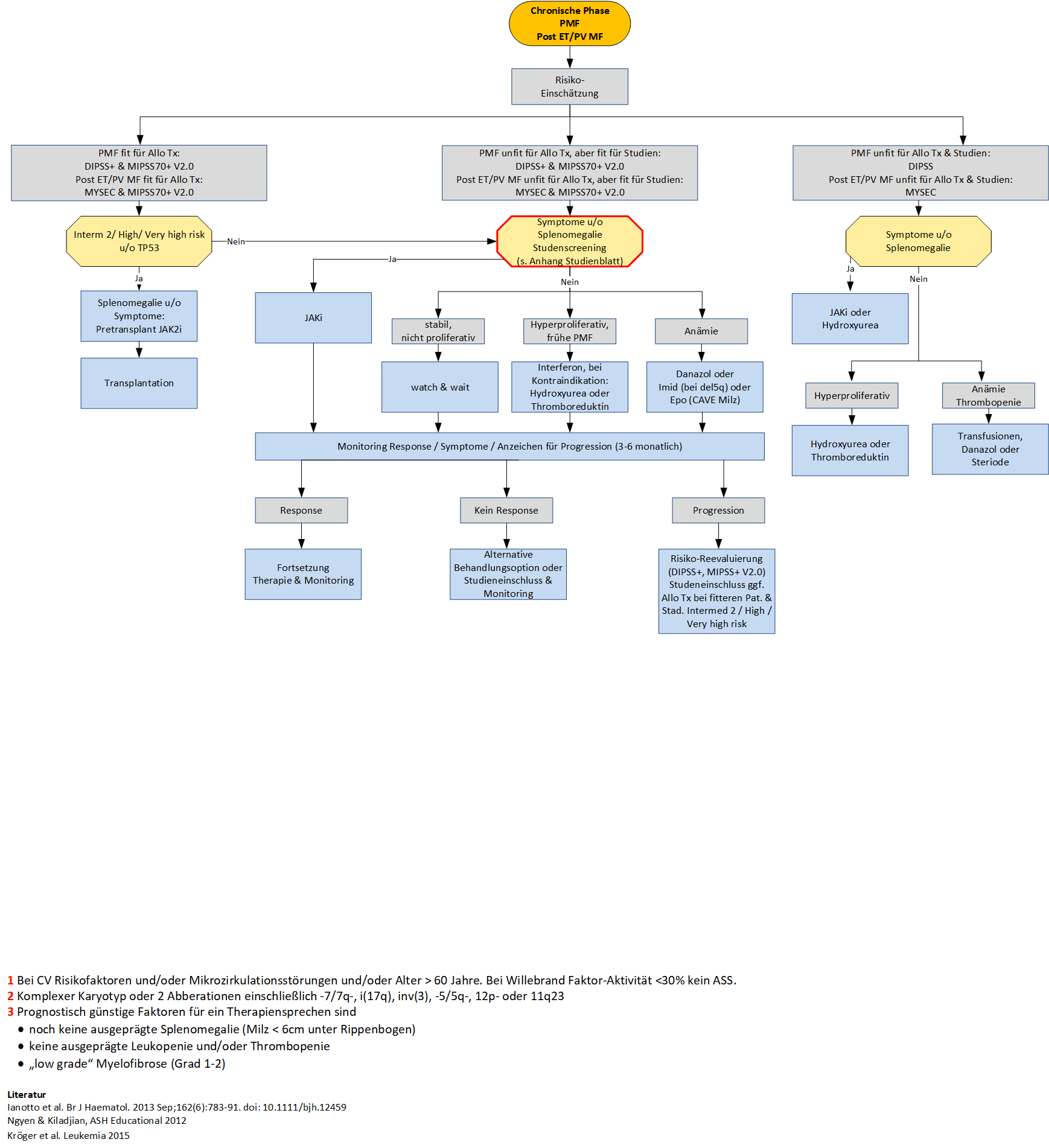
Tefferi et al, Leukemia 2007;21:1827-1828.

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

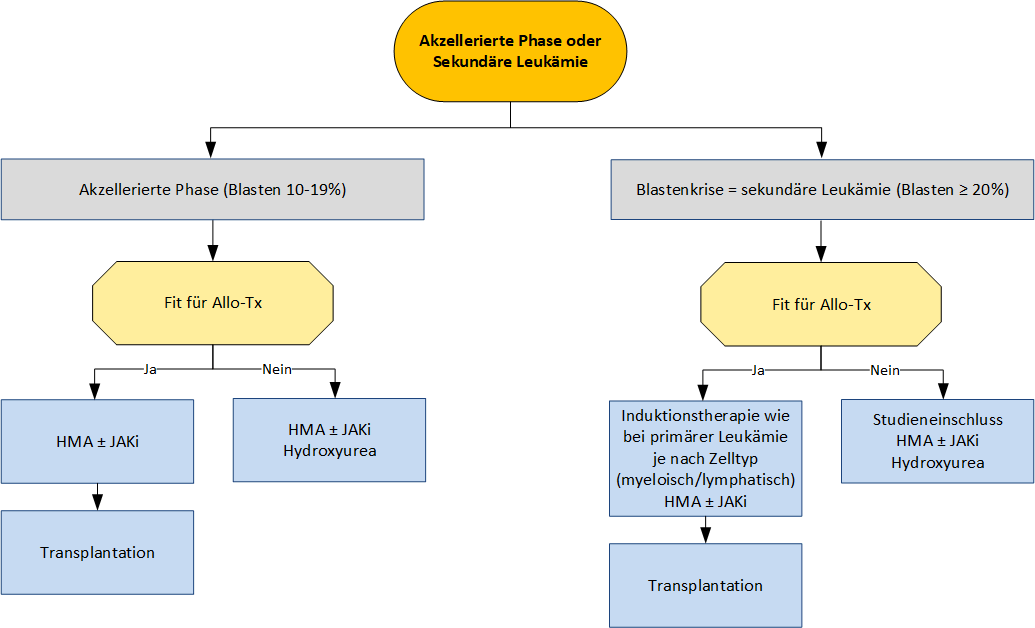
Jabbour et al; Blood 2011;118:899-902.

### III.3.2 MF Behandlungsplan Flowchart

**Chronische Phase**

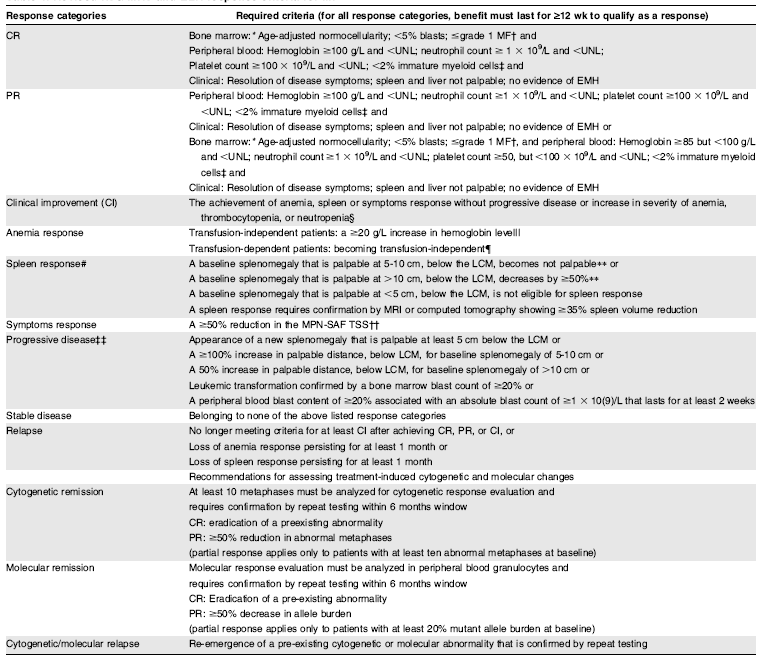


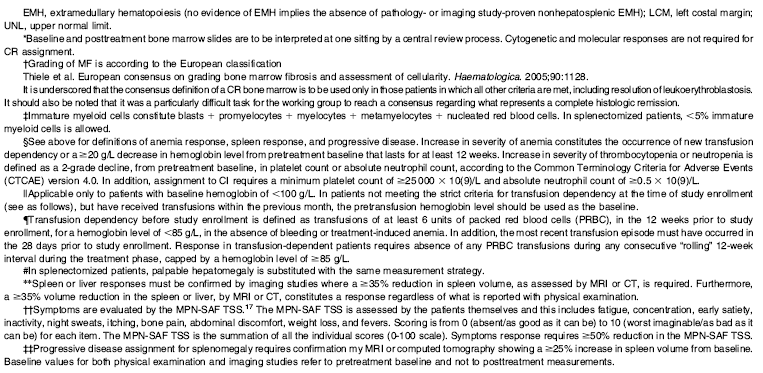
**Akzellerierte Phase oder sekundäre Leukämie**



### III.3.3 Revidierte Responsekriterien IWG-MRT / ELN

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





# III.4 Besondere klinische Situtationen

## 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](https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation) 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](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patienten-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html#ID0EPMAG) 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](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/covid-19-vakzine-20210107.pdf) 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):

Veronika Buxhofer-Ausch, 0732 7676 4409; [veronika.buxhofer-ausch@ordensklinikum.at](mailto:veronika.buxhofer-ausch@ordensklinikum.at)